



# К ОЛОПРОКТОЛОГИЯ

научно-практический медицинский журнал

№ 2 (64) 2018

ISSN 2073-7556

<http://www.gnck.ru>

<http://akr-online.ru>



## EVIS EXERA III

### Совершенствуйте искусство эндоскопии

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

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

**Ассоциация  
колопроктологов  
России**



**Адрес редакции и издателя:**

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

**Ответственный секретарь:**

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

**Зав. редакцией  
и выпускающий редактор:**

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

**Регистрационное  
удостоверение**

ПИ №77-14097

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

**Индекс: 80978**

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

Журнал включен в Российский  
индекс научного цитирования.

С электронной версией журнала  
можно ознакомиться на сайте  
научной электронной библиотеки  
по адресу: <http://elibrary.ru/>

Редакция журнала не несет  
ответственность за содержание  
рекламных объявлений

Подписано в печать 30.05.2018

Формат 200×280 мм

Усл. печ. л. 18,39

Тираж 1000 экз. Заказ № 00589-8

Отпечатано в ООО «Кедр».

119021, Москва, Зубовский бульвар,

д. 21-23, стр. 1

# КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

## № 2 (64) 2018

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

Выходит один раз в три месяца  
Основан в 2002 году

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

**Russian  
Association of  
Coloproctology**



# KOLOPROKTOLOGIA

## № 2 (64) 2018

JOURNAL OF RUSSIAN  
ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY

ISSN 2073-7556

Since 2002 year

### EDITORIAL OFFICE

Saliyam Adil 2,  
Moscow, Russia, 123423

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

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

<http://akr-online.ru>

<http://www.gnck.ru>

### Editor-in-Chief

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

### Editorial board

Prof. S.I. ACHKASOV, Moscow, Russia  
Prof. L.A. BLAGODARNY, Moscow, Russia  
Cand. med. sci. A.V. VESELOV, Moscow, Russia  
Prof. O.V. GOLOVENKO, Moscow, Russia  
Dr. med. sci. V.N. KASHNIKOV, Moscow, Russia  
Prof. A.M. KUZMINOV, Moscow, Russia  
Cand. med. sci. A.I. MOSKALEV, Moscow, Russia  
Prof. I.V. PODDUBNY, Moscow, Russia  
Prof. A.V. PUGAEV, Moscow, Russia  
Dr. med. sci. A.Y. TITOV, Moscow, Russia  
Dr. med. sci. S.A. FROLOV, Moscow, Russia  
Prof. I.L. HALIF, Moscow, Russia

### EDITORIAL ADVISORY BOARD

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



# СОДЕРЖАНИЕ

---

## РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

*Ачкасов С.И., Алешин Д.В.*

ОСТАЛОСЬ ЛИ МЕСТО ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ  
МЕДЛЕННО-ТРАНЗИТНЫХ ЗАПОРОВ .....7

## СТАТЬЯ НОМЕРА

*Diane Mege, Yves Panis*

LAPAROSCOPIC SURGERY FOR INFLAMMATORY  
BOWEL DISEASE (перевод с английского: Сайфутдинова К.Р.) ..... 14

*Самсонов Р.Б., Тарасов М.А., Бурдаков В.С., Штам Т.А., Гуляев А.М.,  
Ткаченко О.Б., Рыбаков Е.Г., Филатов М.В., Айгнер А., Малек А.В.*

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКЗОСОМАЛЬНЫХ  
МИКРОРНК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ..... 25

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Ачкасов С.И., Суровегин Е.С., Сушков О.И., Лукашевич И.В., Савушкин А.В.*

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО  
ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ В КОЛОПРОКТОЛОГИИ ..... 32

*Ачкасов С.И., Сушков О.И., Москалев А.И., Ланцов И.С.*

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ЛИКВИДАЦИИ  
ПРЕВЕНТИВНОЙ ИЛЕОСТОМЫ ..... 39

*Белик Б.М., Ковалев А.Н., Хатламаджиян А.Л.*

РОЛЬ ФЛЕБОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ГЕМОРРОЯ ..... 48

*Гиберт Б.К., Матвеев И.А., Бородин Н.А., Жуков П.А., Захарова А.Н., Яньшина А.А.*

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ В ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ ..... 54

*Захарченко А.А., Попов А.В., Винник Ю.С., Маркелова Н.М.*

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ МАСЛЯНОЙ  
ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ РЕКТАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ В КОМБИНИРОВАННОМ  
ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ ..... 59

*Карпухин О.Ю., Панкратова Ю.С., Черкашина М.И., Шакуров А.Ф., Зиганшин М.И.*

ОСЛОЖНЁННЫЙ ДИВЕРТИКУЛИТ: ТАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ ..... 68

# СОДЕРЖАНИЕ

---

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ  
ТЕРАПИИ АДАЛИМУМАБОМ И АЗАТИОПРИНОМ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА .....73

*Сухина М.А., Калашникова И.А., Кашников В.Н.,  
Веселов А.В., Михалевская В.И., Пиядина А.Ю.*

ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ  
НА РОСТ БИОПЛЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ .....78

*Тимербулатов М.В., Куляпин А.В., Лопатин Д.В., Аитова Л.Р.*

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПЕРФОРАТИВНЫМ ДИВЕРТИКУЛИТОМ, ЗА 15 ЛЕТ .. 85

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Гайнуллина Э.Н., Ахмеров Р.Р., Тимербулатов Ш.В.*

ОСТРЫЙ ДИВЕРТИКУЛИТ У БОЛЬНОЙ С SITUS VISCERUS  
INVERSUS TOTALIS (клиническое наблюдение) ..... 89

*Семионкин Е.И., Хубезов Д.А., Трушин С.Н.,  
Луканин Р.В., Серебрянский П.В., Юдина Е.А.*

ОСТРАЯ ПЕРФОРАТИВНАЯ ЯЗВА ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТА С АНАЭРОБНЫМ  
ПАРАПРОКТИТОМ (клинические наблюдения) .....91

*Успенская Ю.Б., Белогубова С.Ю.*

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕКАЛЬНОГО  
КАЛЬПРОТЕКТИНА У ПАЦИЕНТОК С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ  
(обзор литературы и клинические наблюдения) ..... 95

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Ланцов И.С., Москалев А.И., Сушков О.И.*

ЛИКВИДАЦИЯ ДВУСТВОЛЬНЫХ ИЛЕОСТОМ (обзор литературы) ..... 102

*Шубин В.П., Шелыгин Ю.А., Сушков О.И., Цуканов А.С.*

РОЛЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА  
В РАЗВИТИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (обзор литературы) ..... 111

## ЮБИЛЕЙ

ЗАХАРЧЕНКО А.А. .... 118

# CONTENTS

---

*Achkasov S.I., Aleshin D.V.*

SURGERY OF SLOW-TRANSIT CONSTIPATION AT THE FORK .....7

*Diane Mege, Yves Panis*

LAPAROSCOPIC SURGERY FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE ..... 14

*Samsonov R.B., Tarasov M.A., Burdakov V.S., Shtam T.A., Guljaev A.M.,  
Tkachenko O.B., Rybakov E.G., Filatov M.V., Aigner A., Malek A.V.*

DIAGNOSTIC VALUE OF EXOSOMAL MIRNAS FOR COLORECTAL CANCER ..... 25

*Achkasov S.I., Surovegin E.S., Sushkov O.I., Lukashevych I.V., Savushkin A.V.*

RESULTS OF THE IMPLEMENTATION OF THE ENHANCED  
RECOVERY PROGRAM IN COLOPROCTOLOGY ..... 32

*Achkasov S.I., Sushkov O.I., Moskalev A.I., Lantsov I.S.*

OUTCOMES OF LOOP ILEOSTOMY CLOSURE METHODS ..... 39

*Belik B.M., Kovalev A.N., Khatlamadzhiyan A.L.*

ADMINISTRATION OF PHLEBOTROPIC DRUGS DURING  
COMPLEX TREATMENT OF ACUTE HEMORRHOIDS ..... 48

*Gibert B.K., Matveev I.A., Borodin N.A., Zkhukov P.A., Zakharova A.N., Yanshina A.A.*

ACTUAL CLINICAL APPROACH FOR COMPLICATED  
DIVERTICULAR DISEASE IN GENERAL SURGERY DEPARTMENT ..... 54

*Zakharchenko A.A., Popov A.V., Vinnik Y.S., Markelova N.M.*

COMPARATIVE RESULTS OF PREOPERATIVE OIL CHEMOEMBOLIZATION  
OF REACTAL ARTERIES IN COMBINED TREATMENT OF RESECTABLE RECTAL CANCER. ... 59

*Karpukhin O.Yu., Pankratova Yu.S., Cherkashina M.I., Shakurov A.F., Ziganshin M.I.*

COMPLICATED DIVERTICULITIS: MANAGEMENT, DIAGNOSIS, TREATMENT ..... 68

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

THE EFFICIENCY OF POSTOPERATIVE PREVENTIVE TREATMENT  
BY ADALIMUMAB AND AZATHIOPRINE IN CROHN'S DISEASE .....73

*Sukhina M.A., Kalashnikova I.A., Kashnikov V.N.,  
Veselov A.V., Mikhalevskaya V.I., Piyadina A.Yu.*

EFFECT OF ANTIMICROBIAL AGENTS ON THE BIOFILM GROWTH OF CLINICAL ISOLATES ... 78

*Timerbulatov M.V., Kulyapin A.V., Lopatin D.V., Aitova L.R.*

DIAGNOSTIC TACTICS IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIVERTICULAR  
DISEASE COMPLICATED BY A PERFORATED DIVERTICULITIS IN 15 YEARS ..... 85

# CONTENTS

---

*Gainullina E.N., Akhmerov RR., Timerbulatov Sh.V.*

ACUTE DIVERTICULITIS IN A PATIENT WITH SITUS VISCERUS  
INVERSUS TOTALIS (clinical observation) . . . . . 89

*Semionkin E.I., Khubezov D.A., Trushin S.N., Lukanin R.V., Serebryanky P.V., Judina E.A.*

ACUTE PERFORATING ULCER OF THE STOMACH IN THE PATIENT  
WITH ANAEROBIC PARAPROCTITIS (clinical observation) . . . . . 91

*Uspenskaya Y.B., Belogubova S.J.*

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF FECAL CALPROTECTIN APPLICATION  
IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES DURING PREGNANCY  
(literature review and clinical observations) . . . . . 95

*Lantsov I.S., Moskalev A.I., Sushkov O.I.*

LOOP ILEOSTOMY CLOSURE (review) . . . . . 102

*Shubin V.P., Shelygin Yu.A., Sushkov O.I., Tsukanov A.S.*

THE ROLE OF THE EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION  
IN THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER (review) . . . . . 111

ZAKHARCHENKO A.A. (60 YEARS) . . . . . 118

## **Уважаемые читатели!**

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

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



# ОСТАЛОСЬ ЛИ МЕСТО ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕДЛЕННО-ТРАНЗИТНЫХ ЗАПОРОВ<sup>1</sup>

Ачкасов С.И., Алешин Д.В.

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

Статья посвящена анализу показаний к хирургическому лечению медленно-транзитных запоров с точки зрения соответствия цели лечения и цели операции (колэктомии), а также последствий хирургического вмешательства.

**[Ключевые слова: медленно-транзитные запоры, хирургическое лечение, колэктомия]**

## SURGERY OF SLOW-TRANSIT CONSTIPATION AT THE FORK

Achkasov S.I., Aleshin D.V.

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

The article is focused on surgical treatment of slow-transit constipation from point of accordance of treatment goal and surgery goal and consequences of surgery.

**[Key words: Slow-transit constipation, surgical treatment, colectomy]**

**Адрес для переписки: Алешин Денис Викторович, к.м.н., заведующий операционным блоком ФГБУ ГНЦК им. А.Н.Рыжих, ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423, тел.: 8-916-694-11-21, e-mail: aleshindv@yandex.ru**

*Но если это до известной степени даже возможно, то спрашивается – нужно ли это?*

*Проф. С.П. Федоров  
«Хирургия на распутье», 1925 г.*

## ВВЕДЕНИЕ

История хирургического лечения хронических запоров начинается с 1908 года, когда сэр William Arbuthnot Lane, лондонский хирург, опубликовал результаты первой серии операций по поводу «хронического кишечного стаза» у пациентов с головными болями, вялостью и прочими предполагаемыми системными проявлениями «аутоинтоксикации», как основным следствием запоров, Lane W.A. формировал обходной илеосигмоидный анастомоз без удаления ободочной кишки. Когда подобная клиническая картина сочеталась с выраженным абдоминальным болевым синдромом, выполнялась колэктомия с илеосигмоидным или илеоректальным анастомозом [1]. В дальнейшем Chapple H. (1911) опубликовал результаты хирургического лечения 50 пациентов с рефрактерными запорами. В эту группу была включена и часть пациен-

тов Lane W.A. [2]. Большая частота осложнений, а также высокий уровень летальности, который по данным Lane W.A. (1908) составил 21%, были причиной весьма скептического отношения хирургической общественности к предложенному способу лечения запоров. Но в последующем, с развитием хирургической и анестезиологической техники, интерес к оперативным вмешательствам при запорах возрос.

За прошедшее столетие было предложено немало способов хирургической коррекции запоров, включая различные фиксирующие операции, резекции аномально удлинённых отделов ободочной кишки, удаление одних с перемещением на их место других отделов ободочной кишки и прочие экзотические варианты. К настоящему времени большинство авторов сходятся в том, что наиболее оправданным является выполнение колэктомии в том или ином виде [3-5]. Обсуждаются преимущества и недостатки илеоректального, цекоректального или асцендоректального анастомозов, открытого или лапароскопического доступа, но основной принцип остается один – необходимость обширной резекции ободочной кишки. Таким образом, больших противоречий относительно объема операции нет. Однако, основной вопрос, как и прежде, заключается не в том, каким образом оперировать и что удалять, а в том, надо ли оперировать такого рода пациентов вообще.

При этом, оценка клинической ситуации врачом,

<sup>1</sup> Материалы лекции доложены на конференции ESCP, Берлин, 20-22 сентября 2017 года, на научно-практической конференции «Актуальные вопросы колопроктологии», Воронеж, 26-28 октября 2017 года.

как правило, не совпадает с оценкой самого пациента. В руки хирурга больной попадает уже после многолетних попыток «вылечиться» от запоров различными слабительными, физиотерапевтическими методами, с психо-эмоциональной фиксацией на своем состоянии. Все свои проблемы, начиная от прыщей и заканчивая недовольством начальника на работе, он навязчиво связывает с запорами. Этому немало способствует информация о «болезни всех болезней», которую он получает из парамедицинских и совсем не медицинских источников, и хирург становится для него последним спасителем, который одним взмахом ножа поможет разрешить все жизненные неурядицы.

Для хирурга же ситуация выглядит иначе. Его задача, прежде всего, не навредить. В этой связи применение потенциально опасного и чреватого многочисленными неблагоприятными последствиями хирургического вмешательства, требует серьезного обдумывания.

Чтобы как-то определиться, нужно, прежде всего, ответить на вопрос, а ради чего мы, собственно, собираемся оперировать? От чего мы спасаем пациента, на что направлена операция и на основании чего мы решаем, что консервативное лечение уже исчерпало себя? Наконец, чем платит пациент за ожидаемый результат?

## ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ

Решительность сэра Lane W.A. была обусловлена его убежденностью, что «несомненно, аутоинтоксикация является причиной всех хронических болезней цивилизации» [6]. И эта убежденность была, вероятно, такова, что перевешивала более, чем 20% уровень периоперационной летальности.

Однако, как справедливо отмечают Muller-Lissner S.A. с соавт. (2004), ни в одном исследовании не было продемонстрировано повышение уровня каких-либо токсинов в крови у пациентов с хроническими запорами. Да и сам факт быстрого купирования симптомов «аутоинтоксикации» после опорожнения кишечника ставит под сомнение обусловленность их всасыванием токсинов из толстой кишки. Кроме того, широкий спектр симптомов и болезней, причиной которых могла бы быть «аутоинтоксикация», часто наблюдается у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, причем с преобладанием как запоров, так и поносов.

При мета-анализе 14 опубликованных контролируемых исследований Sonnenberg A. и Muller A.D. (1993) выявили достоверную связь между хроническими запорами, использованием слабительных и риском развития колоректального рака. Но при

этом относительный риск для запоров и слабительных был в разы ниже, чем для различных пищевых компонентов, таких как жир, мясо, алкоголь, а также для низкошлаковой диеты. Таким образом, более вероятно, что риск развития рака увеличивают не столько запоры сами по себе, сколько особенности диеты.

Наконец, в опубликованном в 2013 году австралийском популяционном исследовании, основанном на данных регулярных опросов более, чем 5000 пожилых пациенток в течение 15 лет, было продемонстрировано существенное влияние запоров на качество жизни, но вот статистически значимого увеличения уровня смертности, после коррекции по сопутствующим заболеваниям, обнаружить не удалось.

По существу, единственная область, где отрицательное влияние хронических запоров было продемонстрировано в многочисленных исследованиях – это качество жизни. Систематический обзор Belsey J. с соавт. (2010), который упоминается и в рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) от 2013 года, выявил 10 исследований, включая 4 популяционных, в которых использовались Римские критерии диагностики запора и универсальные шкалы оценки качества жизни. По сравнению со «здоровым контролем», у людей с запорами были снижены показатели, относящиеся к общему здоровью, ментальному здоровью и социальному функционированию. Ментальный и физический компоненты у госпитализированных пациентов были сравнимы с таковыми у больных с болезнью Крона. А среди амбулаторных пациентов оценка по шкале SF-36 соответствовала результатам у больных с гастроэзофагеальным рефлюксом, гипертонией, диабетом и депрессией.

Таким образом, хронические запоры представляются, в целом, доброкачественным расстройством, оказывающим существенное влияние на качество жизни пациентов, но не на ее продолжительность. То есть лечение запоров направлено на улучшение качества жизни. Но чем обусловлено снижение его уровня у пациентов с запорами?

В ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России было проведено исследование качества жизни по шкале IBSQoL и влияние на него различных факторов у 50 последовательных пациентов с хроническими медленно-транзитными запорами [12]. В том числе, изучалась взаимосвязь показателей качества жизни с клиническими проявлениями. Использование опросника с градацией частоты-выраженности симптомов позволило провести количественный анализ клинических проявлений запоров в балльной шкале. Часть из них мы

Таблица 1. Шкала оценки симптомов абдоминального дискомфорта и расстройства дефекации

Симптомы абдоминального дискомфорта	Нет	Очень редко	Временами	Часто	Большую часть времени	Всегда
- затруднения при дефекации - интенсивное натуживание - чувство неполного опорожнения	Нет	Очень редко (0-25% дефекаций)	Временами (25-50% дефекаций)	Часто (50-75% дефекаций)	Большую часть времени (75-100% дефекаций)	Всегда
Длительность дефекации	Менее 5 мин.	5-15 мин.	16-30 мин.	Более 30 мин.		
Баллы	0	1	2	3	4	5

условно сгруппировали в два показателя: «абдоминальный дискомфорт» и «расстройство дефекации». «Абдоминальный дискомфорт» включал такие симптомы, как отрыжка, тошнота, рвота, вздутие живота, урчание в животе, тяжесть в животе, боли в животе. Показатель «расстройство дефекации» определялся длительностью дефекации и жалобами на «затруднения при дефекации», «необходимость интенсивного натуживания во время дефекации», «чувство неполного опорожнения» (Рис. 1, Табл. 1). Также в балльной шкале оценивалась длительность анамнеза запоров и сохранность позывов к дефекации.

Оказалось, что суммарная оценка по IBSQoL не зависит ни от возраста, ни от пола пациентов. Также не было выявлено достоверной корреляции ее с длительностью анамнеза запоров, сохранностью позывов на дефекацию, наличием или отсутствием самостоятельного стула. Не обнаружила заметного влияния на качество жизни и величина показателя «расстройство дефекации». Единственным фактором, достоверно отрицательно коррелирующим с суммарной балльной оценкой по IBSQoL, была величина показателя «абдоминальный дискомфорт». Таким образом, из изученных факторов только выраженность абдоминального дискомфорта оказывала заметное влияние на качество жизни пациентов с медленно-транзитными запорами. При этом статистически значимой корреляции с тяжестью транзитных нарушений

ни выраженности клинической симптоматики, ни оценки качества жизни нам также обнаружить не удалось.

То есть наибольшее значение для пациента имеет именно выраженность абдоминального дискомфорта, но она не коррелирует с тяжестью транзитных нарушений.

Конечно, это не значит, что замедление транзита по толстой кишке совсем не влияет на боли, вздутие и тяжесть в животе. Просто это не единственный и, вероятно, не основной фактор. Существенное значение имеют такие тяжело поддающиеся оценке явления, как вегетативная дисфункция, синдром висцеральной гиперчувствительности, влияние применяемых слабительных препаратов и прочее. Косвенным подтверждением их значимости является тот факт, что пациенты с болезнью Гиршпрунга обычно вполне спокойно переносят куда более выраженные нарушения транзита по толстой кишке, чем больные с медленно-транзитными запорами. И здесь в полный рост встает проблема дифференциальной диагностики хронических запоров и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Легко отнести к СРК пациентов с жалобами на запоры на фоне нормального транзита по ЖКТ. И все сходятся на том, что таких больных оперировать не надо. А вот как быть с теми, у кого транзит замедлен и при этом в клинической картине преобладают симптомы абдоминального дискомфорта? Притом, что среди «хирургических» пациентов таких как раз большинство. К сожалению, в настоящее время у нас нет достаточно надежных и безопасных инструментов, позволяющих определить, насколько клиническая симптоматика, прежде всего, явления абдоминального дискомфорта, обусловлены транзитными нарушениями у конкретного пациента. Пожалуй, единственный способ – это предложить пациенту формирование временной илеостомы перед тем, как решиться на колэктомию – метод, предлагаемый в рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации [3].



Рисунок 1. Оценка в баллах выраженности симптомов «абдоминального дискомфорта» и «расстройства дефекации»

## ЦЕЛЬ ОПЕРАЦИИ

Колэктомия в любой из своих модификаций направлена, прежде всего, на ускорение времени транзита содержимого по толстой кишке путем укорочения ее длины. Соответственно, основной результат и основное мерило успеха в большинстве исследований – увеличение частоты стула. С этой точки зрения Pfeifer J. с соавт. (1996) на основании мета-анализа более, чем 30 публикаций, установил эффективность колэктомии в 89% случаев [4]. Согласно обзору 2009 года Knowles С.Н. с соавт., благоприятный исход колэктомии с илеоректальным анастомозом наблюдается в 40-100% случаев [5]. Наконец, Американская гастроэнтерологическая ассоциация в 2013 году описывает частоту успеха ИРА порядка 90-100% в терминах «удовлетворения операций» [3]. При этом отмечается, что лучшие результаты были продемонстрированы в тех исследованиях, где инструментальными тестами подтверждалось замедление транзита и исключались эвакуаторные расстройства. По сравнению с теми, в которых диагноз устанавливался только на основании анамнеза и физикального обследования.

В то же время во всех обзорах подчеркивается, что эффективность колэктомии в отношении других симптомов, прежде всего, боли, вздутия живота, значительно скромнее и не превышает 50%. Все авторы рекомендуют объяснять пациентам, что эти симптомы могут и не исчезнуть. Так же как пациенты с психологическими расстройствами сильно рискуют не получить удовлетворения от операции.

Проблема здесь в том, что больные, у которых основным беспокоящим симптомом является урежение стула, чаще всего вполне хорошо отвечают на назначение слабительных и вполне этим удовлетворяются. Если, конечно, не убедить их в страшном вреде запоров и длительного приема слабительных. Помощи же хирурга активно ищут как раз те, у кого на первом плане так называемые «системные проявления» запоров и симптомы абдоминального дискомфорта. Именно эти симптомы оказывают наибольшее влияние на качество жизни, но на них эффект операции непредсказуем. Получается, что наилучший результат от операции можно ожидать у тех больных, которым и без операции не так уж плохо, у кого сопоставимого эффекта можно добиться подбором слабительных препаратов и применением клизм.

### Плата за успех

По мнению Knowles С.Н. с соавт., пик популярно-

сти колэктомии пришелся на середину 90-х годов 20 века, но затем наметился спад активности, по мере того как стали известны более отдаленные результаты, связанные с риском серьезных осложнений и плохих функциональных исходов.

Так, по данным австралийского исследования Platell С. с соавт. (1996), колэктомия с илеоректальным или цекоректальным анастомозом была произведена 96 пациентам. Послеоперационная летальность составила 2,1%, частота несостоятельности анастомоза – 3,1%, частота тазовых абсцессов – 11,5%. Отдаленные результаты были изучены у 92,7% больных с медианой прослеженности 5,0±2,3 лет. Симптоматическое улучшение отмечено у 81,6% пациентов. Но при этом 51,2% больных по-прежнему испытывали затруднения при дефекации, 50,6% беспокоила инконтиненция разной степени выраженности, 55,2% оперированных продолжали ощущать боли в животе и 75,9% – вздутие живота. Повторные операции потребовались 35,6% пациентов, в основном, по поводу спаечной непроходимости, а в 9,2% случаев была сформирована постоянная илеостома.

Согласно Hasegawa Н. с соавт. (1998), частота повторных операций после колэктомии по поводу запоров составила 33%, постоянная илеостома была в конечном итоге сформирована 25% больных.

По данным Ghosh S. с соавторами (1996), у 71% больных, перенесших колэктомию по поводу запоров, был, по крайней мере, 1 эпизод тонкокишечной непроходимости, что достоверно выше частоты этого осложнения у пациентов, оперированных по поводу язвенного колита и колоректального рака.

Конечно, это данные 20-летней давности. Результаты более поздних исследований, в целом, оптимистичнее. Вероятно, это связано как с более строгим отбором пациентов, так и с развитием хирургической техники. В рекомендациях AGA от 2013 года отмечается, что частота послеоперационных парезов, несостоятельности анастомоза, раневой инфекции после колэктомии по поводу запоров не превышает ожидаемого уровня. Наиболее частым осложнением является тонкокишечная непроходимость, наблюдающаяся у 10-70% пациентов, но большинство эпизодов разрешаются на фоне консервативного лечения и не требуют повторных операций.

Но вот результаты совсем недавнего исследования, проведенного не хирургами и опубликованного в 2015 году.

Чтобы оценить частоту осложнений и последствия колэктомии по поводу запоров, Dudekula А. с соавт. использовали данные национальной медицинской



базы данных США (US Nationwide Inpatient Sample) с 1998 по 2011 гг. и более подробные базы данных штатов Калифорния и Флорида (State Inpatient Database of California and Florida) за 2005-2011 гг.

С 1998 по 2011 гг. всего было выполнено 2377 колэктомий по поводу запоров. При этом ежегодная частота их в абсолютных цифрах выросла в 3 раза – со 104 операций в 1998 году до 311 – в 2011. Если же считать долю от общего числа колэктомий при всех нозологиях, то увеличение будет двукратным – с 12% до 24%. Кстати, о плате и факторах, влияющих на принятие решения об операции: 68,9% операций было оплачено частными страховками.

Уровень периоперационной 30-дневной летальности составил 0%. Однако, суммарная частота ближайших послеоперационных осложнений превысила 40%. 16% больных после выписки нуждались в продолжении лечения дома или в реабилитационных центрах.

Отдельно были оценены результаты колэктомии у 166 из 181 пациента, оперированных в Калифорнии и Флориде с 2005 по 2011 гг. Медиана прослеженности составила 630 дней до операции и 463 дня – после.

На 166 пациентов пришлось, в общей сложности, 1494 визита в отделения неотложной помощи и 861 госпитализация. Из амбулаторных обращений 55% было до колэктомии и 45% – после. Госпитализации – 43% до операции и 57% – после. При этом самой частой причиной госпитализации после операции (более 40%) были гастроинтестинальные проблемы и послеоперационные осложнения. Только 16% больных не обращались за помощью после операции. Частота повторных операций за время наблюдения была более 10%, в основном, по поводу кишечной непроходимости и послеоперационных грыж. В течение ближайших 30 дней после операции 28,9% пациентов были госпитализированы, по крайней мере, 1 раз и 15,6% лечились амбулаторно. То есть операция, которая по идее должна была улучшить качество жизни пациентов, на самом деле несколько не уменьшила их зависимость от медицинской помощи.

#### **Заключение авторов исследования таково:**

«В целом, наши данные свидетельствуют о необходимости внимательной и критической переоценке оперативных подходов к лечению хронических запоров. Хотя операция действительно может увеличить частоту стула, как постоянно отмечается во всех исследованиях серий случаев, острые и хронические осложнения весьма распространены, часто возникает необходимость в повторных операциях, а использование ресурсов системы здравоохранения как маркер неудовлетворительного состояния

здоровья пациентов, остается высоким».

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Хронические запоры – доброкачественное расстройство, оказывающее существенное влияние на качество жизни, но самой жизни и здоровью, в целом, не угрожающее. Соответственно, цель лечения, в том числе хирургического, именно в улучшении качества жизни. Однако, при этом качество жизни коррелирует с выраженностью симптомов абдоминального дискомфорта, но не с тяжестью транзитных нарушений, на коррекцию которых направлена операция. И в настоящий момент у хирурга нет достаточно надежного способа выявить пациентов, у которых основной причиной «системных проявлений» являются транзитные нарушения (за исключением, может быть, временной илеостомы). В то же время неблагоприятные последствия самого хирургического вмешательства, как ближайшие, так и отдаленные, могут влиять на качество жизни пациента в не меньшей, а то и большей степени, чем запоры. В таких условиях трудно переоценить актуальность для хирурга высказывания Стива Джоба: «Решение о том, что не делать, так же важно, как и решение о том, что делать».

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Lane, W.A. Results of the operative treatment of chronic constipation / W.A.Lane // *BMJ*. – 1908. – № 1. – p. 1126-1130.
2. Chapple, H. Chronic intestinal stasis treated by short-circuiting or colectomy / H.Chapple // *BMJ*. – 1911. – № 1. – p. 915-922.
3. Bharucha, A.E. American Gastroenterological Association technical review on constipation. / A.E.Bharucha, J.H.Pemberton, G.R.Locke 3rd. // *Gastroenterology*. – 2013. – № 144 (1). – p. 218-238.
4. Pfeifer, J. Surgery for constipation: a review / J.Pfeifer et al. // *Dis Colon Rectum*. – Apr 1996. – № 39. – № 4. – p. 444-460.
5. Knowles, C.H. Surgical management of constipation. *Neurogastroenterol Motil* / C.H.Knowles et al. // *Neurogastroenterol Motil*. – 2009. – № 21 (Suppl. 2). – p. 62-71.
6. Lane, W.A. The consequences and treatment of alimentary toxemia / W.A.Lane // *Proc. R. Soc. Med.* – 1913. – № 6 (Suppl). – p. 49-117.
7. Muller-Lissner, S.A. Myths and misconceptions about chronic constipation / S.A.Muller-Lissner, M.A.Kamm, C.Scarpignato et al. // *Am. J.*

- Gastroenterol. – 2004. – № 99. – p. 1-11.
8. Sonnenberg, A. Constipation and cathartics as risk factors of colorectal cancer: A meta-analysis / A.Sonnenberg, A.D.Muller // *Pharmacology*. – 1993. – № 47 (Suppl 1). – p. 224-233.
9. Koloski, N.A. Impact of persistent constipation on health-related quality of life and mortality in older community-dwelling women / N.A.Koloski, M.Jones et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – Jul 2013. – № 108 (7). – p. 1152-1158
10. Belsey, J. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children / J.Belsey, S.Greenfield, D.Candy et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – № 31. – p. 938-949.
11. Yost, K.J. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles / K.J.Yost, M.N.Haan, R.A.Levine et al. // *Qual Life Res.* – 2005. – № 14. – p. 1251-1261.
12. Алешин, Д.В. Выбор метода хирургического лечения резистентных форм колостазов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Д.В.Алешин. – 2007. – p. 24.
13. Platell, C. A long-term follow-up of patients undergoing colectomy for chronic idiopathic constipation / C.Platell, D.Scache, G.Mumme et al. // *Aust. N. Z. J. Surg.* – 1996. – № 66 (8). – p. 525-529.
14. Hasegawa, H. Long-term results of colorectal resection for slow transit constipation / H.Hasegawa, S.Radley, C.Fatah et al. // *Colorectal Dis.* – 1999. – № 1 (3). – p. 141-145.
15. Ghosh, S. Long-term results of subtotal colectomy and evidence of noncolonic involvement in patients with idiopathic slow-transit constipation. / S.Ghosh, M.Papachrysostomou, M.Batool, et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – № 31 (11). – p. 1083-1091.
16. Dudekula, A. Colectomy for constipation: time trends and impact based on the US Nationwide Inpatient Sample, 1998-2011 / A.Dudekula, S.Huftless, K.Bielefeldt // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2015. – № 42. – p. 1281-1293.

**Комментарий к статье Ачкасова С.И., Алешина Д.В. «ХИРУРГИЯ МЕДЛЕННО-ТРАНЗИТНЫХ ЗАПОРОВ НА РАСПУТЬЕ»**

Статья Ачкасова С.И., Алешина Д.В. «Хирургия медленно-транзитных запоров на распутье», безусловно, поднимает весьма актуальную проблему, и очень своевременно.

Вопрос о необходимости хирургического лечения функциональных запоров в настоящее время требует разъяснений. Это связано в большей степени с ростом числа пациентов с данной патологией, у которых с трудом удается подобрать консервативную терапию, и все чаще слышатся призывы к

хирургическому лечению данной категории больных.

Проблемы с подбором терапии могут быть связаны с несколькими моментами:

- Невозможность применения в нашей стране препаратов, доказавших свою эффективность во всем мире, но не зарегистрированных в России;
- Неадекватность оценки состояния пациента лечащим врачом.

И если первое утверждение не требует каких-то дополнительных комментариев, то со вторым имеются некоторые сложности. Это, в первую очередь, связано с определением показаний к хирургическому лечению. Авторы в полной мере раскрывают эту проблему в статье. С точки зрения хирурга, не существует четкой разницы между понятиями «функциональный запор» и «синдром раздраженного кишечника». В статье авторы специально отмечают серьезную, с их точки зрения, проблему при дифференциальной диагностике данных состояний.

В то же время, по Римским Критериям IV, дифференциальная диагностика данных состояний не должна представлять никаких проблем в принципе. Принципиальной разницей между двумя данными патологическими состояниями является факт наличия болевого синдрома, связанного с актом дефекации. И, к сожалению, это упорно игнорируется хирургами, которые наличие болей в животе включают в шкалу «Абдоминального дискомфорта» и ссылаются на неудовлетворительные показатели данной шкалы при оценке результатов проведенного хирургического лечения у пациентов с запорами.

Согласно определению, данному в Римских критериях IV, синдром раздраженного кишечника – это рецидивирующее функциональное расстройство ЖКТ, главным симптомом которого является боль в животе в ассоциации с изменением кишечной функции, проявляющейся либо диареей, либо запором, либо их чередованием. При диагностике запоров особое внимание уделяется количеству дефекаций (менее 3 в неделю), плотному калу (тип 1 или 2 по Бристольской шкале формы кала), чувству неполного опорожнения прямой кишки и необходимости натуживания при дефекации.

Таким образом, основным дифференциально-диагностическим признаком, используемым для установки диагноза у пациентов, является наличие боли в животе, связанной с актом дефекации.

Если на основании данных критериев иметь четкое представление о принципах диагностики, то не возникнет проблем с определением показаний к хирургическому лечению и проблем с низким

качеством жизни у этих больных в дальнейшем. При наличии у пациента синдрома раздраженного кишечника, исходно сопровождающегося болями в животе, хирургическое лечение категорически НЕ ПОКАЗАНО. У данной группы пациентов, действительно, уровень качества жизни сопоставим с качеством жизни у пациентов с болезнью Крона. Именно поэтому в качестве основной группы препаратов, рекомендованной для лечения, используются трициклические антидепрессанты, которые позволяют, в первую очередь, нормализовать качество жизни. Нарушения дефекации, причинами которого, действительно, могут стать синдром висцеральной гиперчувствительности и т.д., в данной ситуации являются вторичными, однако они с успехом поддаются медикаментозной коррекции. Если вернуться к проблеме функциональных запоров, то здесь основной проблемой является именно замедленный транзит по толстой кишке. При этом мы не берем во внимание запоры с нормальным транзитом, которые, в основном, являются проктогенными. В случае замедленного транзита терапия слабительными препаратами и про-

кинетиками является наиболее эффективной, так как нормализуется стул и улучшается непосредственно качество жизни, которое связано именно с консистенцией каловых масс. Однако зачастую приходится сталкиваться с ситуацией, когда консервативная терапия является неэффективной. Именно это заставляет рассматривать хирургическое лечение как единственно возможное, а целью его является не улучшение качества жизни как такового, а именно уменьшение времени транзита кишечного содержимого по ЖКТ. И никакой другой причины в данной ситуации быть не может. Поэтому нам хотелось обратить внимание, в первую очередь, хирургов, которые будут знакомиться с этой статьей, на обязательное понимание, когда они имеют дело с функциональным запором, а когда с синдромом раздраженного кишечника. Это еще раз подчеркивает необходимость дифференцированного подхода и привлечения гастроэнтерологов при решении вопроса о выборе метода лечения таких состояний как запор.

**Халиф И.Л., Белоус С.С.**

# LAPAROSCOPIC SURGERY FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Diane Mege, Yves Panis

Department of Colorectal Surgery, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif (PMAD), Beaujon Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), University Denis Diderot (Paris VII), 100 Boulevard du Général Leclerc, 92110, Clichy, France

*[Key words: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, laparoscopic surgery]*

*Corresponding author: Yves Panis, MD, PhD Département de Chirurgie Colorectale, Hôpital Beaujon, 100 Boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, France; e-mail:yves.panis@aphp.fr; tel.: 00 33 1 40 87 45 47, fax: 00 33 1 40 87 44 31*

## INTRODUCTION

Incidence of inflammatory bowel diseases (IBD) is increasing worldwide [1], due to environmental exposure, increased awareness by physicians and the public and advancements in diagnostic methods. Since the introduction of new biologic agents (anti-TNF antibody) or immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) the natural history of IBD seems to change over time. Although a decrease in colectomy rates for ulcerative colitis (UC) was observed during the last decades, reflecting improved medical treatment [2], data are conflicting for Crohn's disease (CD). Some authors report that proportion of patients undergoing CD related surgery decreased [3,4], whereas other do not [5-8].

Nevertheless, more than 40-50% of CD patients will require at least one surgical resection within 10 years after diagnosis to relieve symptoms if drug treatment fails or to correct complications [9]. Between 25% and 30% of patients with UC may require surgery if patient is refractory to medical treatment or in presence of dysplasia [10]. IBD patients are theoretically ideal candidates for minimally invasive surgery: they are often young and active with little abdominal fat; the reduced number of intra-abdominal adhesions might also facilitate potential reoperations for CD recurrence. Nowadays, the recent ECCO guidelines recommend

# ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Диана Меге<sup>1</sup>, Ив Панис<sup>1</sup>  
(перевод с английского:  
Сайфутдинова К.Р.<sup>2</sup>)

<sup>1</sup> Department of Colorectal Surgery, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif (PMAD), Beaujon Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), University Denis Diderot (Paris VII), France

<sup>2</sup> Кафедра колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Москва  
(зав. кафедрой – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

*[Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, лапароскопические операции]*

*Адрес для переписки: Yves Panis, MD, PhD Département de Chirurgie Colorectale, Hôpital Beaujon, 100 Boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, France; yves.panis@aphp.fr; tel.: 00 33 1 40 87 45 47, fax: 00 33 1 40 87 44 31*

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) возрастает по всему миру [1], что может быть связано с воздействием факторов окружающей среды, повышением осведомленности врачей и населения, улучшением диагностических методов. С момента появления новых биологических агентов (антитела к ФНО- $\alpha$ ) и иммуносупрессоров (азатиоприн и меркаптопурин) естественное течение ВЗК со временем изменилось. Несмотря на то, что в последние десятилетия наблюдается снижение частоты выполнения колэктомии у больных язвенным колитом (ЯК) благодаря улучшению качества лечения [2], при болезни Крона (БК) наблюдается противоположная картина. Некоторые авторы сообщают, что число пациентов, перенесших операцию по поводу БК, уменьшилось [3,4], в то время как другие утверждают обратное [5-8].

Более 40-50% пациентов с БК переносят, как минимум, одно оперативное вмешательство на желудочно-кишеч-



that laparoscopic approach is the best approach for ileocolic resections in CD where appropriate expertise is available. In more complex cases or recurrent resection, ECCO stated that there is insufficient evidence to recommend laparoscopic surgery as the technique of first choice (ECCO Statement 7F) [11]. Similarly, laparoscopic surgery is considered as safe and feasible for the elective surgical treatment of UC or for emergency colectomy, where appropriate expertise is available (ECCO Statements 5A and 5C) [12]. We report here the current indications for laparoscopic approach in IBD surgery.

## LAPAROSCOPY IN CROHN'S DISEASE

### *Stenotic forms of ileal disease*

The first successful laparoscopic cases were reported for «simple» CD cases, defined as primary resection, fibrostenotic phenotypes, without fistulising disease or large intraabdominal inflammatory mass. These first cases consisted more frequently of an ileocaecal resection [13-15]. Bemelman et al. were the first to compare laparoscopic and open resection for stenotic ileocolic CD. They demonstrated that laparoscopy was associated with similar morbidity rates than an open approach, but conferred a shorter hospital stay and improved cosmetic results [16]. Since then, two randomised trials [17,18] and five meta-analyses [19-23] have demonstrated the superiority of laparoscopy over laparotomy in this setting. Milsom et al. reported that postoperative morbidity, incisional length and respiratory recovery were significantly reduced after laparoscopic approach, whereas operative time was increased. There were no differences between groups regarding to analgesic use, transit recovery, length of stay and long-term results (recurrence, incisional hernia, small bowel obstruction) [17,24]. Similarly, Martense et al. observed that laparoscopic approach was significantly associated with decreased morbidity, transit recovery and length of stay, whereas operative time and costs were increased compared to open approach. Moreover, quality of life and cosmetic results were significantly improved after laparoscopic approach, but long-term results were similar between groups [18,25]. Likewise, the five meta-analyses [19-23] demonstrated that overall morbidity, postoperative ileus, length of stay, and incisional hernia were significantly reduced after laparoscopy compared to open approach. However, the Cochrane review did not find significant advantage for laparoscopy, because only randomised trials were included, which limited the statistical power [26].

One of the largest study of laparoscopic CD resection was reported in 2009 by the Mount Sinai Medical

ном тракте (ЖКТ) в течение 10 лет с момента постановки диагноза в случае неэффективности медикаментозной терапии или с целью ликвидации осложнений [9]. Среди всех пациентов с ЯК в 25-30% случаев может потребоваться операция, если заболевание не поддается консервативной терапии или в случае наличия у пациента дисплазии эпителия кишечника [10]. Больные ВЗК теоретически являются идеальными кандидатами для лапароскопической хирургии за счет того, что большинство из них – это люди молодого возраста и активного образа жизни, с минимальным висцеральным ожирением и небольшим количеством спаек в брюшной полости. Все перечисленные факторы могут способствовать проведению повторной операции у пациентов с рецидивом БК в более благоприятных условиях.

Последняя редакция рекомендаций Европейской организации по изучению болезни Крона и колитов (ECCO) утверждает, что лапароскопический доступ является «золотым стандартом» при илеоцекальной резекции кишечника по поводу БК (в учреждениях, где имеется соответствующий опыт). В случае осложненной формы или при повторной резекции кишечника ECCO постановила, что не существует достаточного количества доказательств, чтобы рекомендовать лапароскопическую хирургию как метод выбора в подобных состояниях (положение ECCO 7F) [11]. Несмотря на это, лапароскопическая хирургия считается безопасной и приемлемой техникой при плановых хирургических вмешательствах у больных ЯК или при экстренных колэктомиях в учреждениях, где имеется соответствующий опыт (положение ECCO 5A и 5C) [12].

В данной статье мы сообщаем о показаниях к лапароскопическим операциям в хирургии ВЗК.

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

### *Стенотические формы при поражении тонкой кишки*

Первые успешные случаи лапароскопических вмешательств были описаны при неосложненных формах БК, которые включали в себя первичные резекции кишечника при стенотическом фенотипе болезни без свищей или инфильтратов брюшной полости. Чаще всего выполнялась резекция илеоцекального отдела кишечника [13-15]. Bemelman и соавт. были первыми, кто сравнили лапароскопическую и открытую резекции при стриктурирующей форме илеоцекальной БК. Они показали, что применение лапароскопического доступа не увеличивало количества осложнений в сравнении с открытыми операциями, но при этом отмечено сокращение продолжительности пребывания больного в стационаре и улучшение косметического эффекта [16]. Два рандомизированных исследования [17,18] и пять мета-анализов [19-23] продемонстрировали преимущество лапароскопических операций над открытыми. Milsom и соавт. сообщили, что количество послеоперационных осложнений, длина кожного разреза и время восстановления дыхательных функций значительно сокращались при использовании лапароскопического доступа, в то время как продолжительность операции увеличивалась. Не было выявлено каких-либо различий между группами в необходимости использования анальгетиков, восстановления моторики ЖКТ, длительности пребывания пациента в стационаре и отдаленных результатах (рецидив, вентральная грыжа, непроходимость кишечника) [17,24]. При этом Martense и соавт. отмечали уменьшение количества осложнений, более быстрое восстановление функции кишечника и сокращение послеоперационного койко-дня при лапароскопическом подходе, в то время как длительность операции и экономические затраты были выше, по сравнению с открытыми вмешательствами. Рядом авторов

Center [27]. Of 335 laparoscopic procedures, 49% were ileocolic resections for non-penetrating primary CD. In this subgroup, conversion rate was 0.5%, which is significantly lower than the first reported case-series (19-22% conversion rates) [14,15] or the pooled conversion rates in the different meta-analyses (7-11%) [19-22]. More recently, we have reported our experience in laparoscopic approach including 574 abdominal procedures for IBD patients [28]. Surgery was performed for CD in 344 cases, and consisted of ileocecal resection in 83% of them. Conversion to laparotomy was required in 15% of overall CD procedure, and 13% of ileocecal resection. This conversion rate appears higher than its reported by Nguyen et al. [27]. The main reason is probably the significant rate of «complex» cases in our series, presenting with recurrent CD (12%) or intra-abdominal sepsis such as abscess and/or fistula (16%). Conversely, in the series from Nguyen et al., the number of patients operated for recurrent CD is unknown and patients with intra-abdominal abscess represented only 5% of the cohort [27]. Indeed, the most frequent identified risk factors for conversion are extra-caecal colonic disease and intra-abdominal abscess or fistula [29-31].

#### «Complex» cases

The feasibility and safety of laparoscopic approach is still questioned in the presence of «complex» CD cases, such as recurrent case (due to potential adhesions from previous surgery) or perforating forms of CD (with thickened bowel loops, thickened and fragile mesentery, inflammatory mass, unexpected fistulas or abscesses).

In the two previous randomised trials, patients with recurrent or complex CD were excluded. Moreover, in a nationwide data analysis of 49609 CD patients, fistulising disease or complex cases requiring ostomy were more frequently operated through open than laparoscopic approach ( $p < 0.01$ ) [32]. However, in 1997, Wu et al. reported that laparoscopic approach for recurrent cases, abscess or phlegmon disease, was associated with better outcomes than open ileocolic resection. Interestingly, conversion rate was higher in case of recurrent CD (20%) than fistulising disease (7%) [33]. Similarly, we had noted such a high conversion rate (31%) after laparoscopy for CD recurrence in a comparative study with open surgery [34]. In another comparative study from our group, postoperative outcomes were similar after laparoscopic ileocolonic resection for «complex» CD (i.e. recurrent or perforating forms) and for stenotic forms of CD [35].

In our series of laparoscopic surgery in more than 500 IBD patients, we have reported that the rate of laparoscopically managed complex procedures increased significantly (from 16% at the beginning of the study to

отмечено, что качество жизни и косметические результаты были значительно выше при использовании лапароскопического метода, тогда как отдаленные результаты были сходными между группами [18,25]. По данным пяти мета-анализов [19-23], общее число осложнений, нарушение моторки ЖКТ, продолжительность госпитализации и вероятность образования вентральной грыжи были ниже после выполнения лапароскопических операций по сравнению с открытыми. Несмотря на это, в Кокрановском обзоре, который включал в себя только рандомизированные исследования, тем самым ограничивая статистическую мощност, не было выявлено существенных преимуществ лапароскопической хирургии над открытой [26].

В 2009 году медицинским центром Mount Sinai опубликованы результаты одного из крупнейших исследований, посвященного лапароскопическим резекциям кишечника при БК [27]. Среди 335 лапароскопических вмешательств 49% были представлены илеоцекальными резекциями кишечника при непенетрирующих формах БК. В этой подгруппе уровень конверсии составлял 0,5%, что значительно ниже, чем в исследованиях, опубликованных ранее (19-22% частота конверсии) [14,15], и ниже, чем суммарный коэффициент конверсии по данным разных мета-анализов (7-11%) [19-22]. Не так давно мы опубликовали наш опыт лапароскопических операций, в который было включено 574 абдоминальных вмешательства у пациентов с ВЗК [28]. При БК было выполнено 344 операции, при этом у 83% больных – илеоцекальная резекция кишечника. Частота конверсии составила 15% от общего числа операций при БК и 13% при резекциях илеоцекального отдела кишечника. Полученный уровень конверсии оказался выше, чем описано Nguyen и соавт. [27]. Связано это, вероятнее всего с тем, что в нашей работе преобладали большие БК с рецидивирующим течением (12%) или наличием осложнений, таких как инфильтраты брюшной полости с формированием абсцесса и/или межкишечных или наружных свищей [16%]. При этом в исследовании Nguyen и соавт., количество пациентов, оперированных при рецидивирующей БК, неизвестно, а больные с внутрибрюшными абсцессами составляли только 5% от общей когорты [27]. В этой связи, наиболее частыми выявленными факторами риска конверсии являются распространенное поражение ободочной кишки и наличие интраабдоминального абсцесса или свищевой формы заболевания [29-31].

#### Осложненные формы

Практичность и безопасность использования лапароскопического подхода все еще подвергаются сомнению в случае осложненных форм БК, таких как рецидивирующее течение (в связи с наличием спаечного процесса в брюшной полости) или пенетрирующие формы БК (характеризующиеся утолщенной кишечной стенкой, легко ранимой брыжейкой, воспалительными конгломератами, недиагностированными свищами или внутрибрюшными абсцессами).

В двух предыдущих рандомизированных исследованиях пациенты с рецидивирующим течением или осложненными формами БК были исключены. На основании данных национального анализа, среди 49 609 случаев БК операции по поводу осложненной формы, которые требовали формирования кишечной стомы, чаще выполнялись открытым способом ( $p < 0.01$ ) [32]. Однако в 1997 году Wu и соавт. сообщили, что при лапароскопическом подходе к хирургическому лечению рецидивирующих форм или осложненного течения БК с формированием абсцессов или инфильтратов отмечены лучшие результаты, чем при открытой илеоцекальной резекции кишечника. Интересно отметить, что коэффициент конверсии в открытую операцию был выше в случае рецидивирующей формы БК (20%), чем при пенетрирующей форме (7%) [33]. Мы также отмечали высокую частоту конвер-

33% at the end,  $p=0.023$ ), with significant lower rates of conversion to open surgery (decreasing over time from 18% to only 6%,  $p<0.001$ ) and severe postoperative morbidity (from 14% to 8%,  $p<0.001$ ) [28], suggesting the need for a learning curve in laparoscopic IBD surgery.

Nguyen et al. believed that all CD operations should initially be approached laparoscopically and no cases should be considered for an open surgery, not even a tertiary or quaternary resection [27]. In our experience, we considered also that the rate of laparoscopic complex procedures increased with the learning curve. However, we consider that some situations, representing probably less than 10% of our CD patients are still candidates for open approach: recurrent stenotic disease with multiple stenoses requiring extensive procedure (multiple resections and/or stricturoplasty), acute septic complication (peritonitis, bowel perforation), patients with a previous history of multiple laparotomies and/or major incisional hernia and also patients with comorbidities contraindicating laparoscopic approach.

#### *Future in CD surgery*

A few data are available in single port laparoscopic surgery for CD. Three retrospective studies have compared standard laparoscopic approach to single port laparoscopic approach, with conflicting results [36-38]. One study reported a significant decrease of operative time, analgesic use and length of stay with single port laparoscopy [36], whereas the two others series did not observe any difference between groups [37,38]. A French randomised trial (the True Trial) comparing single port to standard laparoscopic surgery is ongoing. Long-term data are still missing and evidence is needed, whether the approach is suitable for different approach of complicated CD. Furthermore, the technique needs experienced laparoscopic surgeons. Although there is still a doubt if single port laparoscopic surgery will get adapted by most surgeons in future, and if there is a real benefit for the patient, the better cosmetic result observed after single port surgery can be interesting in young patients with stenotic forms of CD.

## LAPAROSCOPY IN ULCERATIVE COLITIS

#### *Urgent situations*

Severe acute colitis (SAC) is a common complication of IBD, particularly UC (15-25%) [39]. SAC is defined with Truelove and Witts criteria, which include bloody stool frequency  $>6$  per day, pulse  $>90$  beats per minute, temperature  $>37.8^{\circ}\text{C}$ , haemoglobin  $<10.5$  g/dL and an Erythrocyte Sedimentation Rate  $>30$  mm/h

сии при рецидиве БК (31%) по сравнению с открытыми операциями [34]. В другом сравнительном исследовании было выявлено, что послеоперационные результаты были сходными после лапароскопической илеоцекальной резекции у пациентов с осложненными формами БК (то есть рецидивирующими или пенетрирующими формами) и стенотическим фенотипом БК [35]. Анализ нашего опыта лапароскопических вмешательств у 500 пациентов с ВЗК показал, что количество лапароскопических операций значительно возросло (от 16% в начале исследования до 33% в конце,  $p=0.023$ ), с меньшим количеством конверсий по сравнению с открытой хирургией (снизился с 18% до 6%,  $p<0.001$ ) и частотой осложнений (с 14% до 8%,  $p<0.001$ ) [28], что указывает на необходимость дополнительного обучения лапароскопической хирургии при ВЗК.

Nguyen и соавт. высказали предположение, что все операции по поводу БК следует выполнять лапароскопически, даже в том случае, если это третье или четвертое по счету оперативное вмешательство пациента [27]. Согласно нашим данным, скорость выполнения лапароскопических операций увеличивалась пропорционально кривой обучения. Мы полагаем, что определенному числу пациентов, доля которых не превышает 10% больных БК, необходимо выполнять открытые операции при наличии следующих факторов: рецидивирующие стенозирующие формы с множественными стриктурами, требующими обширного вмешательства (множественные резекции и/или стриктуропластика), острые септические осложнения (перитонит, перфорация кишки), пациенты с предшествующими множественными лапаротомиями и/или большими вентральными грыжами, а также пациенты с сопутствующими заболеваниями, имеющими противопоказания для миниинвазивных операций.

#### *Будущее в хирургии болезни Крона*

Существует ограниченное количество публикаций, посвященных применению операций из единого лапароскопического доступа в хирургии при БК. Так, три ретроспективных исследования, посвященные сравнению однопортовой хирургии с мультипортовой, продемонстрировали противоречивые результаты [36-38]. В одном из исследований авторы сообщали о значительном снижении времени операции, использовании анальгетиков и длительности пребывания в стационаре при выполнении операций из единого лапароскопического доступа [36], тогда как в двух других работах различий между группами не наблюдалось [37,38]. В настоящее время французское рандомизированное исследование (True Trial), сравнивающее однопортовую хирургию со стандартной лапароскопической, продолжается. Отдаленные результаты данной работы отсутствуют и необходимы доказательства, какой из доступов является оптимальным при выполнении вмешательств по поводу осложненных форм БК. Необходимо отметить, что такие операции должны выполнять опытные лапароскопические хирурги. В том случае, если методика единого лапароскопического доступа продемонстрирует свою эффективность, а большинство хирургов в будущем овладеют данной техникой, то возможно ее использование у молодых пациентов со стенотическим фенотипом БК.

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

#### *Экстренные случаи*

Тяжелая атака язвенного колита (ТАЯК) является распространенным осложнением ВЗК (15-25%) [39]. ТАЯК определяется критериями Truelove и Witts, которые включают в себя частоту дефекаций с кровью  $>6$  раз в день, пульс  $>90$  ударов в минуту, температуру тела  $>37.8^{\circ}\text{C}$ ,



[40]. In addition to these criteria, severity of acute colitis can also be assessed with Lichtiger score [41]. ECCO guidelines state the recommended treatment for SAC is intravenous corticosteroids, combined with thromboprophylaxis (Statement 1C). In case of failure, a second line therapy with infliximab or ciclosporin is required. In the absence of improvement within 7 days of pharmacological therapy, colectomy is recommended without prolonging further medical therapy (Statement 1 D) [12]. 20 to 50% of patients with SAC will thus require emergency subtotal colectomy [42]. Dunker et al. were the first to report the feasibility and the safety of laparoscopic subtotal colectomy for SAC. Ten patients were compared to 32 patients who underwent open subtotal colectomy. While the operating time was longer in laparoscopic group compared to open group, the length of stay was shorter in the former group and postoperative morbidity was similar between groups [43]. Thereafter, several comparative studies demonstrated the superiority of laparoscopic subtotal colectomy for SAC in terms of bowel function recovery or length of stay [44-46], reduced blood loss or wound complication [47]. Moreover, we have reported that laparoscopic subtotal colectomy with ileo-sigmoidostomy in right iliac fossa for SAC allows an easy restoration of intestinal continuity (IPAA or ileorectal anastomosis) through a laparoscopic approach [48,49].

A meta-analysis including 9 non-randomized studies reported that laparoscopic subtotal colectomy for SAC was significantly associated with short-term benefits compared to open approach. The pooled risk ratio for wound infection was 0.6 (95% CI 0.38-0.95;  $p=0.03$ ) and 0.27 for intra-abdominal abscess (95% CI 0.08-0.91;  $p=0.04$ ), both in favour of laparoscopic approach. No significant difference was observed for other complications nor mortality. Length of stay was significantly shorter after laparoscopic subtotal colectomy, with a pooled mean difference of 3.17 days (95% CI 2.37-3.98;  $p<0.001$ ) [50].

Recently, Messenger et al. reported that laparoscopic subtotal colectomy for SAC increased significantly over time (from 6% in 2000 to 64% in 2010,  $p<0.0001$ ). In this study, laparoscopic approach was significantly associated with longer median operative duration (+25.5 minutes, 95% CI 12.3-38.6;  $p<0.001$ ) but reduced median morphine requirements (-72.8 mg, 95% CI 4.9-141;  $p=0.04$ ) and reduced minor complications (22.2% vs 34.6%; Odd Ratio 0.47; 95% CI 0.23-0.96;  $p=0.04$ ). Major complications and length of stay were similar between the groups [51]. In addition, the Cleveland Clinic reported its experience with laparoscopic subtotal colectomy for SAC in 197 patients. After covariate adjustments, laparoscopic surgery was significantly associated with lower postoperative ileus

уровень гемоглобина  $<10,5$  г/дл и СОЭ  $>30$  мм/ч [40]. В дополнение к этим критериям тяжесть острого колита можно также оценить с помощью шкалы Lichtiger [41]. Согласно рекомендациям ECCO консервативная терапия ТАЯК включает в себя внутривенную инфузию кортикостероидов в сочетании с тромбопрофилактикой (положение 1C). В случае ее неэффективности назначается вторая линия терапии инфликсимабом или циклоспорином. При отсутствии ответа на лечение в течение 7 дней рекомендуется выполнять колэктомии без продления дальнейшей медикаментозной терапии (положение 1 D) [12]. Исследование, проведенное Ross и соавт., показало, что от 20 до 50% пациентов с ТАЯК перенесут экстренную субтотальную колэктомию [42].

Dunker и соавт. впервые сообщили о целесообразности и безопасности выполнения лапароскопической субтотальной колэктомии при ТАЯК. Проанализировав 42 пациента с язвенным колитом (в 10 случаях было выполнено лапароскопическое вмешательство, в 32 – открытое), авторы показали, что продолжительность операции в лапароскопической группе была выше по сравнению с открытой группой, длительность стационарного лечения была меньше в первой группе, а число послеоперационных осложнений не отличалось в обеих группах [43]. В дальнейшем ряд сравнительных исследований продемонстрировали преимущество лапароскопической субтотальной колэктомии над открытой при ТАЯК, которое заключалось в сокращении времени восстановления функции кишечника, продолжительности пребывания пациента в стационаре [44-46], а также в уменьшении объема кровопотери и числа осложнений со стороны послеоперационной раны [47]. Согласно нашим данным, лапароскопическая субтотальная колэктомия с формированием илеостомы и сигмостомы в правой подвздошной области при ТАЯК в дальнейшем позволяет легко восстановить непрерывность кишечника лапароскопическим доступом (илеоанальный резервуарный анастомоз или илеоректальный анастомоз) [48,49].

Метаанализ, включивший 9 нерандомизированных исследований, показал, что лапароскопическая субтотальная колэктомия при ТАЯК имеет преимущества перед открытой операцией только в отношении непосредственных результатов. Суммарный коэффициент риска для развития инфекционных осложнений со стороны раны составлял 0,6 (95% ДИ 0,38-0,95,  $p=0,03$ ) и 0,27 для развития внутрибрюшного абсцесса (95% ДИ 0,08-0,91,  $p=0,04$ ), что говорит о преимуществе лапароскопического подхода над открытым. Различий по другим осложнениям и летальности выявлено не было. Продолжительность пребывания в стационаре была значительно меньше после лапароскопической субтотальной колэктомии, в среднем, на 3,17 дня (ДИ 95% 2,37-3,98,  $p<0,001$ ) [50].

Messenger и соавт. сообщили, что частота выполнения лапароскопической субтотальной колэктомии при ТАЯК значительно увеличилась в последнее время (с 6% – в 2000 году до 64% – в 2010 году,  $p<0,0001$ ). Согласно этому исследованию, при лапароскопических операциях отмечена более длительная медиана времени операции (+25,5 минут, 95% ДИ 12,3-38,6,  $p<0,001$ ), также при этом отмечено уменьшение среднего показателя использования морфина (-72,8 мг, 95% ДИ 4,9-141,  $p=0,04$ ) и снижение количества осложнений, соответствующих I, II степени тяжести по шкале Clavien-Dindo (22,2% против 34,6%, отношение шансов 0,47, 95% ДИ 0,23-0,96,  $p=0,04$ ). Число осложнений, соответствующих III, IV степени тяжести по шкале Clavien-Dindo, и продолжительность послеоперационного койко-дня были сходными между группами [51]. Кливлендская клиника представила результаты выполнения лапароскопической субтотальной колэктомии при БК у 197 пациентов. После ковариантных корректировок данных было показано, что лапароскопическая хирургия была ассоциирована с более низким риском развития



rate, shorter return of stoma function and shorter length of stay [52]. In conclusion, today laparoscopy is the standard approach for subtotal colectomy in patients with acute colitis complicating IBD. Only complicated forms with septic shock and peritonitis, or severe toxic megacolon can still be operated by open approach.

#### *Ileal-pouch anal anastomosis*

Today, ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) is the operation of choice for refractory UC or in case of dysplasia/cancer (ECCO Statement 3F) [12]. IPAA is usually performed electively in two stages. In the first stage, patients undergo restorative total proctocolectomy with IPAA and J-pouch and a temporary diverting loop ileostomy. In the second stage, performed 6 to 8 weeks later, the ileostomy is reversed and the bowel continuity is restored [53]. A three-stage procedure, including subtotal colectomy with ileostomy at the first operation, followed by IPAA, and then stoma closure, can also be proposed, especially in patients with acute colitis, unclear diagnosis of IBD, or in high-risk patients with either recent steroids or anti TNF therapy, and/or bad nutritional status [54-56]. Two others options have been recently suggested for performing IPAA but are not to date performed routinely in the majority of centres. Few authors have proposed one-stage IPAA (without diverting ileostomy) in highly selected patients with UC [57-60]. On the other hand, some authors have proposed a modified 2-stage IPAA with subtotal colectomy and ileostomy, followed by completed proctectomy and IPAA, without defunctioning ileostomy, in order to avoid a 3-step IPAA in risky patients. This approach would reduce cumulative length of stay and costs, with similar morbidity and functional results compared to standard 3-stage approach. It is mainly proposed in selected low-risk patients [61].

The first laparoscopic IPAA cases were reported in 1994 by Schmitt et al., with poor outcomes in comparison with open approach [62]. Since then, two randomised trials including respectively 60 and 42 patients, reported no significant difference in terms of blood loss, morphine requirement, length of stay, postoperative morbidity, or quality of life. The operating time was significantly longer in the laparoscopic group in the two trials [63,64]. Surprisingly, Maartense et al. reported no conversion [63] whereas it occurred in 24% of patients in the second trial [64]. In a meta-analysis published in 2006, blood loss and length of stay were significantly reduced by laparoscopy, whereas operating time was still significantly longer [65]. In 2009, a Cochrane review demonstrated better cosmesis in laparoscopy group compared to open, in spite of still longer operating time and similar post-

послеоперационного пареза, быстрым началом функционирования стомы и сокращением сроков пребывания пациента в стационаре [52]. В заключение стоит отметить, что на сегодняшний момент лапароскопическая субтотальная колэктомия является «золотым стандартом» у пациентов с острой атакой язвенного колита. Только язвенный колит, осложненный септическим шоком, перитонитом или токсический мегаколон диктуют необходимость выполнения хирургического вмешательства открытым способом.

#### *Илеоанальный резервуарный анастомоз*

На сегодняшний момент илеоанальный резервуарный анастомоз (ИАРА) является операцией выбора для пациентов с рефрактерным ЯК или в случае наличия дисплазии эпителия/ рака (положение ECCO 3F) [12]. Формирование ИАРА обычно осуществляется в два этапа. На первом этапе пациентам выполняют тотальную колпроктэктомию с формированием ИАРА и превентивной илеостомой. Через 6-8 недель выполняют второй этап – восстановление непрерывности ЖКТ путем закрытия илеостомы [53]. Следует отметить, что также существует вариант трехэтапного хирургического лечения, включающий в себя субтотальную колэктомию с концевой илеостомой в качестве первого этапа, формирование ИАРА с превентивной илеостомой на втором этапе, а затем завершающий этап – закрытие стомы. Данный вариант рекомендуется выполнять у пациентов с острым течением ЯК, неуточненным диагнозом ВЗК или у больных группы повышенного риска, которые получали гормональную терапию или анти ФНО-терапию до операции, и/или у больных со сниженным нутритивным статусом [54-56]. Недавно были предложены две другие модификации выполнения ИАРА, но в настоящее время они не выполняются рутинно в большинстве центров. Рядом авторов было предложено одноэтапное формирование ИАРА (без превентивной илеостомии) у тщательно отобранных пациентов с ЯК [57-60]. Swenson и соавт. с целью уменьшения количества операций у пациентов группы высокого риска предложили модифицированный двухэтапный вариант формирования ИАРА с субтотальной колэктомией и илеостомией на первом этапе, а затем резекцией прямой кишки с созданием резервуарного анастомоза без протекции илеостомой на втором этапе. Такой подход позволил уменьшить общую продолжительность послеоперационного койко-дня и экономические затраты, тогда как различий по числу послеоперационных осложнений и функциональным результатам, по сравнению со стандартной трехэтапной операцией, выявлено не было. Данные вмешательства следует выполнять у специально отобранных пациентов с низким уровнем риска [61].

Первые лапароскопические операции по формированию ИАРА были упомянуты в 1994 году Schmitt и соавт. и характеризовались плохими результатами по сравнению с открытым подходом [62]. Два рандомизированных исследования, включившие 60 и 42 пациентов, соответственно, не обнаружили существенной разницы между группами в уровне кровопотери, потребности в морфине, продолжительности пребывания в стационаре, послеоперационных осложнениях или качестве жизни. По данным других двух исследований, длительность операции была значительно выше в лапароскопической группе [63,64]. Важно отметить, что Maartense и соавт. в своей работе не сообщили о частоте конверсии [63], тогда как во втором исследовании уровень конверсии составил 24% [64]. В метаанализе, опубликованном в 2006 году, было отмечено, что при лапароскопических операциях объем кровопотери и продолжительность койко-дня были значительно ниже, а длительность хирургического вмешательства была значительно больше в сравнении с открытыми операциями [65]. В 2009 году в Кохрановском обзоре в группе лапароскопических операций были отмечены хороший

operative outcomes [66]. In our case-matched study, we observed that postoperative morbidity was similar between laparoscopic and open 3-step restorative proctocolectomy, but length of stay was significantly shorter after laparoscopy [67].

A few years later, a comparative study between 339 laparoscopic IPAA and 337 open IPAA from the NSQIP registry revealed a significant reduction in both postoperative major and minor morbidity with laparoscopy [68]. Similarly, in another NSQIP-based cohort, Causey et al. showed that laparoscopy was significantly associated with lower complication rate, including surgical site infection, pneumonia, prolonged mechanical ventilation, postoperative transfusion or severe sepsis, and lower mortality rate [69]. Moreover, the Cleveland Clinic reported the learning curve in minimally invasive IPAA, based on 372 procedures performed between 2002 and 2013. A significant improvement in pelvic sepsis, pouch morbidity and operating time was observed over time [70]. This learning curve of laparoscopic IPAA can explain the absence of significant difference in postoperative outcomes observed in the first comparative series.

Regarding functional results, laparoscopy seems to be associated with lower daytime and night-time stool frequency in a recent case-matched study comparing 58 laparoscopic and 91 open IPAA [71]. Yet, this difference may be attributed to a greater number of stapled anastomosis performed in the laparoscopic cohort (91% vs 55%,  $p < 0.001$ ).

Besides the advantages in postoperative course, quality of life and cosmetic results, laparoscopic approach is also associated with long-term reduction of adhesions in case of IPAA [72] which might increase fertility rates in young women [73, 74]. A bicentric comparative study (Amsterdam and Leuven) reported that spontaneous pregnancy occurred more frequently after laparoscopic than open IPAA for UC or familial adenomatous polyposis (70 vs 39%,  $p = 0.02$ ) [73]. We have also reported similar results by comparing laparoscopic IPAA to controls undergoing laparoscopic appendectomy. There was no difference in fertility over time between patients attempting pregnancy from the two groups (90 vs 86% at 36 months,  $p = 0.4$ ) [74].

#### *Future in UC surgery*

The robotic approach for performing IPAA could be a safe alternative technique to laparoscopy, with the advantage of significantly lower conversion rate, as reported in a large population-based study (1.5 vs 13.3%,  $p < 0.01$ ) [75]. Indeed, robotic surgery allows three-dimensional visualization, easier suture, more accurate differentiation of anatomic structures and more precise dissection. However, this approach is associated with longer operating time and increased

косметический эффект, увеличенное время оперативного вмешательства, по сравнению с открытыми операциями, несмотря на одинаковые результаты в раннем послеоперационном периоде [66]. В нашем сравнительном исследовании мы наблюдали, что число послеоперационных осложнений было сходным между лапароскопической и открытой колпроктэктомией с последующей восстановительной трехэтапной операцией, при этом после лапароскопических вмешательств срок послеоперационного пребывания пациента в стационаре был значительно короче [67].

Сравнительное исследование, в которое было включено 339 лапароскопических и 337 открытых ИАРА из реестра Национальной программы улучшения качества хирургического лечения (NSQIP), показало значительное сокращение послеоперационных осложнений в группе лапароскопических вмешательств [68]. В другой когорте, также основанной на NSQIP, Causey и соавт. показали, что лапароскопические вмешательства характеризовались более низкой частотой осложнений, включая раневую инфекцию, пневмонию, длительную искусственную вентиляцию легких, трансфузии, тяжелый сепсис и более низкий уровень летальности [69]. Кливлендская клиника сообщила о своих результатах кривой обучения формированию ИАРА малоинвазивными методами, основанными на 372 операциях, выполненных в период с 2002 по 2013 гг. С течением времени наблюдалось сокращение времени операции и значительное уменьшение таких осложнений как тазовый сепсис, обусловленный несостоятельностью резервуара [70]. Эта кривая обучения по формированию лапароскопического ИАРА может объяснить отсутствие различий в послеоперационных результатах, полученных в первом сравнительном исследовании.

Baek и соавт. провели исследование, посвященное сравнению 58 лапароскопических и 91 открытых ИАРА, и показали, что при лапароскопическом формировании ИАРА отмечается более низкая частота дневной и ночной дефекации [71]. Это различие может быть обусловлено большим количеством аппаратных анастомозов в лапароскопической группе (91% против 55%,  $p < 0.001$ ).

Помимо течения послеоперационного периода, качества жизни и косметических результатов, при лапароскопических операциях отмечена меньшая частота образования спаек в брюшной полости при формировании ИАРА [72], что, в свою очередь, может увеличить фертильность у молодых женщин [73, 74]. В двухцентровом сравнительном исследовании (Амстердам и Лёвен) сообщалось, что спонтанная беременность встречалась чаще после лапароскопического формирования ИАРА по сравнению с открытыми операциями при ЯК или семейном аденоматозном полипозе (70% против 39%,  $p = 0.02$ ) [73]. Нами были получены сходные результаты при сравнении основной группы пациенток с лапароскопическим формированием ИАРА с контрольной группой больных, которым была выполнена лапароскопическая аппендэктомия. С течением времени различий в рождаемости между пациентами не было (90% против 86% через 36 месяцев,  $p = 0.4$ ) [74].

#### *Будущее в хирургии ЯК*

Роботизированный подход к выполнению ИАРА может быть безопасным альтернативным методом в связи со значительно более низким уровнем конверсии, о чем сообщается в большом популяционном исследовании (1,5% против 13,3%,  $p < 0,01$ ) [75]. Действительно, роботизированная хирургия обеспечивает трехмерную визуализацию, осуществляет технически более простую манипуляцию инструментами и более точно дифференцирует анатомические структуры и прецизионно рассекает ткани. Однако этот подход характеризуется увеличением времени операции, а также экономическими затратами на госпитализацию, тогда как послеоперационные

hospital costs, and postoperative outcomes are similar with laparoscopy [76]. For these reasons, the robotic approach is not really developed in IPAA surgery to date.

On the other hand, based on the recent development of trans-anal total mesorectum excision technique for rectal cancer [77], Leo et al. reported encouraging results of combined single-incision laparoscopic surgery and trans-anal IPAA through 16 patients [78]. A recent European multicentre study compared 97 trans-anal IPAA to 119 laparoscopic trans-abdominal IPAA. Postoperative morbidity, conversion rate, operating time, length of stay, and transit recovery were significantly improved by trans-anal approach [79]. Long-term functional results should be investigated before proposing the alternative to laparoscopic trans-abdominal IPAA.

In conclusion, laparoscopy is becoming the standard approach for the great majority of IBD surgeries. In CD, laparoscopic approach is obviously recommended for primary ileocolic resection, particularly in cases of stenotic forms, due to the reduction of postoperative morbidity, incisional complication, ileus and length of stay. For more complex cases including perforating and recurrent forms, laparoscopy is still feasible in experts hand, after learning curve. In some patients presenting with several previous operations, extensive CD, or postoperative wound dehiscence requiring concomitant abdominal wall repair, an open approach remains mandatory. In UC, laparoscopic approach is also strongly advised, for both urgent (i.e. subtotal colectomy) or elective indications (i.e. ileal pouch-anal anastomosis), due to the benefits observed in postoperative course, quality of life, cosmetic results and fertility. In a near future, single port laparoscopic, robotic and trans-anal surgeries could possibly gain popularity in IBD field.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Molodecky, N.A. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. / N.A.Molodecky, I.S.Soon, D.M.Rabi et al. // *Gastroenterology*. – 2012. – № 142 (1). – p. 46-54.
2. Eriksson, C. Changes in medical management and colectomy rates: a population-based cohort study on the epidemiology and natural history of ulcerative colitis in Örebro, Sweden, 1963-2010/ C.Eriksson, Y.Cao, S.Rundquist, Y.Zhulina et al. // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2017. – № 46 (8). – p. 748-757.
3. Bernstein, C.N. Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. / C.N.Bernstein,

результаты аналогичны таковым при лапароскопии [76]. Вследствие этого, роботизированный подход остается малоизученным в хирургии ИАРА на сегодняшний день. В связи с недавним развитием трансректального метода удаления мезоректальной клетчатки при раке прямой кишки [77], Leo и соавт. представили впечатляющие результаты комбинированной монопортовой лапароскопической хирургии и трансанального формирования ИАРА у 16 пациентов [78]. Также получены данные европейского многоцентрового исследования, в котором производилось сравнение 97 трансанальных со 119 лапароскопических трансабдоминальных формирований ИАРА. Послеоперационные осложнения, частота конверсии, время операции, продолжительность койко-дня и восстановление функции ЖКТ были значительно меньше при трансанальном доступе [79]. Для поиска альтернативы лапароскопическому абдоминальному формированию ИАРА следует исследовать долгосрочные функциональные результаты пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лапароскопический доступ становится стандартным подходом в подавляющем большинстве операций при ВЗК. В случаях БК лапароскопический подход рекомендуется для первичной илеоцекальной резекции, особенно в случаях стенотических форм, что связано с уменьшением числа послеоперационных раневых осложнений, развития пареза и длительности пребывания пациента в стационаре. При осложненных формах, включая пенетрирующий фенотип и рецидивирующее течение, лапароскопические вмешательства следует проводить опытным хирургам после предварительного обучения. У ряда пациентов с операциями в анамнезе, распространенной БК или послеоперационной вентральной грыжей, требующей пластики брюшной стенки, рекомендуется выполнять открытые операции. При ЯК также настоятельно рекомендуется использовать лапароскопический подход как для срочной (то есть субтотальной колэктомии), так и для плановой хирургии (например, формирование ИАРА), что обусловлено преимуществами, наблюдаемыми в послеоперационном периоде, качеством жизни, косметическими результатами и сохранением фертильности. В ближайшем будущем операции из единого лапароскопического доступа, роботизированные и трансанальные хирургические вмешательства могут обрести популярность при ВЗК.

- E.V.Loftus, S.C.Ng et al. // *Gut*. – 2012. – № 61 (4). – p. 622-629.
4. Zhulina Y. The changing face of Crohn's disease: a population-based study of the natural history of Crohn's disease in Örebro, Sweden 1963-2005./ Y.Zhulina, R.Udumyan, C.Tysk et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2016. – № 51 (3). – p. 304-313.
5. Bewtra, M. Trends in Hospitalization Rates for Inflammatory Bowel Disease in the United States./ M.Bewtra, C.Su, J.D.Lewis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – № 5 (5). – p. 597-601.
6. Jones, D.W. Trends in Surgery for Crohn's Disease in the Era of Infliximab. / D.W.Jones, S.R.G.Finlayson // *Ann. Surg.* – 2010. – № 252 (2). – p. 307-312.
7. Lazarev, M. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time:



- experience from a large tertiary care center. / M.Lazarev, T.Ullman, W.H.Schraut et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2010. – № 16 (5). – p. 830-835.
8. Golovics, P.A. Does Hospitalization Predict the Disease Course in Ulcerative Colitis? Prevalence and Predictors of Hospitalization and Re-Hospitalization in Ulcerative Colitis in a Population-based Inception Cohort (2000-2012). / P.A.Golovics, L.Lakatos, M.D.Mandel et al. // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2015. – № 24 (3). – p. 287-292.
  9. Bouguen, G. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? / G.Bouguen, L.Peyrin-Biroulet // *Gut.* – 2011. – № 60 (9). – p. 1178-1181.
  10. Bernstein, C.N. New Insights into IBD Epidemiology: Are There Any Lessons for Treatment? / C.N.Bernstein // *Dig Dis.* – 2010. – № 28 (3). – p. 406-410.
  11. Gionchetti, P. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. / P.Gionchetti, A.Dignass, S.Danese et al. // *J. Crohn's Colitis.* – 2017. – № 11 (2). – p. 135-149.
  12. Øresland, T. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. / T.Øresland, W.A.Bemelman, G.M.Sampietro et al. // *J. Crohn's Colitis.* – 2015. – № 9 (1). – p. 4-25.
  13. Milsom, J.W. Laparoscopically assisted ileocelectomy in Crohn's disease. / J.W.Milsom, I.C.Lavery, B.Böhm et al. // *Surg. Laparosc. Endosc.* – 1993. – № 3 (2). – p. 77-80.
  14. Bauer, J.J. Laparoscopic-assisted intestinal resection for Crohn's disease. / J.J.Bauer, M.T.Harris, N.M.Grumbach et al. // *Dis Colon Rectum.* – 1995. – № 38 (7). – p. 712-715.
  15. Ludwig, K.A. Preliminary experience with laparoscopic intestinal surgery for Crohn's disease. / K.A.Ludwig, J.W.Milsom, J.M.Church et al. // *Am. J. Surg.* – 1996. – № 171 (1) – p. 52-6.
  16. Bemelman, W.A. Laparoscopic-assisted vs. open ileocolic resection for Crohn's disease. A comparative study. / W.A.Bemelman, J.F.Slors, M.S.Dunker et al. // *Surg. Endosc.* – 2000. – № 14 (8). – p. 721-725.
  17. Milsom, J.W. Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. / J.W.Milsom, K.A.Hammerhofer, B.Böhm et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2001. – № 44 (1). – p. 1-9.
  18. Maartense, S. Laparoscopic-Assisted Versus Open Ileocolic Resection for Crohn's Disease. / S.Maartense, M.S.Dunker, J.F.M.Slors et al. // *Ann. Surg.* – 2006. – № 243 (2). – p. 143-149.
  19. Rosman, A.S. Metaanalysis of trials comparing laparoscopic and open surgery for Crohn's disease. / A.S.Rosman, M.Melis, Fichera // *Surg. Endosc.* – 2005. – № 19 (12). – p. 1549-1555.
  20. Polle, S.W. Short-term outcomes after laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease. / S.W.Polle, J.Wind, D.T.Ubbink. et al. // *A systematic review. Dig Surg.* 2006; 23 (5-6): 346-357.
  21. Tilney, H.S. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. / H.S.Tilney, V.A.Constantinides, A.G.Heriot et al. // *Surg. Endosc.* – 2006. – № 20 (7). – p. 1036-1044.
  22. Tan J.J.Y. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. / J.J.Y.Tan, J.J.Tjandra // *Dis. Colon Rectum.* – 2007. – № 50 (5). – p. 576-585.
  23. Patel, S.V. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. / S.V.Patel, S.V.Patel, S.V.Ramagopalan et al. // *BMC Surg.* – 2013. – № 13 (1). – p. 14.
  24. Stocchi, L. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: Follow-up of a prospective randomized trial. / L.Stocchi, J.W.Milsom, V.W.Fazio // *Surgery.* – 2008. – № 144 (4). – p. 622-628.
  25. Eshuis, E.J. Long-term outcomes following laparoscopically assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease. / E.J.Eshuis, J.F.M.Slors, P.C.F.A.Stokkers et al. // *Br. J. Surg.* – 2010. – № 97 (4). – p. 563-568.
  26. Dasari, B.V. Laparoscopic versus Open surgery for small bowel Crohn's disease. / B.V.Dasari, D.McKay, K.Gardiner // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2011.
  27. Nguyen, S.Q. Laparoscopic resection for Crohn's disease: an experience with 335 cases. / S.Q.Nguyen, E.Teitelbaum, A.A.Sabnis et al. // *Surg. Endosc.* – 2009. – № 23 (10). – p. 2380-2384.
  28. Maggiori, L. Laparoscopic Approach for Inflammatory Bowel Disease Is a Real Alternative to Open Surgery. / L.Maggiori, A.Khayat, X.Treton et al. // *Ann. Surg.* – 2014. – № 260 (2). – p. 305-310.
  29. Schmidt, C.M. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: reasons for conversion. / C.M.Schmidt, M.A.Talamini, H.S.Kaufman et al. // *Ann. Surg.* – 2001. – № 233 (6). – p. 733-739.
  30. Alves, A. Factors That Predict Conversion in 69 Consecutive Patients Undergoing Laparoscopic Ileocecal Resection for Crohn's Disease: A Prospective Study. / A.Alves, Y.Panis, Y.Bouhnik et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2005. – № 48 (12). – p. 2302-2308.
  31. Mino, J.S. et al. Preoperative risk factors and radiographic findings predictive of laparoscopic conversion to open procedures in Crohn's disease. / J.S.Mino, N.S.Gandhi, L.L.Stocchi et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2015. – № 19 (6). – p. 1007-1014.
  32. Lesperance, K. National trends and outcomes for the surgical therapy of ileocolonic Crohn's disease: a population-based analysis of laparoscopic vs. open approaches. / K.Lesperance, M.J.Martin, R.Lehmann et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – № 13 (7). –

p. 1251-1259.

33. Wu, J.S. Laparoscopic-assisted ileocolic resections in patients with Crohn's disease: are abscesses, phlegmons, or recurrent disease contraindications? / J.S.Wu, E.H.Birnbaum, I.J.Kodner et al. // *Surgery*. – 1997. – № 122 (4). – p. 682-689.

34. Brouquet, A.Y. A laparoscopic approach to iterative ileocolonic resection for the recurrence of Crohn's disease. / A.Brouquet, F.Bretagnol, A.Soprani et al. // *Surg Endosc*. – 2010. – № 24 (4). – p. 879-887.

35. Goyer, P. Impact of complex Crohn's disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: a comparative clinical study in 124 patients. / P.Goyer, A.Alves, F.Bretagnol et al. // *Dis. Colon Rectum*. – 2009. – № 52 (2). – p. 205-210.

36. Gardenbroek, T.J. Single-port versus multiport laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease. / T.J.Gardenbroek, T.Verlaan, P.J.Tanis et al. // *J. Crohn's Colitis*. – 2013. – № 7 (10). – p. 443-448.

37. Maeda, K. A comparative study of single-incision versus conventional multiport laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease with strictures. / K.Maeda, E.Noda, H.Nagahara et al. // *Asian J. Endosc. Surg*. – 2012. – № 5 (3). – p. 118-122.

38. Rijcken, E. Single-Incision Laparoscopic Surgery for Ileocolic Resection in Crohn's Disease. / E.Rijcken, R.Mennigen, I.Argyris et al. // *Dis Colon Rectum*. – 2012. – № 55 (2). – p. 140-146.

39. Dinesen, L.C. The pattern and outcome of acute severe colitis. / L.C.Dinesen, A.J.Walsh, M.N.Protic et al. // *J. Crohns Colitis*. – 2010. – № 4 (4). – p. 431-437.

40. Truelove, S.C. Serial biopsy in ulcerative colitis. / S.C.Truelove, A.R.Horler, W.C.Richards // *Br. Med. J*. – 1955. – № 2 (4956). – p. 1590-1593.

41. Lichtiger, S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. / S.Lichtiger, D.H.Present, A.Kornbluth et al. // *N. Engl. J. Med*. – 1994. – № 330 (26). – p. 1841-1845.

42. Ross, H. Practice Parameters for the Surgical Treatment of Ulcerative Colitis. / H.Ross, S.R.Steele, M.Varma et al. // *Dis. Colon Rectum*. – 2014. – № 57 (1). – p. 5-22.

43. Dunker, M.S. Laparoscopic-assisted vs open colectomy for severe acute colitis in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a retrospective study in 42 patients. / M.S.Dunker, W.A.Bemelman, J.F.Slors et al. // *Surg. Endosc*. – 2000. – № 14 (10). – p. 911-914.

44. Marcello, P.W. Laparoscopic total colectomy for acute colitis: a case-control study. / P.W.Marcello, J.W.Milsom, S.K.Wong et al. // *Dis. Colon Rectum*. – 2001. – № 44 (10). – p. 1441-1445.

45. Cheung, H.Y.S. Endolaparoscopic approach vs conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: a randomized controlled trial. / H.Y.S.Cheung, C.C.Chung, W.W.C.Tsang et al. // *Arch.*

*Surg*. – 2009. – № 144 (12). – p. 1127-1132.

46. Holubar, S.D. Minimally Invasive Subtotal Colectomy and Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Fulminant Ulcerative Colitis. / S.D.Holubar, D.W.Larson, E.J.Doza et al. // *Dis. Colon Rectum*. – 2009. – № 52 (2). – p. 187-192.

47. Telem, D.A. Laparoscopic subtotal colectomy for medically refractory ulcerative colitis: the time has come. / D.A.Telem, A.J.Vine, G.Swain et al. // *Surg. Endosc*. – 2010. – № 24 (7). – p. 1616-1620.

48. Marceau, C. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. / C.Marceau, A.Alves, M.Ouassisi et al. // *Surgery*. – 2007. – № 141 (5). – p. 640-644.

49. Maggiori, L. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis with double-end ileo-sigmoidostomy in right iliac fossa. / L.Maggiori, F.Bretagnol, A.Alves et al. // *Surg. Laparosc. Endosc. – Percutan. Tech*. – 2010. – № 20 (1). – p. 27-29.

50. Bartels, S. a. L. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open colectomy with end ileostomy for non-toxic colitis. / S. a. L.Bartels, T.J.Gardenbroek, D.T.Ubbink et al. // *Br. J. Surg*. – 2013. – № 100 (6). – p. 726-733.

51. Messenger, D.E. Subtotal colectomy in severe ulcerative and Crohn's colitis: what benefit does the laparoscopic approach confer? / D.E.Messenger, D.Mihailovic, H.M.MacRae et al. // *Dis. Colon Rectum*. – 2014. – № 57 (12). – p. 1349-1357.

52. Gu, J. Total abdominal colectomy for severe ulcerative colitis: does the laparoscopic approach really have benefit? / J.Gu, L.Stocchi, F.H.Remzi et al. // *Surg. Endosc*. – 2014. – № 28 (2). – p. 617-625.

53. Hicks, C.W. Possible overuse of 3-stage procedures for active ulcerative colitis. / C.W.Hicks, R.A.Hodin, L.Bordeianou // *JAMA Surg*. – 2013. – № 148 (7). – p. 658-664.

54. Bitton, A. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. / A.Bitton, D.Buie, R.Enns et al. // *Am. J. Gastroenterol*. – 2012. – № 107 (2). – p. 179-194.

55. Bordeianou, L. State-of-the-art surgical approaches to the treatment of medically refractory ulcerative colitis. / L.Bordeianou, L.Maguire // *J. Gastrointest. Surg. Off J. Soc. Surg. Aliment. Tract*. – 2013 Nov. – № 17 (11). – p. 2013-2019.

56. Mège, D. Three-stage Laparoscopic Ileal Pouch-anal Anastomosis Is the Best Approach for High-risk Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Analysis of 185 Consecutive Patients. / D.Mège, M.N.Figueiredo, G.Manceau et al. // *J. Crohns Colitis*. – 2016. – № 10 (8). – p. 898-904.

57. Cohen, Z. Continuing evolution of the pelvic pouch procedure. / Z.Cohen, R.S.McLeod, W.Stephen et al. //

- Ann. Surg. – 1992. – № 216 (4). – p. 506-512.
58. Tjandra, J.J. Omission of temporary diversion in restorative proctocolectomy – is it safe? / J.J.Tjandra, V.W.Fazio, J.W.Milsom et al. // Dis. Colon Rectum. – 1993. – № 36 (11). – p. 1007-1014.
59. Gorfine, S.R. Restorative proctocolectomy without diverting ileostomy. / S.R.Gorfine, I.M.Gelernt, J.J.Bauer et al. // Dis. Colon Rectum. – 1995. – № 38 (2). – p. 188-194.
60. Sahami, S. A Multicentre Evaluation of Risk Factors for Anastomotic Leakage After Restorative Proctocolectomy with Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Inflammatory Bowel Disease. / S.Sahami, S.A.L.Bartels, A.D'Hoore et al. // J. Crohn's Colitis. – 2016. – 10 (7). – p. 773-778.
61. Swenson, B.R. Modified two-stage ileal pouch-anal anastomosis: equivalent outcomes with less resource utilization. / B.R.Swenson, C.S.Hollenbeak, L.S.Poritz et al. // Dis Colon Rectum. – 2005. – № 48 (2). – p. 256-261.
62. Schmitt, S.L. Does laparoscopic-assisted ileal pouch anal anastomosis reduce the length of hospitalization? / S.L.Schmitt, S.M.Cohen, S.D.Wexner et al. // Int. J. Colorectal Dis. – 1994. – № 9 (3). – p. 134-137.
63. Maartense, S. Restorative proctectomy after emergency laparoscopic colectomy for ulcerative colitis: a case-matched study. / S.Maartense, M.S.Dunker, J.F.M.Slors et al. // Colorectal. Dis. – 2004. – № 6 (4). – p. 254-257.
64. Schiessling, S. Laparoscopic versus conventional ileoanal pouch procedure in patients undergoing elective restorative proctocolectomy (LapConPouch Trial) – a randomized controlled trial. / S.Schiessling, C.Leowardi, P.Kienle et al. // Langenbeck's Arch. Surg. – 2013. – № 398 (6). – p. 807-816.
65. Tilney, H.S. Comparison of short-term outcomes of laparoscopic vs open approaches to ileal pouch surgery. / H.S.Tilney, R.E.Lovegrove, A.G.Heriot et al. // Int. J. Colorectal Dis. – 2007. – № 22 (5). – p. 531-542.
66. Ahmed Ali U. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. / U.Ahmed Ali, F.Keus, J.T.Heikens et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009.
67. Ouaiissi, M. Laparoscopic 3-step restorative proctocolectomy: comparative study with open approach in 45 patients. / M.Ouaiissi, J.H.Lefevre, F.Bretagnol et al. // Surg. Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2008. – № 18 (4). – p. 357-362.
68. Fleming, F.J. A laparoscopic approach does reduce short-term complications in patients undergoing ileal pouch-anal anastomosis. / F.J.Fleming, T.D.Francone, M.J.Kim et al. // Dis. Colon Rectum. – 2011. – № 54 (2). – p. 176-182.
69. Causey, M.W. Laparoscopy impacts outcomes favorably following colectomy for ulcerative colitis: a critical analysis of the ACS-NSQIP database. / M.W.Causey, D.Stoddard, E.K.Johnson et al. // Surg. Endosc. – 2013. – № 27 (2). – p. 603-609.
70. Rencuzogullari, A. Characteristics of learning curve in minimally invasive ileal pouch-anal anastomosis in a single institution. / A.Rencuzogullari, L.Stocchi, M.Costedio et al. // Surg Endosc. – 2017. – № 31 (3). – p. 1083-1092.
71. Baek, S-J. Functional Outcomes Following Laparoscopic Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Patients with Chronic Ulcerative Colitis: Long-Term Follow-up of a Case-Matched Study. / S-J.Baek, A.L.Lightner, S.Y.Boostrom et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2017. – № 21 (8). – p. 1304-1308.
72. Hull, T.L. Adhesions after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis surgery for ulcerative colitis. / T.L.Hull, M.R.Joyce, D.P.Geisler et al. // Br. J. Surg. – 2012. – № 99 (2). – p. 270-275.
73. Bartels, S.A.L. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. / S.A.L.Bartels, A.D'Hoore, M.A.Cuesta et al. // Ann. Surg. – 2012. – № 256 (6). – p. 1045-1048.
74. Beyer-Berjot, L. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. / L.Beyer-Berjot, L.Maggiori, D.Birnbaum et al. // Ann. Surg. – 2013. – № 258 (2). – p. 275-282.
75. Moghadamyeghaneh, Z. Comparison of open, laparoscopic, and robotic approaches for total abdominal colectomy. / Z.Moghadamyeghaneh, M.H.Hanna, J.C.Carmichael et al. // Surg.Endosc. – 2016. – № 30 (7). – p. 2792-2798.
76. Davis, B.R. Robotic-Assisted Versus Laparoscopic Colectomy: Cost and Clinical Outcomes. / B.R.Davis, A.C.Yoo, M.Moore et al. // JSLs. – 2014. – № 18 (2). – p. 211-224.
77. de Lacy, A.M. Transanal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) rectal resection: «down-to-up» total mesorectal excision (TME) – short-term outcomes in the first 20 cases. / A.M.de Lacy, D.W.Rattner, C.Adelsdorfer et al. // Surg. Endosc. – 2013. – № 27 (9). – p. 3165-3172.
78. Leo, C.A. Initial experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis by transanal total mesorectal rectal excision and single-incision abdominal laparoscopic surgery. / C.A.Leo, S.Samaranayake, Z.L.Perry-Woodford et al. // Color Dis. – 2016. – № 18 (12). – p. 1162-1166.
79. de Buck van Overstraeten, A. Transanal Versus Transabdominal Minimally Invasive (Completion) Proctectomy With Ileal Pouch-anal Anastomosis in Ulcerative Colitis: A Comparative Study. / A.de Buck van Overstraeten, A.Mark-Christensen, K.A.Wasmann et al. // Ann. Surg. – 2017; Epub ahead of print.



# ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКЗОСОМАЛЬНЫХ МИКРОРНК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Самсонов Р.Б.<sup>1,2</sup>, Тарасов М.А.<sup>3</sup>, Бурдаков В.С.<sup>4</sup>, Штам Т.А.<sup>1,2,4</sup>, Гуляев А.М.<sup>1</sup>, Ткаченко О.Б.<sup>1</sup>, Рыбаков Е.Г.<sup>3</sup>, Филатов М.В.<sup>4</sup>, Айгнер А.<sup>5</sup>, Малек А.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург (директор – д.м.н., профессор А.М.Беляев)

<sup>2</sup> ООО «Онко-система», г. Москва (директор – к.м.н. А.В.Малек)

<sup>3</sup> ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва (директор – член-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

<sup>4</sup> НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, г. Гатчина (директор, и.о. – С.Е.Горчаков)

<sup>5</sup> Институт фармакологии и токсикологии им. Рудольфа Бухгейма, г. Лейпциг, Германия (директор – профессор М.Шефер)

*ЦЕЛЬ.* Оценка диагностической значимости анализа экзосомальных микроРНК при колоректальном раке (КРР).

*МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.* В исследовании был использован материал (плазма) от 100 пациентов с опухолевыми заболеваниями толстой кишки и 20 здоровых доноров. Экзосомы были выделены методом дифференциального ультра-центрифугирования, анализ проведен методами лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС), криоэлектронной микроскопии (крио-ЭМ), проточной цитометрии. Количественный анализ экзосомальных микроРНК проведен методом ОТ-ПЦР. Для оценки полученных результатов использован статистический критерий Краскела-Уоллиса. ROC-анализ.

*РЕЗУЛЬТАТЫ.* Показано, что КРР вызывает характерные изменения концентрации ряда экзосомальных микроРНК. Для использования полученных результатов с целью персонализированной диагностики КРР, предложен алгоритм анализа «реципрокных микроРНК пар». Оптимальные результаты получены при анализе пары miR-223/miR-181a (чувствительность =0,93; специфичность =0,88).

*ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Анализ экзосомальных микроРНК представляется перспективным методом ранней диагностики / скрининга колоректального рака.

**[Ключевые слова: колоректальный рак, экзосомы, микроРНК, диагностика, скрининг]**

## DIAGNOSTIC VALUE OF EXOSOMAL MIRNAS FOR COLORECTAL CANCER

Samsonov R.B.<sup>1,2</sup>, Tarasov M.A.<sup>3</sup>, Burdakov V.S.<sup>4</sup>, Shtam T.A.<sup>1,2,4</sup>, Guljaev A.M.<sup>1</sup>, Tkachenko O.B.<sup>1</sup>, Rybakov E.G.<sup>3</sup>, Filatov M.V.<sup>4</sup>, Aigner A.<sup>5</sup>, Malek A.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> «N.N. Petrov NMRC of oncology», the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Onco-System LLC, Moscow, Russia

<sup>3</sup> State Scientific Centre of coloproctology, Moscow, Russia

<sup>4</sup> National Research Center «Kurchatov Institute» – B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute, Gatchina, Russia

<sup>5</sup> Rudolf-Boehm-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Leipzig, Germany

*OBJECTIVE.* Assessment of diagnostic significance of exosomal microRNAs analysis in colorectal cancer (CRC).

*MATERIALS AND METHODS.* Plasma samples from 100 patients with colon tumors and 20 healthy donors. Exosomes were isolated by differential ultracentrifugation, the analysis was performed by dynamic light scattering (DLS), cryo-EM, flow cytometry. Quantitative analysis of exosomal microRNAs was performed by RT-PCR. To evaluate the results obtained, the Kraskel-Wallis statistical test and ROC analysis were used.

*RESULTS.* It is shown that CRC causes characteristic changes in the concentration of a number of exosomal microRNAs. Analysis of «reciprocal miRNAs pairs» was proposed as algorithm for personalized diagnostic of CRC. The optimal parameters of diagnostic values were obtained for miRNA pair «miR-223 / miR-181a» (sensitivity =0.93, specificity =0.88).

*CONCLUSION.* The analysis of exosomal microRNAs presents a promising method for early diagnostics / screening of colorectal cancer.

**[Key words: colorectal cancer, exosomes, microRNA, diagnostics, screening]**

Адрес для переписки: Самсонов Р.Б., «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург;

e-mail: rom\_207@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1]. Разработка методов скрининга и ранней диагностики sporадического (не наследственного) КРР является актуальной научной и социальной задачей. Кроме того, повышение эффективности терапии этого заболевания определяет необходимость создания чувствительных методов мониторинга и ранней диагностики рецидивов. Традиционными методами скрининга КРР рака принято считать анализ кала на скрытую кровь и эндоскопические исследования. Эти методы в разных комбинациях и для различных возрастных групп рекомендованы в большинстве индустриально развитых стран. Анализ преимуществ и недостатков традиционных подходов к диагностике КРР сделан Соколовой Е.А. и соавторами [2]. В целом, показатели онкологической статистики демонстрируют низкую эффективность доступных методов: в России диагноз КРР ставится на IV стадии – в 27,7%, на III стадии – в 23,9%, на II стадии – в 37,5% и на I стадии – лишь в 8,8% случаев [1].

«Жидкая биопсия» (liquid biopsy) – комплекс методов выявления онкомаркеров в крови или других биологических жидкостях. Перспективность этого подхода определяется рядом факторов: высокая эффективность, низкая стоимость, малоинвазивность [3]. В крови (или плазме) можно обнаружить циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), субклеточные образования и отдельные молекулы, включая белки, гликопротеины, нуклеиновые кислоты. Методы, основанные на выделении ЦОК, характеризуются высокой специфичностью, но низкой чувствительностью, по естественной причине малого количества (или отсутствия) опухолевых клеток в циркуляции на начальных стадиях развития КРР. Методы, основанные на определении молекулярных маркеров (например, СА 19-9, РЭА, СА 72-4), характеризуются относительно высокой чувствительностью, но низкой специфичностью по причине отсутствия абсолютно специфичных молекулярных маркеров КРР.

Активные исследования ведутся в направлении разработки методов выявления эпигенетических маркеров КРР. В эту группу могут быть включены молекулярные маркеры, отражающие функциональное состояние генома опухолевых клеток: специфические фрагменты метилированной ДНК, белок-кодирующие мРНК или регуляторные молекулы РНК (микроРНК и др.). Например, анализ статуса метилирования гена SEPT9 позволяет выявить

КРР с чувствительностью – 0,9 и специфичностью – 0,88 [4]. Этот анализ уже внедрен в клиническую практику рядом зарубежных производителей: Epi proColon 2.0 (Epigenomics), ColoVantage™ (Quest Diagnostic) и RealTime ms9 (Abbott). Оценка статуса метилирования других генов (APC, CDKN2A/P16h, ALX4, TMEFF2, NGFR, FRP2, NEUROG1, TPEF/HPP1, и RUNX3) потенциально может иметь диагностическую ценность, но требует дополнительных исследований [5-7]. Количественный анализ фрагментов белок-кодирующих молекул РНК также может быть использован для диагностики КРР. Например, диагностическая «панель» ColonSentry, включающая 7 молекул *ANXA3*, *CLEC4D*, *LMNB1*, *PRRG4*, *TNFAIP6*, *VNN1* и *IL2RB*, была протестирована на различных группах пациентов. Выявленные показатели чувствительности и специфичности колебались в диапазоне 0,61-0,72 и 0,7-0,77, соответственно [8,9]. К эпигенетическим факторам, имеющим диагностический потенциал, могут быть отнесены микроРНК. Это короткие регуляторные молекулы (20-22 н.т.), контролирующие экспрессию генов на пост-транскрипционном уровне. Например, «панель» из 6 молекул (miR-15b, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-29a и miR-335) позволяет поставить диагноз КРР со специфичностью 0,79 и чувствительностью 0,78 [10]. Авторы другой работы показали высокий диагностический потенциал альтернативного сочетания микроРНК: miR-193a-3p, miR-23a и miR-338-5p [11]. В целом, к настоящему времени база PubMed содержит более 100 публикаций, посвященных возможностям диагностики КРР с помощью анализа циркулирующих микроРНК, но пока ни один из предлагаемых методов не вышел на этап клинического тестирования.

Результатом цитируемых выше (и большинства аналогичных) работ стало создание «диагностических панелей», т.е. наборов молекулярных маркеров, одновременный анализ которых повышает диагностическую ценность метода. Однако, такие наборы – это искусственные сочетания молекул, между которыми может не быть (и, как правило, нет) патогенетической или даже биологической связи. Очевидно, что естественный мультимолекулярный комплекс онкомаркеров, взаимосвязано участвующий в развитии опухоли, имел бы существенно более высокий диагностический потенциал, чем любая эмпирически созданная «диагностическая панель». С открытием феномена «микро-везикулярных межклеточных коммуникаций» (microvesicles-based intercellular communication) появилась теоретическая возможность выделения и анализа естественных мультимолекулярных комплексов, секретируемых опухолевыми клетками [12,13]. Экзосомы – мембранные нано-везикулы – один из

наиболее полно изученных типов внеклеточных везикул. Экзосомы секретируются большинством типов клеток, включая клетки опухоли, и присутствуют практически во всех биологических жидкостях, включая плазму. Биохимический состав экзосом представляется «молекулярным профилем» секретирующих их клеток. Экзосомы опухолевого происхождения могут рассматриваться как естественные и биологически стабильные комплексы молекулярных онкомаркеров [14]. Выделение экзосом и анализ экзосомальных компонентов (например, микроРНК) может быть основой нового метода диагностики онкологических заболеваний, в частности КРР. Задачей данной работы была проверка этой гипотезы и оценка диагностической значимости нового метода.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Плазма.** Биологический материал был получен от 100 пациентов, проходивших обследование или лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова (Санкт-Петербург) и ГНЦК им.А.Н.Рыжих (Москва) и 20 здоровых доноров. Венозная кровь собиралась в вакутейнеры с ЭДТА, плазма отделялась в течение 10 минут после забора крови, замораживалась и хранилась при  $-80^{\circ}\text{C}$ .

**Выделение и анализ экзосом.** Для выделения экзосом, плазму (2 мл) размораживали до  $+4^{\circ}\text{C}$ , разводили 1:1 в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) и последовательно центрифугировали при 300g, 2000g и 10000g в течение 30 минут для осаждения клеточного детрита и крупных мембранных везикул. Экзосомы выделяли из супернатанта путем ультрацентрифугирования (Beckman Coulter, США) при 110.000G, в течение 90 мин., при  $+4^{\circ}\text{C}$ . Осадок, содержащий экзосомы, разводили в 100 мкл ФСБ для последующего анализа.

Лазерную корреляционную спектроскопию (ЛКС) использовали в качестве основного метода регистрации экзосом в биологических жидкостях. Размер наночастиц (гидродинамический радиус) рассчитывали на основе данных о коэффициенте диффузии. Измерения проводили на лазерном анализаторе Nanotracs Wave II, (Microtracs, Германия). Результат измерений представлен в виде гистограммы распределения частиц по размерам (гистограмма фракционного состава), в которой ось абсцисс – шкала размеров представлена в нанометрах, а по оси ординат отложен вклад в общее рассеяние образца частиц данного размера в процентах. Криоэлектронная микроскопия (крио-ЭМ) была проведена с целью оценки морфологии выделенных микровезикул. Исследование проводилось

на просвечивающем криоэлектронном микроскопе Titan Krios 60-300 TEM/STEM (FEI, США), оснащенном высокочувствительным DED (Direct electron detector) детектором электронов Falcon II (FEI, США) и корректором сферических аберраций (CEOS, Германия). Электронно-микроскопические медные сетки, покрытые тонким слоем аморфного углерода, были обработаны в тлеющем разряде с использованием установки Pelco easi Glow для получения гидрофильной поверхности. Далее на сетки наносили 3 мкл препарата, и, с помощью установки Vitrobot Mark IV (FEI, США), проводили процедуру мгновенной заморозки образцов в жидком этане, охлажденном до температуры жидкого азота ( $-196^{\circ}\text{C}$ ). В результате образцы были зафиксированы в тонком слое аморфного льда, что позволило исследовать везикулы в нативном состоянии. Для минимизации радиационных повреждений набор данных проводился с помощью программного обеспечения EPU (FEI, США) в режиме малых доз.

Проточную цитометрию (ПЦ) применяли для оценки экспрессии поверхностных белковых молекул – т.н. экзосомальных маркеров. Для этого был использован набор Echo-FACS (HansaBioMed, Эстония), содержащий латексные микрочастицы, (4 мкм), неспецифично связывающие мембранные везикулы. Определение экзосомальных маркеров на поверхности экзосом проводили после инкубации микрочастиц с флуоресцентно мечеными антителами: anti-CD9 и anti-CD63 (Abcam, США). Измерения проводили на аппарате CytoFLEX (Beckman Coulter, США).

**Выделение РНК и анализ микроРНК.** Для выделения РНК из препаратов экзосом использовали наборы для выделения на основе спин-колонок производства компании Био-Силика (Новосибирск, Россия). Профайлинг 84 микро-РНК был проведен с использованием реагентов компании Qiagen (Дания): miRCURY LNA UniversalRT microRNA Polyadenylation and cDNA synthesis Kit, Cancer Focus microRNA PCR Panels, ExiLENT SYBR Greenmaster mix. Анализ выбранных в результате скрининга 12 потенциально «маркерных» микро-РНК был проведен с помощью реагентов компании Вектор Бест (Новосибирск, Россия). Последовательности праймеров для обратной транскрипции и ПЦР могут быть предоставлены авторами по запросу. ПЦР проводили на аппарате CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США). Нормализацию результатов производили относительно референсных микроРНК (U6 snRNA, miR-191-5p) или относительного среднего для каждого эксперимента значения Ct по формуле  $2^{(Ct\ reference - Ct\ target)}$ . Статистические расчеты выполнены с помощью программы Graph Pad Prism 6, Sigma Plot 12.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество и состав экзосом плазмы исследованы плохо, но по имеющимся литературным данным эти показатели не стабильны и меняются в связи с различными физиологическими или патологическими процессами. Для исключения влияния наркоза, операции и послеоперационного периода на результаты исследования в работу был включен материал (плазма) от пациентов до и после операции. Сравнение проводилось между пациентами двух групп: пациенты, перенесшие радикальную (1) и циторедуктивную (2) операцию. Профиль концентрации экзосомальных микроРНК оценивался с целью выделения молекул «ушедших» из циркуляции после операции, но лишь в группе 1. Валидацию полученных данных проводили на независимой выборке пациентов четырех групп: здоровых доноров, пациентов с доброкачественными образованиями толстой кишки, пациентов с КРП до операции и после операции. В заключение, оценка диагностических параметров предложенного метода была проведена на материале, полученном от 20 пациентов с КРП и 10 здоровых доноров. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Экзосомы выделяли методом дифференциального центрифугирования и анализировали в соответствии с рекомендациями ISEV (International Society of Extracellular Vesicles) [15]. Так, размер выделенных везикул колебался в диапазоне 90-160 нм

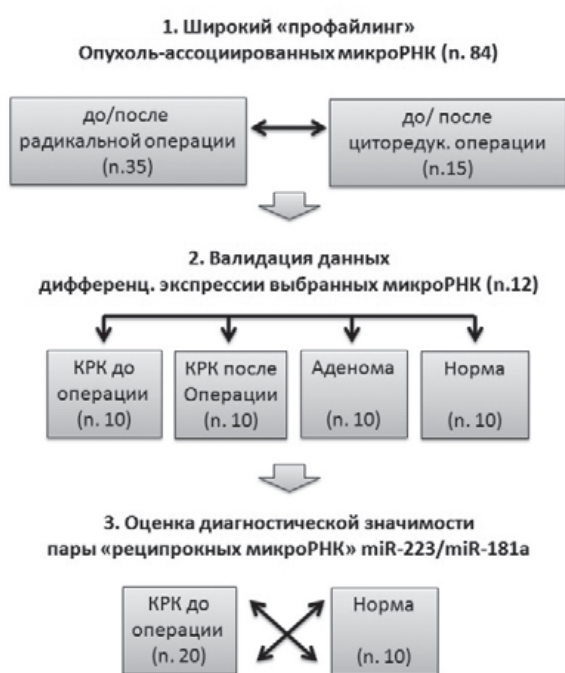


Рисунок 1. Дизайн исследования

(Рис. 2А), единичные везикулы представляли собой «пузырьки», ограниченные двухслойной мембраной (Рис. 2В), на поверхности везикул определялись т.н. «экзосомальные» маркеры: тетраспанины CD9 и CD63 (Рис. 2С). По совокупности полученных данных можно было полагать, что в анализируемых препаратах содержались экзосомы.

Из экзосом была выделена тотальная РНК, анализ концентрации микроРНК в каждом образце был проведен с помощью реакции ОТ-ПЦР, анализируемая «панель» включала 84 молекулы. После нормализации результатов анализа одной панели, проводили сравнение данных анализа образцов каждого пациента до и после операции. На рисунке 3 представлен пример результатов такого сравнения для одного пациента по всем тестируемым молекулам микроРНК (расположены по оси X). Отклонение по оси Y соответствует изменению концентрации определенной молекулы. Молекулы, концентрация которых не отличалась в образцах, полученных до и после операции, обозначены точками, расположенными на (вдоль) оси X. Так, на представленном рисунке видно, что концентрация большинства микроРНК не изменилась после операции. Изменилась концентрация лишь нескольких микроРНК: концентрация miR-23, miR-29, miR-181 – понизилась, amiR-192, miR-223 – повысилась после операции. Результаты, полученные на данном этапе анализа групп пациентов, не были ста-

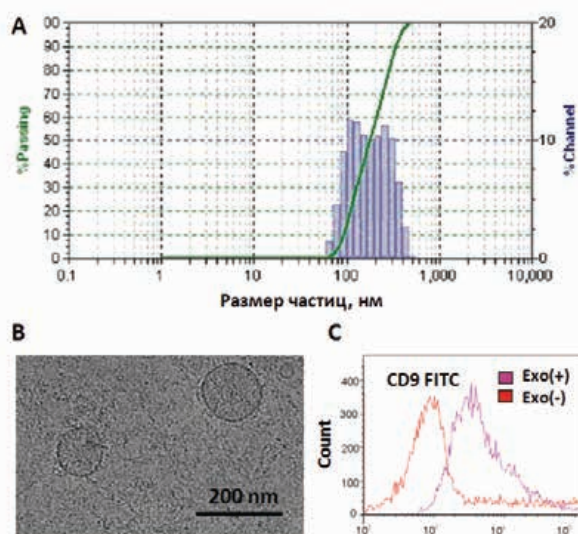


Рисунок 2 (А,В,С). Физико-химическая характеристика выделенных везикул. Физико-химическая характеристика выделенных везикул. 2А – определение размера везикул методом DLS, 2В – результаты крио-ЭМ, 2С – характеристика везикул по поверхностным маркерам при помощи проточной цитометрии, пик флуоресценции по FITC свидетельствует о наличии экзосомального маркера CD9 на поверхности выделенных везикул



статистически значимыми. Но они позволили выбрать 12 «потенциально маркерных» молекул, однонаправленные изменения концентрации которых были ассоциированы с перенесенной радикальной операцией более чем у половины пациентов группы 1 (n=35), но не наблюдались у пациентов, перенесших циторедуктивную операцию – группа 2 (n=15).

Далее анализ концентрации 12 выбранных молекул был проведен на независимых группах: здоровых доноров; пациентах, перенесших диагностическую колоноскопию; пациентах с диагнозом «аденоматозный полип»; пациентах с диагнозом КРР (аденокарцинома) и пациентах с КРР после радикальной операции. В каждой группе было по 10 пациентов. При анализе данных, полученных для разных клинических групп, был выявлен ряд статистически значимых ассоциаций (Рис. 4). Например, концентрация экзосомальной фракции miR-93 была существенно выше в группе пациентов с доброкачественными образованиями толстой кишки по сравнению с другими группами. Концентрация miR-223 у здоровых доноров была выше, чем у всех пациентов, повышение концентрации miR-181a наблюдалось у пациентов с КРР.

Целью данной работы была оценка диагностической значимости метода, т.е. потенциал его применения с целью ранней диагностики / скрининга КРР. Эта задача предполагала поиск параметра, который не просто отличает группы пациентов, но может быть использован для персонализированной диагностики, т.е. для оценки состояния одного пациента. В ряде опубликованных ранее работ [16,17] нами был предложен метод оценки соотношения т.н. «реципрокных микроРНК пар». Основным достоинством этого метода является отсутствие необходимости нормализации данных ПЦР, что в случае анализа микроРНК существенно усложняет интерпретацию данных [18]. Так,

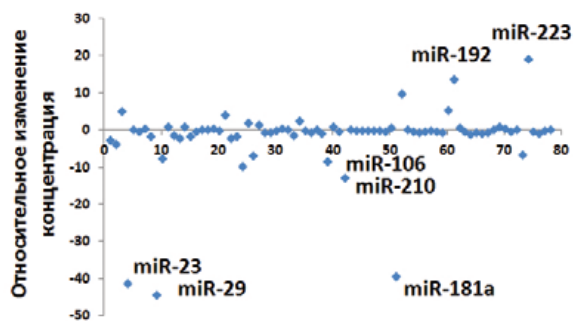


Рисунок 3. Сравнение данных по экспрессии 84 микроРНК в образце пациента N до и после операции. По оси X расположены тестируемые молекулы микроРНК, по оси Y – изменение концентрации молекул

используя разработанный ранее алгоритм, было подобрано несколько «реципрокных микроРНК пар» и проведена оценка диагностической ценности каждой такой пары с помощью ROC-анализа. Для этого был использован клинический материал независимой выборки пациентов с диагнозом КРР (n=20) и здоровых доноров (n=10). Оптимальные результаты были получены для пары miR-223/miR-181a (Рис. 5): AUC=0,96; чувствительность =0,93; специфичность =0,88 (при значении Cutoff =1,53).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Первое исследование, показавшее диагностический потенциал экзосомальных микроРНК при

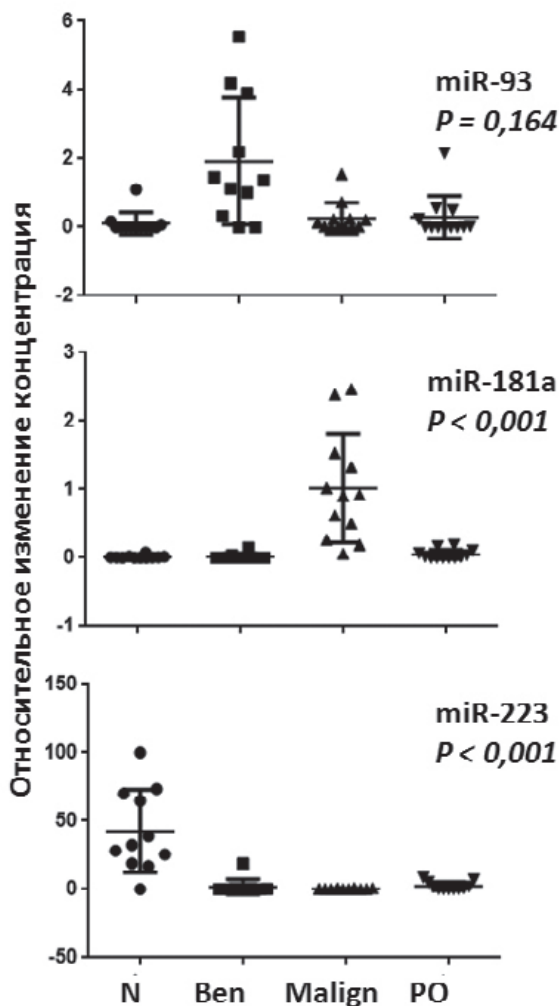


Рисунок 4. Анализ экспрессии miR-93, miR-181a и miR-223 на независимых группах. N – здоровые доноры, Ben – пациенты с доброкачественными новообразованиями кишечника, Malign – пациенты с диагнозом КРР (аденокарцинома), PO – пациенты с КРР после радикальной операции



КРР, было опубликовано японской группой в 2014 году [19]. Авторы этой работы описали несколько молекул микроРНК, концентрация которых отличалась пациентов с КРР от здоровых доноров, и пациентов до и после хирургического лечения. За следующие три года в печати появилось еще несколько аналогичных исследований [20-22], в которых были показаны диагностические/предиктивные значения определенных микроРНК, полученные при сравнении групп пациентов/доноров. Эти работы доказывали возможность использования экзосомальных микроРНК в качестве «маркеров» КРР, но возможности практического применения и клинической интерпретации этих данных были оставлены за рамками исследований. В нашем исследовании предложен алгоритм анализа данных ПЦР, который позволяет с высокой достоверностью дифференцировать пациентов с КРР от других клинических групп. Оптимизация этого алгоритма и расширение панели «реципрокных микроРНК пар» могут повысить диагностическую ценность предложенного метода.

В данном исследовании был проведен анализ общего пула циркулирующих экзосом. Эта смесь микровезикул гетерогенна по клеточному происхождению и по составу микроРНК. Интересные данные были получены недавно Tawagi M. и соавт. [23]: с помощью стехиометрического анализа было показано, что специфические молекулы микроРНК распределены в циркулирующих экзосомах крайне «неравномерно». Пока не ясны причины такой

«неравномерности», но этот феномен, безусловно, влияет на результаты анализа экзосомальных микроРНК и осложняет их клиническую интерпретацию. Одна из возможных причин – разнообразие клеточного происхождения экзосом, что указывает на необходимость (попыток) выделения везикул, секретируемых клетками КРР или, как минимум, клетками кишечного эпителия, что, вероятно, возможно [24]. Сочетание двух технологий: выделения КРР-специфической фракции экзосом и анализа панели «реципрокных микроРНК пар» представляется наиболее перспективным направлением работы по созданию нового эффективного метода диагностики / скрининга КРР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Профиль экзосомальных микроРНК имеет характерные и детектируемые изменения при КРР.
- Оптимальным методом интерпретации данных ПЦР-анализа экзосомальных микроРНК представляется алгоритм «реципрокных микроРНК пар».
- Оценка соотношения концентраций экзосомальных miR-223 и miR-181a представляется перспективным методом диагностики КРР.
- Дальнейшие исследования, направленные на разработку метода выделения КРР-специфических экзосом и поиска дополнительных «реципрокных микроРНК пар», необходимы для создания эффективного метода диагностики КРР.

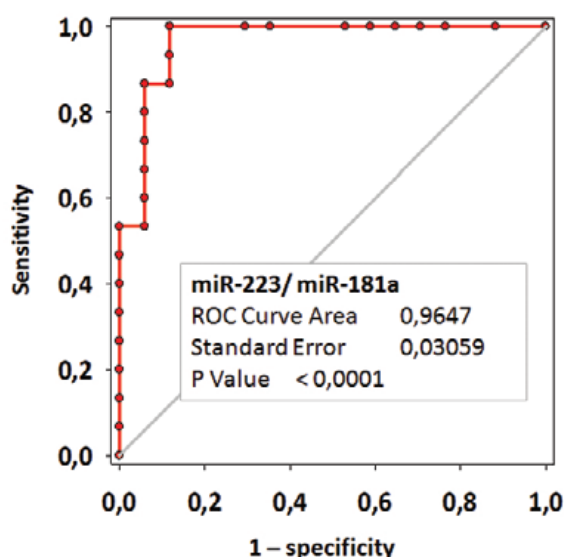


Рисунок 5. Оценка диагностической ценности «реципрокной микроРНК пары» – miR-223/miR-181a с помощью ROC-анализа. AUC=0,96; чувствительность =0,93; специфичность =0,88 (при значении Cutoff=1,53)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. / А.Д.Каприн, В.В.Старинский, Г.В.Петрова // МНИОИ им. П.А.Герцена, Москва. – 2017.
2. Соколова, Е.А. Биомаркеры для своевременной диагностики колоректального рака. / Е.А.Соколова, У.А.Боярских, А.Н.Ширшова и соавт.// Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 60 (12). – с. 15-23.
3. Hauptman, N. Colorectal Cancer Blood-Based Biomarkers. / N.Hauptman, D.Glavac // Gastroenterology research and practice. – 2017. – p. 2195361.
4. Warren, J.D. Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer. / J.D.Warren, W.Xiong, A.M.Bunker et al. // BMC medicine. – 2011. – № 9. – p. 133.
5. Herbst, A. Methylation of NEUROG1 in serum is a sensitive marker for the detection of early colorectal

- cancer. / A.Herbst, K.Rahmig, P.Stieber et al. // The American journal of gastroenterology. – 2011. – № 106 (6). – p. 1110-1118.
6. Suzuki, H. Biological significance of the CpG island methylator phenotype. / H.Suzuki, E.Yamamoto, R.Maruyama et al. // Biochemical and biophysical research communications. – 2014. – № 455 (1-2). – p. 35-42.
7. Tan, S.H. Detection of promoter hypermethylation in serum samples of cancer patients by methylation-specific polymerase chain reaction for tumour suppressor genes including RUNX3. / S.H.Tan, H.Ida, Q.C.Lau et al. // Oncology reports. – 2007. – № 18 (5). – p. 1225-1230.
8. Marshall, K.W. A blood-based biomarker panel for stratifying current risk for colorectal cancer. / K.W.Marshall, S.Mohr, F.E.Khatabi et al. // International journal of cancer. – 2010. – № 126 (5). – p. 1177-1186.
9. Yip, K.T. A case-controlled validation study of a blood-based seven-gene biomarker panel for colorectal cancer in Malaysia. / K.T.Yip, P.K.Das, D.Suria et al. // Journal of experimental & clinical cancer research. – 2010. – CR 29. – p. 128.
10. Giraldez, M.D. Circulating microRNAs as biomarkers of colorectal cancer: results from a genome-wide profiling and validation study. / M.D.Giraldez, J.J.Lozano, G.Ramirez et al. // Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. – 2013. – № 11 (6). – p. 681-688 e683.
11. Yong, F.L. Potentiality of a triple microRNA classifier: miR-193a-3p, miR-23a and miR-338-5p for early detection of colorectal cancer. / Yong F.L., Law C.W., Wang C.W. // BMC cancer. – 2013. – № 13. – p. 280.
12. Colombo, M. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. / M.Colombo, G.Raposo, C.They // Annual review of cell and developmental biology. – 2014. – № 30. – p. 255-289.
13. Pap, E. Highlights of a new type of intercellular communication: microvesicle-based information transfer. / E.Pap, E.Pallinger, M.Pasztoi et al. // Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society. – 2009. – № 58 (1). – p. 1-8.
14. Whiteside, T.L. The potential of tumor-derived exosomes for noninvasive cancer monitoring. / T.L.Whiteside // Expert review of molecular diagnostics. – 2015. – № 15 (10). – p. 1293-1310.
15. Lotvall, J. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. / J.Lotvall, A.F.Hill, F.Hochberg et al. // Journal of extracellular vesicles. – 2014. – № 3. – p. 26913.
16. Samsonov, R. Plasma exosomal miR-21 and miR-181a differentiates follicular from papillary thyroid cancer. / R.Samsonov, V.Burdakov, T.Shtam et al. // Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. – 2016. – № 37 (9). – p. 12011-12021.
17. Архангельская, П.А. Оценка экспрессии 4 микроРНК в цитологических препаратах в качестве дополнительного метода диагностики рака шейки матки. / П.А.Архангельская, Р.Б.Самсонов, Т.А.Штам и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – № 13 (13). – p. 63-72.
18. Latham, G.J. Normalization of microRNA quantitative RT-PCR data in reduced scale experimental designs. / G.J.Latham // Methods in molecular biology. – 2010. – № 667. – p. 19-31.
19. Ogata-Kawata, H. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. / H.Ogata-Kawata, M.Izumiya, D.Kurioka et al. // PloS one. – 2014. – № 9 (4). – e92921.
20. Hosseini, M. Exosome-Encapsulated microRNAs as Potential Circulating Biomarkers in Colon Cancer. / M.Hosseini, S.Khatamianfar, S.M.Hassanian et al. // Current pharmaceutical design. – 2017. – № 23 (11). – p. 1705-1709.
21. Wang, J. Circulating exosomal miR-125a-3p as a novel biomarker for early-stage colon cancer. / J.Wang, F.Yan, Q.Zhao et al. // Scientific reports. – 2017. – № 7 (1). – p. 4150.
22. Yan, S. Downregulation of circulating exosomal miR-638 predicts poor prognosis in colon cancer patients. / S.Yan, G.Dang, X.Zhang et al. // Oncotarget. – 2017. – № 8 (42). – p. 72220-72226.
23. Chevillet, J.R. Quantitative and stoichiometric analysis of the microRNA content of exosomes. / J.R.Chevillet, Q.Kang, I.K.Ruf et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2014. – № 111 (41). – p. 14888-14893.
24. Yoshioka, Y. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. / Y.Yoshioka, N.Kosaka, Y.Konishi et al. // Nature communications. – 2014. – № 5. – p. 3591.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ В КОЛОПРОКТОЛОГИИ

Ачкасов С.И., Суровегин Е.С., Сушков О.И., Лукашевич И.В., Савушкин А.В.

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

*ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.* Оценка результатов внедрения ПУВ в практику.

*МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.* Проанализированы две последовательные серии клинических наблюдений. Первая когорта больных набиралась в 2013-2015 гг. (n=124), вторая – в 2015-2017 гг. (n=152). Пациенты рандомизировались в группы с традиционным ведением и по ПУВ. Оценивались частота послеоперационных осложнений, длительность стационарного лечения и процент реализации программы.

*РЕЗУЛЬТАТЫ.* Не было выявлено различий в частоте осложнений первой и второй серий, а также между группами. Длительность лечения в послеоперационном периоде группы ПУВ в первой когорте пациентов составила  $4,7 \pm 0,1$ , во второй –  $5,8 \pm 0,2$  дней ( $p=0,0003$ ). Возраст и коморбидный фон не оказывали влияния на результаты лечения больных. Фактор исполнителя значимо влиял на сроки выписки больных. На фоне внедрения ПУВ снизился послеоперационный койко-день при традиционном ведении с  $9 \pm 0,6$  до  $7,8 \pm 0,3$  ( $p=0,046$ ).

*ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* ПУВ снижает длительность послеоперационного лечения и не влияет на частоту послеоперационных осложнений. Данная методика является исполнителем – зависимой. Ее внедрение улучшает результаты лечения всех пациентов клиники.

**[Ключевые слова: программа ускоренного выздоровления, ПУВ, колопроктология]**

## RESULTS OF THE IMPLEMENTATION OF THE ENHANCED RECOVERY PROGRAM IN COLOPROCTOLOGY

Achkasov S.I., Surovegin E.S., Sushkov O.I., Lukashevych I.V., Savushkin A.V.  
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

*AIM.* Evaluation of the results of the implementation of ERP in practice.

*MATERIALS AND METHODS.* Two consecutive series of patients were analyzed. The first cohort was recruited in 2013-2015 (n=124), the second – in 2015-2017 (n=152). Patients were randomized into groups with traditional management and ERP. The postoperative complications, length of stay (LOS) and program adherence were estimated.

*RESULTS.* There was no difference in complication rate in first and second series, and between groups. The postoperative length of stay in the first cohort of patients with ERP was  $4.7 \pm 0.1$ , in the second –  $5.8 \pm 0.2$  days ( $p=0.0003$ ). Age and comorbidity rate did not affect the outcomes of treatment. The factor associated with doctor was significant in terms of discharge. The postoperative LOS in patients with traditional management decreased from  $9 \pm 0,6$  to  $7,8 \pm 0,3$  ( $p=0,046$ ) with implementation of ERP.

*CONCLUSION.* ERP reduces the postoperative length of stay and does not affect the postoperative complications. This Protocol is doctor-dependent. The implementation of ERP improves the results of treatment for all patients in the clinic.

**[Keywords: enhanced Recovery After Surgery, ERAS, colorectal surgery, survey]**

**Адрес для переписки: Суровегин Евгений Сергеевич, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,  
ул. Саляма Адия, д. 2, Москва, 123423; тел.: +7 (499) 199-00-68; e-mail: info@gnck.ru**

## ВВЕДЕНИЕ

Попытки оптимизировать ведение хирургических пациентов предпринимались на протяжении всего XX века. Но в силу различных обстоятельств сформулировать целостную программу удалось лишь в 1997 г. Kehlet Н., назвав ее хирургией быстрого пути (Fast track surgery, FT) [9]. В дальнейшем предложенный им комплекс мероприятий был широко внедрен в клиническую практику. В 2001 г. появилась группа по изучению ускоренного выздоровления после операции (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS), которая в дальнейшем трансформировалась в одноименное общество, опублико-

вавшее в 2012 г. руководство по применению этого метода в плановой хирургии ободочной кишки [7]. Несколько позже разработка подобного протокола была начата в России [2]. В 2015 г. состоялась первая конференция междисциплинарного научного общества «Фаст Трак», а в 2016 г. приняты «Клинические рекомендации по внедрению Программы ускоренного выздоровления (ПУВ) пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке» [1]. Западные и российские концепции имеют одни и те же точки приложения. Они представлены таблице 1.

При оценке клинической эффективности новых





ПРЕЗИДЕНТ  
Ассоциации колопроктологов России  
профессор Юрий Анатольевич Шельмен

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

### ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОРГАНИЗАЦИИ

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

<http://akr-online.ru>

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

### ПРЕИМУЩЕСТВА ЧЛЕНСТВА В АССОЦИАЦИИ

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

### ОБУЧЕНИЕ КОЛОПРОКТОЛОГОВ НА БАЗЕ ГНЦК

#### Профессиональная переподготовка

- Колопроктология
- Эндоскопия

#### Повышение квалификации

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

#### Заявки на обучение принимаются по адресу:

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

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



### АДРЕС АССОЦИАЦИИ

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

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

### Реквизиты для уплаты членских взносов:

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



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

КВИТАНЦИЯ НА ОПЛАТУ ГОДОВОГО ЧЛЕНСКОГО ВЗНОСА

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

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

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

✂ - линия отреза

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

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



Таблица 1. Элементы ПУВ и точки их приложения

Точка приложения	Элементы ПУВ
<b>Снижение вероятности послеоперационных осложнений</b>	оптимизация поведения больных перед госпитализацией, профилактика венозных тромбэмболических осложнений, поддержание оптимальной температуры тела, малоинвазивная хирургия, антибиотикопрофилактика, отказ от назогастральной интубации, контроль болевого синдрома
<b>Уменьшение возможной стрессовой реакции</b>	консультирование больных перед госпитализацией, отказ от голодания перед операцией, использование эпидуральной анестезии, местных анестетиков
<b>Профилактика инсулинорезистентности</b>	углеводный напиток за 2 часа перед операцией
<b>Раннее восстановление функции кишечника</b>	стандартизация протокола анестезии, рестриктивный протокол инфузионной терапии, нутритивная поддержка, профилактика послеоперационной тошноты и рвоты, отказ от опиоидов
<b>Ускорение восстановления способности к самообслуживанию</b>	раннее удаление уретральных катетеров, дренажей, ранняя мобилизация, контроль болевого синдрома
<b>Контроль и аудит выполнения программы</b>	оценка результатов лечения в аспекте применения ПУВ (анализ частоты осложнений, повторной госпитализации, причин низкой реализации элементов протокола).

программ в сравнении с традиционным методом ведения, западными авторами не отмечается преимуществ в послеоперационной летальности, частоте хирургических осложнений, однако значимые различия достигаются в снижении частоты нехирургических осложнений, таких как респираторные, сердечно-сосудистые, инфекции мочевых путей и другие [6]. В результате синергичного действия всех элементов представленных методик ускоряется реабилитация пациентов после перенесенных операций и сокращается длительность стационарного лечения [12].

По данным ассоциации колопроктологов Великобритании, за последние 10 лет произошло снижение продолжительности стационарного лечения пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки с 10 до 7 дней [10]. Подчеркивается, что эти изменения произошли благодаря широкому внедрению программы ERAS. Однако отмечается, что сроки госпитализации все еще далеки от желаемых 5 дней, которые, по мнению английских авторов, считаются «идеальными» [8].

Несмотря на доказанные преимущества, новый метод ведения пациентов все еще недостаточно используется в практике. Его внедрение требует целого комплекса организационных мероприятий. И даже после первого успешного опыта применения программы ERAS, результаты деятельности большинства клиник со временем в той или иной степени ухудшались [5]. Нередко новые и эффективные методики вовсе забывались ввиду трудности их повседневного применения, и происходил возврат к привычной и, возможно более удобной, клинической практике [11].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В связи с вышеизложенным, было решено провести исследование, посвященное оценке результатов внедрения ПУВ в рутинную практику. Его целью было определение факторов, обладающих наибольшим влиянием на результаты лечения в рамках данного метода: фактора исполнителей данной методики и фактора необходимости селекции пациентов. Были проанализированы две последовательные серии клинических наблюдений пациентов, проходивших плановое лечение в отделе хирургии и онкологии ободочной кишки ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России. Первая когорта больных набиралась с 2013 по 2015 гг. (n=124). Пациенты рандомизировались в группы с традиционным ведением (группа контроля) и по ПУВ (основная группа) – 61 и 63 больных, соответственно. В это время новый протокол внедрялся в работу клиники. Ведение пациентов осуществлялось одним врачом и при включении в исследование применялись строгие параметры отбора (Табл. 2).

Набор во вторую серию наблюдений проходил в 2015-2017 гг. Она включала пациентов (n=152), распределявшихся аналогичным способом – группу традиционного лечения (n=75) и группу ПУВ (n=77). На тот момент программа была уже апробирована и внедрена в повседневную работу стационара. Лечение больных проводилось всеми сотрудниками клиники, а из критериев исключения были удалены ограничения по возрасту, ИМТ, а также наличию сахарного диабета. Для возможности проведения анализа зависимости исходов лечения от выраженности сопутствующей патологии исполь-

Таблица 2. Критерии отбора пациентов в 1 серию наблюдений

Критерии включения	1. Выполнение резекции ободочной кишки с формированием первичного анастомоза; 2. Согласие пациента на исследование.
Критерии исключения	1. Отказ пациента от исследования; 2. Возраст пациента младше 18 и старше 75 лет; 3. Наличие сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе; 4. Местно-распространенный характер опухоли и признаки генерализации процесса; 5. Осложненное течение заболевания; 6. Необходимость завершения операции формированием кишечной стомы; 7. ИМТ более 33,9 кг/м <sup>2</sup> ; 8. Длительный прием непрямых антикоагулянтов с невозможностью их отмены более чем за 5 дней до операции; 9. Гигантская вентральная грыжа (грыжа, занимающая две или более анатомических области живота); 10. Прогнозируемый выраженный спаечный процесс после предыдущих операций (состояния после множественных операций по поводу заболеваний или травм органов брюшной полости); 11. Статус ASA >III; 12. Наличие психического заболевания.
Критерии выписки	1. Адекватный контроль болевого синдрома (уровень болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) ≤3); 2. Возможность полноценного самостоятельного питания; 3. Способность осуществлять адекватное самообслуживание; 4. Согласие больного на выписку.

Таблица 3. Характеристика пациентов

Показатель		1 серия (n=124)	2 серия (n=152)	p
Пол муж/жен		42/82	64/88	0,5218
Возраст		57,3±0,9	62,7±0,8	<0,0001
ИМТ		25,7±0,3	27,8±0,4	<0,0001
ASA	I	46 (37,1%)	40 (26,3%)	0,06
	II	60 (48,4%)	92 (60,5%)	
	III	18 (14,5%)	20 (13,2%)	
Индекс коморбидности Charlson, медиана		5	6	0,0002
Локализация опухоли	Правая половина	6 (4,8%)	48 (31,6%)	<0,0001
	Левая половина	118 (95,2%)	104 (68,4%)	<0,0001
Тип операции	ПГКЭ*	6 (4,8%)	48 (31,6%)	<0,0001
	ЛГКЭ**	41 (33,1%)	47 (30,9%)	0,7
	ДРС***	77 (62,1%)	57 (37,5%)	<0,0001
Продолжительность операции, мин		189,6±5	190,6±5	0,9
Частота послеоперационных осложнений		22 (17,7%)	37 (24,3%)	0,2

\* ПГКЭ – правосторонняя гемиколэктомия, \*\* ЛГКЭ – левосторонняя гемиколэктомия, \*\*\* ДРС – дистальная резекция сигмовидной кишки.

зовался индекс коморбидности Charlson [4].

Конечными точками исследования были выбраны частота послеоперационных осложнений, длительность стационарного лечения в послеоперационном периоде и процент реализации программы, рассчитываемый по разработанной в клинике формуле [3]. Данные параметры оценивались на этапах освоения новой методики и повседневного использования в работе. Параметрические величины сравнивались с использованием критерия Стьюдента, непараметрические – Манна-Уиттн, частотные параметры – с помощью критерия  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе данных пациентов двух серий наблюдений можно обнаружить, что они статистически достоверно различались. Больные из последней когорты были несколько старше, имели более высокий индекс массы тела и больший индекс коморбидности по Charlson, и чаще имели локализацию опухоли в правых отделах ободочной кишки. Их детальная характеристика представлена в табл. 3. При сравнении частоты осложнений в группах, получавших лечение в рамках ПУВ первой и второй серий клинических наблюдений было обнаружено, что они были сопоставимы – 15,9% и 22,1%, соответственно ( $p=0,5$ ). В структуре преобладали осложнения I и II степени по шкале Clavien-

Таблица 4. Структура осложнений в 1 и 2 сериях наблюдений

Осложнения по Clavien-Dindo	1 серия 1 группа, лечение по ПУВ (n=63)	2 серия 1 группа, лечение по ПУВ (n=77)	1 серия 2 группа, традиционное лечение (n=61)	2 серия 2 группа, традиционное лечение (n=75)
Ст. I	7	10	5	3
Ст. II	3	5	4	13
Ст. III	0	1	2	2
Ст. IV	0	1	1	1
Ст. V	0	0	0	1
<b>Всего</b>	<b>10 (15,9%)</b>	<b>17 (22,1%)</b>	<b>12 (19,7%)</b>	<b>20 (26,7%)</b>
	<b>p=0,5</b>		<b>p=0,55</b>	

Таблица 5. Результаты лечения сформированных подгрупп пациентов 2 серии клинических наблюдений, лечившихся в рамках ПУВ в зависимости от возраста и коморбидности

Параметр	2 серия, 1а подгруппа больных, удовлетворяющие критериям отбора 1 (n=57)	p	2 серия, 1б подгруппа, больные, не удовлетворяющие критериям отбора 1 (n=20)
Осложнения	13 (22,8%)	0,99	4 (20%)
Послеоперационный к/день	5,8±0,3	0,8	5,7±0,4

Dindo (Табл. 4).

Длительность стационарного лечения в послеоперационном периоде группы ПУВ в первой когорте пациентов составила 4,7±0,1 дня, во второй – 5,8±0,2 дней (p=0,0003). При традиционном ведении – 9±0,6 и 7,8±0,3 дней, соответственно (p=0,046). В целом, по сериям больных длительность койко-дня не отличалась и составила 6,8±0,2 дней (p=0,8) (Рис. 1). Средний процент реализации программы, рассчитанный по разработанной в клинике формуле, в первой серии составил 80% ±0,9, во второй – 82% ±0,9 (p=0,3).

Получив эти данные, была осуществлена попытка выяснить связь различий в длительности послеоперационного койко-дня с тем, что пациенты

второй когорты были старше и имели большее количество сопутствующих заболеваний. Для этого последняя серия больных была условно разделена на 2 подгруппы с помощью применения к ней критериев отбора в первую. Пациентов, удовлетворяющих этим параметрам, было 57 (74%), не отвечающих им – 20 (26%). При сравнении двух полученных подгрупп, отсутствовали статистически значимые различия в частоте развития осложнений (p=0,99) и сроках пребывания пациента в стационаре (p=0,8) (Табл. 5). Таким образом, возраст и коморбидный фон не оказывали влияния на результаты лечения больных.

Оценивая возможность влияния фактора исполнителя на результаты лечения по ПУВ, мы про-

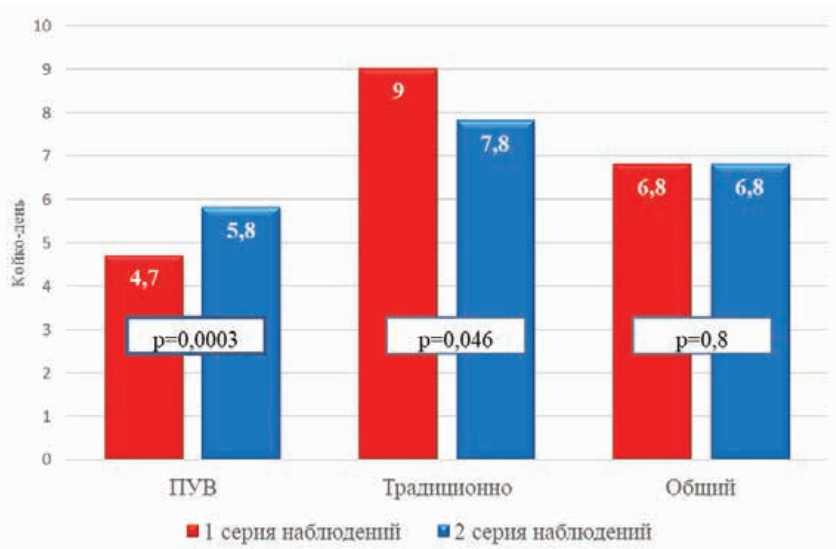


Рисунок 1. Послеоперационный койко-день

Таблица 6. Сравнение пациентов из 1 и 2 серий клинических наблюдений с локализацией опухоли в левых отделах ободочной кишки

Параметр	1 серия, пациенты с локализацией опухоли в левых отделах ободочной кишки n=59	p	2 серия, пациенты, удовлетворяющие критериям отбора 1, и локализацией опухоли в левых отделах ободочной кишки (n=37)
Осложнения	10 (17%)	0,5	9 (24,3%)
Послеоперационный к/день	4,7±0,1	0,0004	5,8±0,3

вели сравнение сопоставимых групп пациентов из 1 и 2 когорт. Для этого в сравнение решено было включить больных с одинаковой локализацией опухоли – в левых отделах ободочной кишки, поскольку в первой серии наблюдений таких было подавляющее большинство. Их оказалось 59 человек в первой и 37 – во второй. Таким образом, окончательная схема проведенного исследования представлена на рисунке 2. При анализе сопоставимых выборок пациентов, лечившихся у одного и у нескольких врачей, не было обнаружено достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений ( $p=0,5$ ), однако значимо различались сроки выписки из стационара ( $p=0,0004$ ) (Табл. 6). Таким образом, фактор исполнителя оказывал ведущее влияние на сроки лечения больных.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование оценивало процесс и результаты освоения методики ведения больных согласно ПУВ с момента ее первого применения в клинике до ежедневного использования в условиях конкретного хирургического стационара. Внедрение нового протокола было весьма сложной организационной задачей. Потребовалось 9 месяцев для ее осуществления. После демонстрации безопасности предлагаемого метода, были сняты ограничения к его использованию, а также расширен круг врачей, использующих эту программу для ведения пациентов.

Стоит особенно отметить, что на протяжении 4 лет применения ПУВ количество послеоперацион-

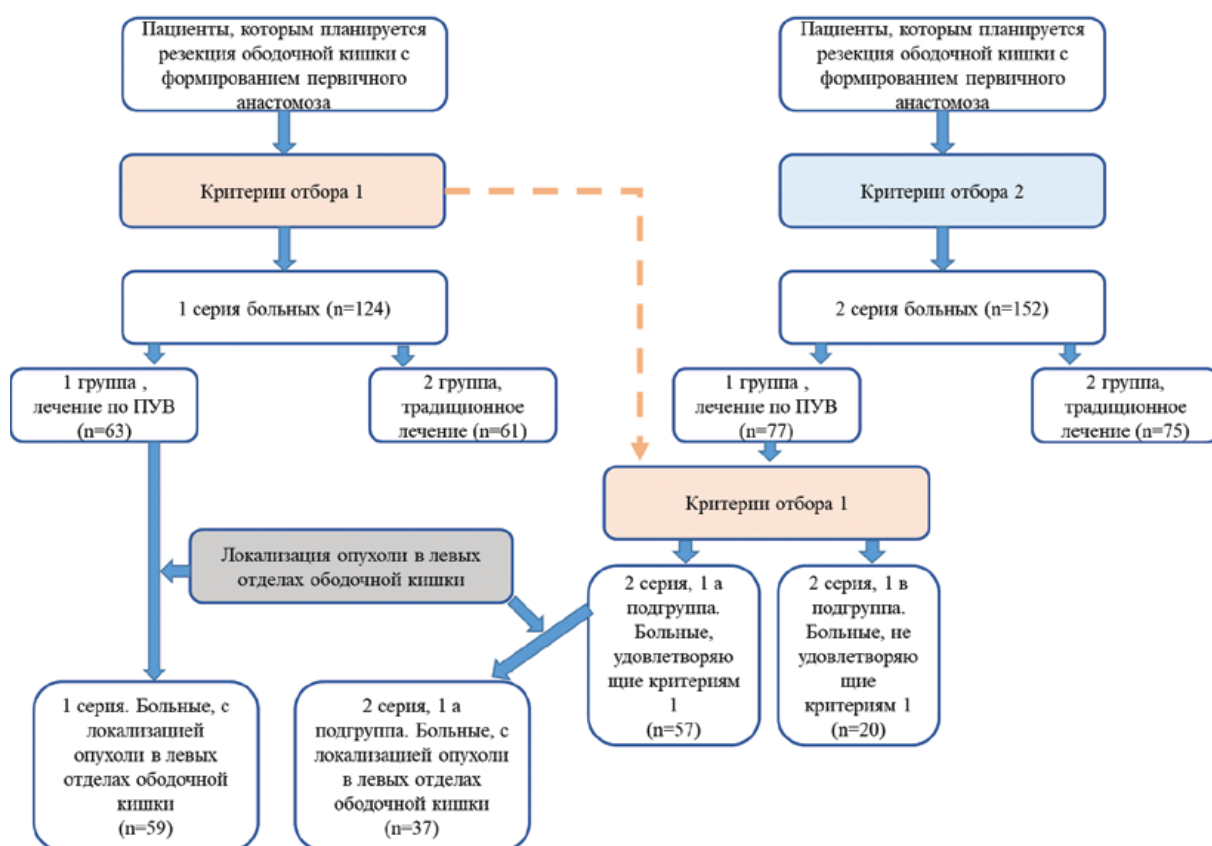


Рисунок 2. Схема исследования

ных осложнений оставалось примерно на уровне 20%. Не было отмечено влияния на величину этого показателя методики ведения больных. Однако, ПУВ напрямую влияла на продолжительность стационарного лечения. Во время внедрения нового метода длительность послеоперационного лечения составила 4,7 дней, при рутинном использовании – 5,8. Возможными причинами удлинения этого периода могло быть расширение состава врачей, осуществляющих лечение пациентов по ПУВ, либо то, что пациенты второй когорты были старше и имели больше сопутствующих заболеваний. Применяв к пациентам второй серии наблюдений критерии отбора пациентов из первой, было обнаружено, что ни возраст, ни высокий ИМТ, ни более тяжелый коморбидный фон статистически значимо не влияли на частоту послеоперационных осложнений и длительность стационарного лечения в рамках ПУВ. Таким образом, единственная причина удлинения послеоперационного периода была связана с фактором исполнителя. Учитывая одинаковый процент выполнения протокола в обеих когортах больных, этот феномен, по нашему мнению, реализовался в субъективности оценки критериев выписки со стороны лечащих врачей. Поэтому контроль за соблюдением всех компонентов ПУВ мы считаем крайне важным ее аспектом. Кроме того, анализируя полученные данные, было показано, что внедрение нового метода лечения благоприятно отразилось на пациентах и при традиционном ведении. Послеоперационный койко-день у этих больных сократился на 1,2 дня, с 9 – в первой когорте больных до 7,8 – во второй. Разница оказалась статистически достоверной ( $p=0,046$ ). Лечение пациентов группы контроля осуществлялось врачами по своему усмотрению, без вмешательства со стороны администрации и исследователей. После внедрения ПУВ многие ее принципы стали применяться и для традиционного ведения больных. Анестезиологическое пособие у пациентов основной и контрольной групп второй когорты фактически не имело различий. Лечащие врачи при традиционном лечении стали раньше активизировать пациентов, разрешать энтеральное питание, а также считали, что выписка пациентов может быть осуществлена в более короткие сроки. Таким образом, использование ПУВ в клинике не только давало преимущества для пациентов в рамках использования данного метода, но и в целом оказывало положительное влияние на лечение больных конкретного учреждения. Вопрос устойчивости внедренных изменений решался посредством постоянного контроля за соблюдением протокола и результатами лечения в рамках проведения исследования. Данная работа,

по нашему мнению, являлась залогом того, что не произойдет возврата к старым принципам ведения больных. Данный процесс можно продемонстрировать на примере контрольной группы второй когорты пациентов, где отсутствовал контроль за алгоритмом ведения больных, однако врачи уже были знакомы с основными принципами ПУВ. Вероятно, в отсутствие мониторинга после внедрения этой методики, клинические результаты лечения пациентов будут сопоставимы с представленными в этой группе. При невозможности проведения научной работы в лечебном учреждении, функцию контроля необходимо осуществлять его администрации. Это, по нашему мнению, позволит закрепить положительные изменения в клинической практике стационара, а именно, сокращения сроков лечения без увеличения частоты послеоперационных осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование оценивало процесс и результаты внедрения ПУВ в практику российского хирургического стационара. Оно продемонстрировало, что использование данной методики не влияло на частоту послеоперационных осложнений, однако статистически достоверно снижало длительность послеоперационного стационарного лечения на 2 дня (с 7,8 до 5,8 дней, у пациентов 2 когорты). Отмечено, что в процессе практического внедрения нового способа ведения, этот период увеличился с 4,7 до 5,8 дней. Рост оказался ассоциированным с фактором исполнителей данной методики, а не с тем, что в программу включались более «тяжелые» пациенты. Кроме того, внедрение ПУВ оказало положительное влияние на лечение больных вне его рамок в виде сокращения длительности госпитализации после операции на 1,2 дня. Следует подчеркнуть, что для достижения устойчивой замены парадигмы работы стационара необходим постоянный контроль за полной выполнением протокола и результатами лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Затевахин, И.И. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке. /И.И.Затевахин, И.Н.Пасечник, С.И.Ачкасов и соавт.// Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Мед. реабилитация. – 2016. – № 1 (129). – с. 8-21.
2. Лукашевич, И.В. Результаты внедрения опти-



- мизированного протокола периоперационного ведения пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки (проспективное рандомизированное исследование)./ И.В.Лукашевич, С.И.Ачкасов, О.И.Сушков и соавт.// Колопроктология. – 2015. – № 53 (3). – с. 52-59.
3. Ачкасов, С.И. Влияние полноты реализации программы ускоренного выздоровления пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки по поводу рака, на эффективность лечения./ С.И.Ачкасов, И.В.Лукашевич, Е.С.Суровегин // Онкологическая колопроктология. – 2016. – № 2 (6). – с. 29-34.
4. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation./ M.Charlson, P.Pompei, K.Ales et al.// Journal of chronic diseases. – 1987. – № 5 (40). – p. 373-383.
5. Gillissen, F. Sustainability of an Enhanced Recovery after Surgery Program (ERAS) in Colonic Surgery./ F.Gillissen, S.Ament, J.Maessen, J. et al. // World Journal of Surgery. – 2015. – № 2 (39). – p. 526-533.
6. Greco, M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials./ M.Greco, G.Capretti, L.Beretta.// World Journal of Surgery. – 2014. – № 6 (38). – p. 1531-1541.
7. Gustafsson, U.O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations./ U.Gustafsson, M.Scott, W.Schwenk // World Journal of Surgery. 2013. – № 37. – p. 259-284.
8. Health and Social Care Information Centre National Bowel Cancer Audit Report – 2015.
9. Kehlet, H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation./ H.Kehlet, W.Douglas.// Br. J. Anaesth. – 1997. – № 5 (78). – p. 606-617.
10. Kehlet, H. Care after colonic operation – Is it evidence-based? Results from a multinational survey in Europe and the United States./ H.Kehlet, M.Büchler, R.Beart // Journal of the American College of Surgeons. – 2006. – № 1 (202). – p. 45-54.
11. Scheirer, M.A. Is sustainability possible? A review and commentary on empirical studies of program sustainability / M.Scheirer.// American Journal of Evaluation. – 2005. – № 3 (26). – p. 320-347.
12. Varadhan, K.K. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials./ K.Varadhan, K.Neal, C.Dejong // Clinical Nutrition. – 2010. – № 4 (29). – p. 434-440.

# СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ЛИКВИДАЦИИ ПРЕВЕНТИВНОЙ ИЛЕОСТОМЫ

Ачкасов С.И., Сушков О.И., Москалев А.И., Ланцов И.С.

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

**ВВЕДЕНИЕ.** В оригинальной статье представлены результаты моноцентрового проспективного рандомизированного исследования, оценивающего непосредственные результаты операции ликвидации превентивной илеостомы местным доступом.

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Закрытие превентивной илеостомы является потенциально опасным хирургическим вмешательством. Частота развития послеоперационных осложнений находится на уровне 30%, летальность при этом достигает 4%. В настоящее время нет единой точки зрения, определяющей рациональный способ выполнения реконструктивно-пластической операции.

**ЦЕЛЬ.** Определить наиболее эффективный и безопасный способ ликвидации превентивной илеостомы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ в период с октября 2015 по декабрь 2017 гг. включено 327 пациентов, которым выполнена ликвидация двустольной илеостомы. Больные случайным образом распределены на 3 группы: 1 – группа ручного формирования анастомоза по типу «конец-в-конец», 2 – группа ручного формирования анастомоза по типу «бок-в-бок», 3 – группа формирования анастомоза при помощи сшивающего аппарата.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота развития послеоперационных осложнений в группах 1, 2 и 3 составила: 14,4%, 18,4% и 11,7%, соответственно ( $p=0,5$ ). Наиболее часто встречающимся осложнением было нарушение кишечной проходимости, которое отмечено в 9,7%, 13,6% и 5% в группах 1, 2 и 3, соответственно ( $p<0,05$ ). В случае использования ручного способа формирования илео-илеоанастомоза по типу «бок-в-бок» отмечалось самое длительное время наложения межкишечного соустья (49,3 мин.), самое длительное время оперативного вмешательства (105,7 мин), а также самый большой послеоперационный койко-день (9,3 к/д) ( $p<0,05$ ). Аппаратный способ формирования анастомоза оказался самым быстрым ( $p<0,001$ ) по сравнению с ручными способами. Формирование ручного тонко-тонкокишечного анастомоза по типу «конец-в-конец» занимало промежуточное положение по анализируемым показателям.

**ВЫВОДЫ.** Ни один из анализируемых методов ликвидации превентивной илеостомы не показал своих неоспоримых преимуществ перед другими. Применение аппаратной методики ликвидации илеостомы позволяет уменьшить риск развития нарушения проходимости желудочно-кишечного тракта ( $p<0,05$ ). Использование линейного сшивающе-режущего аппарата при формировании тонко-тонкокишечного анастомоза позволяет добиться более быстрого формирования межкишечного соустья и завершить операцию раньше, чем при других способах ( $p<0,001$ ).

**[Ключевые слова:** закрытие двустольной илеостомы, ликвидация превентивной илеостомы, закрытие илеостомы, илеостомия по Торнболлу, формирование илео-илеоанастомоза, ручной анастомоз, аппаратный анастомоз]

## OUTCOMES OF LOOP ILEOSTOMY CLOSURE METHODS

Achkasov S.I., Sushkov O.I., Moskaev A.I., Lantsov I.S.  
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Preventive ileostomy closure has potential risk of severe complications with 30% rate of postoperative morbidity and 4% rate of mortality. There is no relevant data (evidence) which method of ileostomy closure is a method of choice.

**AIM.** To identify effective and safe method of ileostomy closure.

**PATIENTS AND METHODS.** A prospective randomized controlled single centre trial was carried out in State Scientific Centre of Coloproctology (Moscow, Russia) during the period 2015-2017. Patients with defunctioning ileostomy were randomized to closure by hand-sewn end-to-end anastomosis group, by hand-sewn side-to-side anastomosis group and by stapled side-to-side anastomosis group.

**RESULTS.** The trial recruited 327 patients. Mortality rate was 0.3%, one post-op death occurred in hand-sewn side-to-side anastomosis group ( $p=1.0$ ). Morbidity rate was 14.4% in hand-sewn end-to-end anastomosis group, 18.4% in hand-sewn side-to-side anastomosis group and 11.7% stapled side-to-side anastomosis group ( $p=0.5$ ). Hand-sewn side-to-side anastomosis was associated with longest time of anastomosis creation (49.3 min;  $p<0.05$ ), longest total operative time (105.7 min;  $p<0.05$ ) and longest post-op stay (9.3 days;  $p<0.05$ ). Stapled anastomosis was faster than hand-sewn (20 min vs 33.1 min and 49.3 min;  $p<0.001$ ).

**CONCLUSION.** Superiority in ileostomy closure methods was not obtained. Stapled side-to-side method makes procedure significantly faster and significantly reduces postoperative ileus rate.

**[Key words:** loop ileostomy closure, reversal ileostomy closure, ileostomy closure, hand sewn anastomosis, stapler anastomosis]

Адрес для переписки: Ланцов Иван Сергеевич, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,  
ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423; тел.: +7 (499) 199-00-68; e-mail: info@gnck.ru

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Основной целью формирования илеостомы является профилактика клинически значимой несо-

стоятельности колоректального и колоанального анастомозов (НА), частота развития которой достигает 40% [11-14]. По данным литературы, превентивное отключение сегмента кишки с коло-

ректальным анастомозом из пассажа кишечного содержимого позволяет уменьшить частоту проявления НА практически в 8 раз – до 5,5% ( $p=0,02$ ), тем самым благоприятно влияя на реконвалесценцию [2,7]. Однако, выведение превентивной илеостомы подразумевает, в последующем, операцию по ее ликвидации. Несмотря на кажущуюся простоту выполнения данного вмешательства, различные исследования демонстрируют высокую частоту послеоперационных осложнений, которая достигает 30%. Летальность при этом колеблется в пределах 0,1-4,0% [3,5,6,8,9,15-21]. Среди хирургов до сих пор нет единой точки зрения, какому способу стоит отдавать предпочтение при выполнении реконструктивно-пластической операции. Целью исследования было определение наиболее эффективного и безопасного способа ликвидации превентивной илеостомы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «ГНЦК им.А.Н.Рыжих» Минздрава России было спланировано проспективное, одноцентровое, рандомизированное исследование. Протокол исследования был утверждён локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» (№ протокола 30А от 28.10.2015 г). Информированное согласие об участии в исследовании подписывалось пациентами до рандомизации. Анализ данных проводился по принципу «per protocol». Согласно протоколу исследования, способ формирования тонко-тонкокишечного анастомоза предопределялся во время независимой рандомизации. В случае отклонения от ранее определенного способа формирования анастомоза, в виду сложившейся интраоперационной ситуации, данные пациенты исключались из исследования.

В основу исследования положена гипотеза, предполагающая, что выбор способа формирования илео-илеоанастомоза не оказывает влияния на риск развития осложнений и частоту их возникновения. Анализ данных специальной литературы перед планируемым исследованием позволил предполагать частоту ранних послеоперационных осложнений, составляющую, в среднем, 16%. Для обеспечения 80% мощности исследования с различиями между группами при использовании двустороннего критерия Пирсона с уровнем статистической значимости 0,05, общее число пациентов должно быть более 300, не менее 100 пациентов в каждой из групп. Исследование проведено с октября 2015 по декабрь 2017 гг. на базе ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих».

В исследовании сравниваются 3 принципиально

различных метода ликвидации петлевой илеостомы. Подобные научные работы были проведены на территории стран Евросоюза и США, однако в Российской Федерации таких исследований до настоящего времени не проводилось.

В качестве первичной точки исследования была частота ранних осложнений при закрытии петлевых илеостом. В качестве вторичных точек исследования выступали:

1. Длительность формирования анастомоза;
2. Длительность операции;
3. Частота повторных операций;
4. Послеоперационный койко-день.

Были разработаны критерии для отбора пациентов в исследование: критерии включения, не включения, исключения.

В исследование включались пациенты, удовлетворяющие следующим критериям:

1. Пациенты старше 18 лет с превентивной илеостомой, госпитализированные для выполнения операции по ее ликвидации местным доступом;
2. Состояние пациента ASA <III;
3. Больные, согласившиеся на добровольное участие в исследовании.

В исследование не включались:

1. Пациенты, которым невозможно выполнить оперативное вмешательство из местного доступа;
2. Пациенты с установленным сетчатым имплантом в проекции места выведенной илеостомы;
3. Наличие психического заболевания, требующего коррекции у профильного специалиста;
4. Прогрессирование основного заболевания по данным обследования, которое не позволяет в настоящее время выполнить реконструктивно-пластическую операцию.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Изменение объема оперативного вмешательства и изменение оперативного доступа;
2. Изменение техники формирования тонко-тонкокишечного анастомоза, отличного от того, который изначально был предопределен в процессе рандомизации;
3. Обострение психического заболевания, которое не было выявлено на амбулаторном этапе.

Рандомизация производилась методом конвертов в день операции. Конверты содержали информацию о способе закрытия илеостомы одним из трёх методов в соотношении 1:1:1.

Исследование предполагало выполнение закрытия

петлевой илеостомы парастомальным (местным) доступом с формированием тонко-тонкокишечного анастомоза одним из трех способов:

1. Ручной метод по типу «конец-в-конец». Формирование анастомоза могло осуществляться с пересечением кишки и формированием циркулярного илео-илеоанастомоза или в  $\frac{3}{4}$  по Мельникову (Рис. 1а);
2. Ручной метод по типу «бок-в-бок». Анастомоз формировался либо изоперистальтически, либо антиперистальтически (Рис. 1б);
3. Аппаратный метод по типу «бок-в-бок». Формирование анастомоза предполагало использование линейного сшивающе-режущего аппарата, 2-х кассет и формирование антиперистальтического илео-илеоанастомоза (Рис. 1в).

Среди основных этапов хирургического вмешательства были следующие:

- а) выделение петли тонкой кишки, несущей илеостому, из передней брюшной стенки до брюшной полости;
- б) подготовка площадки для формирования тонко-тонкокишечного анастомоза;
- в) формирование илео-илеоанастомоза одним из 3-х способов;
- г) погружение анастомоза в брюшную полость;
- д) ушивание передней брюшной стенки.

Все анастомозы, сформированные ручным способом, были двухрядными с использованием полифиламентной плетеной нити 3/0 на атравматической игле.

В зависимости от способа формирования анастомоза, определенного в ходе рандомизации, техника хирургического вмешательства была различна. Двухрядный илео-илеоанастомоз в  $\frac{3}{4}$  по

Мельникову формировался при адекватной подготовке площадки для наложения анастомоза, сохранной брыжеечной части тонкой кишки, отсутствии рубцово-спаечного процесса в области отключенной части кишки, сопоставимых диаметров приводящего и отводящего отделов петли тонкой кишки. При невозможности соблюдения вышеописанных условий выполнялось пересечение брыжейки тонкой кишки «на зажимах» по направлению к подготовленным площадкам кишки, которая пересекалась при помощи аппарата УДО-40 с последующим формированием циркулярного тонко-тонкокишечного анастомоза по типу «конец-в-конец». В случае формирования ручного анастомоза по типу «бок-в-бок» пересечение брыжейки и тонкой кишки происходило по вышеописанному принципу, однако, расположение анастомоза по отношению к кишечной струе выбиралось оперирующим хирургом произвольно. При формировании изоперистальтического илео-илеоанастомоза оставшиеся культы укрывались кисетным швом. В случае формирования ручного антиперистальтического илео-илеоанастомоза по типу «бок-в-бок», культы тонкой кишки также укрывались кисетными швами. При формировании аппаратного илео-илеоанастомоза использовался сшивающе-режущий линейный аппарат 75 мм и 2 кассеты с 3D – скобками, при этом, угол аппаратного шва – «шпора» – дополнительно укреплялась отдельным узловым швом полифиламентной плетеной нити 3/0 на атравматической игле.

В случае невозможности выполнения формирования анастомоза по ранее определенной в ходе рандомизации методике, пациенты исключались из анализа.

С октября 2015 по декабрь 2017 гг. в исследование включено 350 пациентов. Все больные были



Рисунок 1а. Ручной способ формирования анастомоза по типу «конец-в-конец»



Рисунок 1б. Ручной способ формирования анастомоза по типу «бок-в-бок»

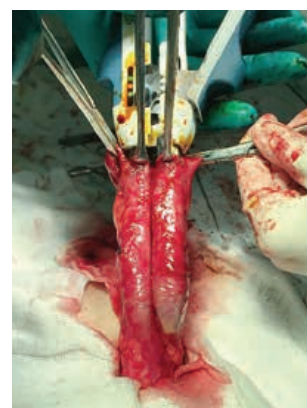


Рисунок 1в. Аппаратный способ формирования анастомоза по типу «бок-в-бок»



рандомизированы в 3 группы. В 1 группу вошли 116 пациентов, которым операция по закрытию илеостомы выполнена ручным способом с формированием илео-илеоанастомоза по типу «конец-в-конец». В группу 2 рандомизированы 113 больных, которым формирование тонко-тонкокишечного анастомоза осуществлено ручным способом по типу «бок-в-бок». В 3 группу наблюдений включен 121 пациент, которым формирование тонкокишечного анастомоза выполнено при помощи линейно-сшивающе-режущего аппарата с 3D-скобками, длиной 75 мм.

Из анализа данных были исключены 23 пациента, 11 пациентов исключены из группы 1 в виду отклонения от predeterminedенной протоколом техники формирования тонко-тонкокишечного анастомоза. Один пациент из группы 1 выбыл из исследования в результате обострения психического расстройства, которое не было диагностировано до момента его участия в исследовании, одному пациенту из группы 2 потребовалось изменение оперативного доступа на срединный, ввиду невозможности выделения петли тонкой кишки из спаек местным лапаротомным доступом. Девять пациентов из группы 2 исключены из исследования, так

как интраоперационная ситуация диктовала необходимость изменения плана оперативного вмешательства, и пациентам был сформирован другой тип анастомоза, отличный от того, который был определен в момент рандомизации, один пациент из группы 3 выбыл из исследования в виду гибели в послеоперационном периоде из-за разлитого перитонита в связи с развитием несостоятельности культи тонкокишечного резервуара, который был сформирован ранее. Таким образом, в итоговый анализ вошли 104 пациента из группы 1, 103 – из группы 2 и 120 больных в составе группы 3 (Рис. 2). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), характеру основного заболевания.

Чаще всего наложением превентивной илеостомы заканчивались следующие виды хирургических вмешательств во всех группах: формирование тонко-тонкокишечного резервуара (ТТР) после ранее выполненной колэктомии, низкая передняя резекция прямой кишки (НПРПК), реконструктивно-восстановительные операции (РВО) после резекций ободочной кишки с формированием одноствольной колостомы (Рис. 3).

Все пациенты, подвергшиеся ликвидации пет-

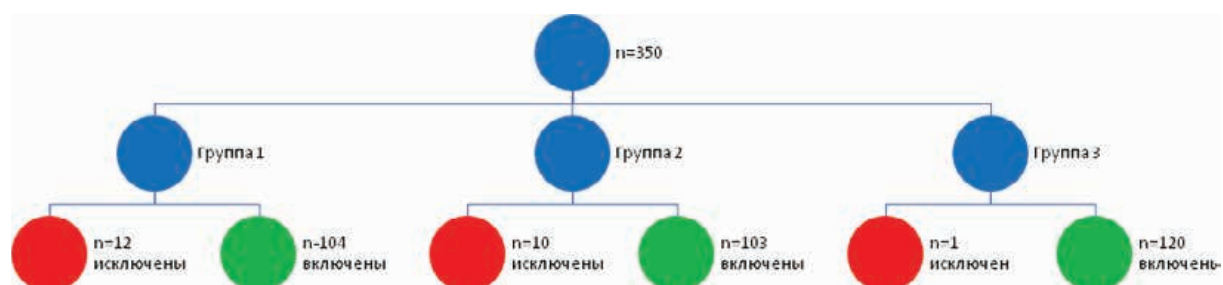


Рисунок 2. Распределение пациентов по группам

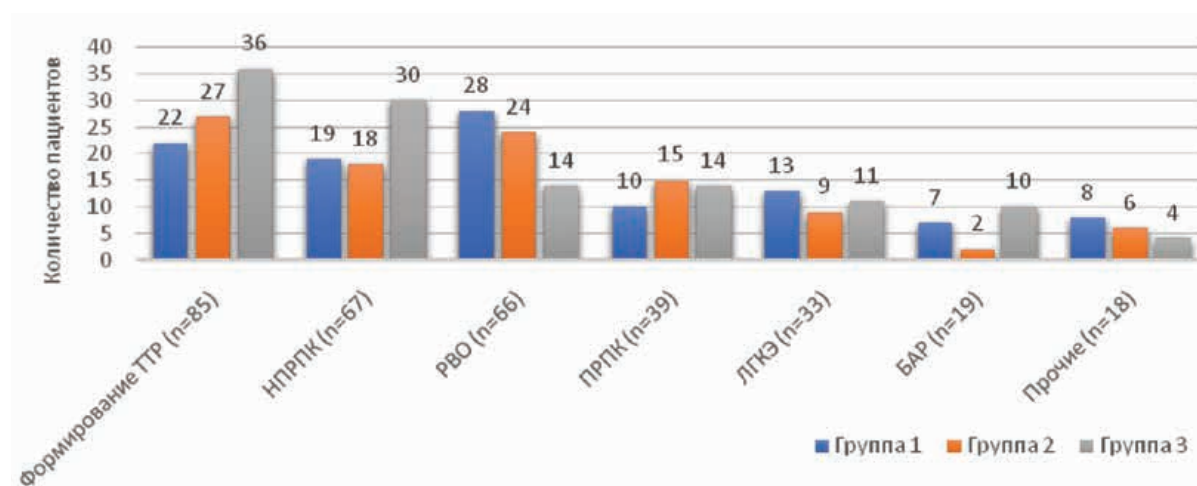


Рисунок 3. Виды оперативных вмешательств в группах, закончившиеся формированием превентивной илеостомы

ПРПК – передняя резекция прямой кишки; ЛГКЭ – левосторонняя гемиколэктомия; БАР – брюшно-анальная резекция

левой илеостомы, наблюдались в течение всего послеоперационного периода непосредственно до выписки из стационара. Наблюдение включало в себя: ежедневный визит в палату совместно с лечащим врачом, беседа с пациентом, фиксирование развития осложнений, если таковые имелись, коррекция плана лечения. Статистический анализ данных проводился при помощи ресурсов: Stata, GraphPadPrism, а также online-ресурса <http://vassarstats.net/>. Методы оценки:  $\chi^2$  критерий Пирсона, тест Колмогорова-Смирнова, тест Манна-Уитни, тест Шапиро-Уилка.

**Критериями выписки пациента из стационара являлись:**

1. Полный контроль болевого синдрома при помощи пероральных анальгетиков;
2. Положительный водно-электролитный баланс;
3. Отсутствие тошноты, рвоты;
4. Адекватная переносимость продуктов питания «общего стола»;
5. Наличие самостоятельного стула;
6. Согласие пациента на выписку.

При достижении положительного результата лечения и соблюдении вышеуказанных пунктов пациент выписывался из хирургического стационара. Если эффект не был достигнут, то лечебный процесс продолжался.

Финансирование исследования осуществлялось за счет средств ФГБУ «ГНЦК им.А.Н.Рыжих». Спонсоры к выполнению исследования не привлекались. Конфликта интересов нет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ времени формирования тонко-тонко-кишечного анастомоза и времени оперативного

вмешательства в группах. В результате попарных сопоставлений установлено, что время формирования анастомоза ручным способом по типу «бок-в-бок» является самым продолжительным, также как и время самого оперативного вмешательства в этой группе, в сравнении с аппаратным способом ( $p < 0,001$ ). Продолжительность формирования ручного илео-илеоанастомоза по типу «конец-в-конец» занимает промежуточное положение между двумя другими способами (Табл. 1), (Рис. 4а, 4б).

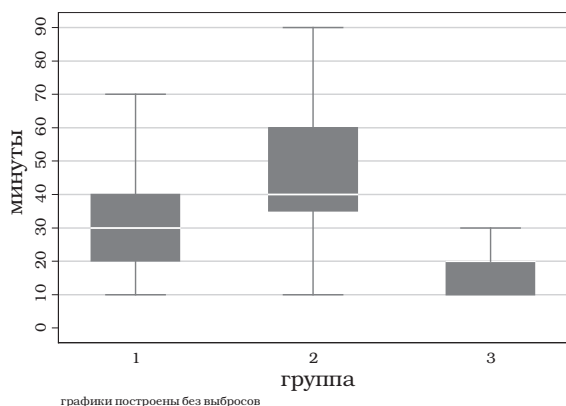
**Таблица 1.** *Время формирования анастомоза и длительность оперативно вмешательства*

Группа	Среднее время формирования анастомоза, мин.	Среднее время операции, мин.
1 (n=104)	33,1±15,8	78,3±23,3
2 (n=103)	49,3±21,2*	105,7±33,2*
3 (n=120)	20±12,6	69,7±27,3

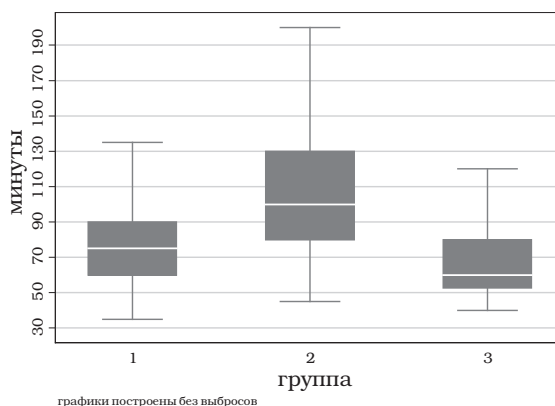
\*  $p < 0,001$

После выполнения реконструктивно-восстановительных операций по ликвидации петлевой илеостомы, пациенты проходили лечение в условиях хирургического стационара. Общая частота развития послеоперационных осложнений среди групп достигла 14,7%, при этом, частота развития несостоятельности илео-илеоанастомоза составила 0,9%. Развитие осложнений в группах 1, 2 и 3 составило: 14,4%, 18,4% и 11,7%, соответственно ( $p = 0,5$ ) (Табл. 2).

НПЖКТ явилось наиболее часто встречающимся осложнением, которое объединило в себе: послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта (ППЖКТ), анастомозит, кишечную непроходимость (КН). Данное осложнение отмечено у 10 (9,7%), 14 (13,6%) и 6 (5%) больных в 1, 2 и 3 группах, соответственно. Методом попарных срав-



**Рисунок 4а.** *Среднее время формирования анастомоза.*



**Рисунок 4б.** *Среднее время операции*

нений выявлено, что частота развития НПЖКТ в группе 2 оказалась достоверно больше, чем в группе 3 и составила 13,6% и 5%, соответственно ( $p < 0,05$ ). При сравнении группы 1 и группы 3, где данные показатели составили 9,7% и 5%, соответственно, статистически достоверных различий не было ( $p = 0,2$ ). При дальнейшем анализе полученных данных также выявлено, что при использовании ручных способов формирования илео-илеоанастомоза (группа 1+группа 2) частота развития НПЖКТ достоверно увеличивается в сравнении с аппаратным способом ( $p < 0,05$ ). Принципы лечения НПЖКТ для всех групп были одинаковы: декомпрессия ЖКТ с назначением препаратов, стимулирующих моторику ЖКТ, а также назначение адекватной инфузионной и нутритивной поддержки. Явления НПЖКТ на этом фоне самостоятельно разрешались на 4-5 сутки раннего послеоперационного периода. В группе 2 при формировании антиперистальтического тонко-тонкокишечного анастомоза в 1 (1%) наблюдении больной был оперирован в связи с неэффективностью проводимого консервативного лечения, проводившегося в связи с нарушением проходимости зоны тонко-тонкокишечного анастомоза. Причиной КН был перекут петли тонкой кишки, несущей илео-илеоанастомоз, что потребовало ее разворота, также было выполнено разобщение тонко-тонкокишечного анастомоза. В дальнейшем, в связи с декомпенсацией сопутствующих заболеваний, отмечено ухудшение состояния больного и его гибель. Летальных случаев в других группах не было.

Статистически значимых различий по частоте развития ИОХВ в группах 1, 2 и 3 получено не было, данный показатель составил 3,8%, 2,9% и 3,3%, соответственно ( $p = 0,9$ ). В 1 наблюдении в группе 2 отмечено развитие обширного нагноения раны V степени с некрозом подкожной жировой клетчатки [4,24], что потребовало выполнения многократных хирургических обработок раны (12), наложения вакуумной системы, длительного назначения антибактериальных препаратов и последующей пластики передней брюшной стенки местными тканями.

Кровотечение в послеоперационном периоде из области анастомоза отмечено в группах 2 и 3, в 1 (1%) и 3 (2,8%) наблюдениях, соответственно ( $p = 0,2$ ). 1 пациент из группы 2 в связи с кровотечением был повторно оперирован. Для остановки кровотечения было выполнено разобщение илео-илеоанастомоза. В группе 1 при ручном способе формирования анастомоза по типу «конец-в-конец» данного осложнения не было.

Несостоятельность тонко-тонкокишечного анастомоза развилась по 1 наблюдению в каждой из групп

**Таблица 2.** Структура послеоперационных осложнений в зависимости от способа формирования анастомоза

Осложнение	Группа		
	1	2	3
НПЖКТ	10 (9,7%)	14 (13,6%)*	6 (5%)
ИОХВ	4 (3,8%)	3 (2,9%)	4 (3,3%)
Кровотечение	0 (0%)	1 (1%)	3 (2,5%)
НА	1 (1%)	1 (1%)	1 (0,8%)
Итого	15 (14,4%)	19 (18,4%)	14 (11,7%)

\*  $p = 0,02$ ; НПЖКТ – нарушение проходимости желудочно-кишечного тракта; ИОХВ – инфекция в области хирургического вмешательства; НА – несостоятельность анастомоза

**Таблица 3.** Степень тяжести состояния пациентов по шкале Clavien-Dindo

Степень	Группа		
	1	2	3
I	3 (2,9%)	3 (2,9%)	6 (5%)
II	12 (11,5%)	12 (11,7%)	8 (6,7%)
III	0	3 (2,9%)	0
IV	0	0	0
V	0	1 (1%)	0

$p > 0,05$

( $p = 0,9$ ). Стоит отметить, что во всех случаях тонкокишечное отделяемое, поступающее из дефекта анастомоза, дренировалось на переднюю брюшную стенку через минилапаротомную рану. Таким образом, никому из 3 больных с подобными осложнениями повторного хирургического вмешательства не потребовалось. Пациенты были выписаны из стационара после самопроизвольного закрытия наружного тонкокишечного свища. Согласно классификации Clavien-Dindo, в подавляющем большинстве пациенты имели I-II степень тяжести состояния. III степень тяжести отмечена у 3 (2,9%) пациентов, V степень зарегистрирована в 1 (1%) наблюдении группы 2 (Табл. 3).

Для определения влияния различных факторов на частоту развития послеоперационных осложнений мы провели многофакторный анализ. Так, в ходе нашего анализа выявлена прямая зависимость между увеличением ИМТ и вероятностью развития ИОХВ (ОШ=1,118 ДИ (1,018-1,228)  $p < 0,05$ ). Остальные факторы риска развития осложнений оказались статистически незначимыми (Табл. 4).

Одним из важных показателей эффективности лечения пациента является послеоперационный койко-день. При попарном сравнении групп по этому показателю установлено, что самое длительное время послеоперационного пребывания больных в стационаре отмечено во 2 группе ( $p < 0,05$ ). Тогда как между группами 1 и 3 статистически значимых различий по этому параметру не отмечено ( $p = 0,3$ ) (Табл. 5).

Таблица 4. Влияние ИМТ, возраста, пола, способа формирования анастомоза на частоту послеоперационных осложнений

Параметр	НПЖКТ	ИОХВ	Кровотечение	НА	Осложнение
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	ОШ 0,9 ДИ 0,8-1,01 p=0,07	ОШ 1,1 ДИ 1,01-1,23 p=0,01	ОШ 0,7 ДИ 0,54-1,05 p=0,08	ОШ 0,9 ДИ 0,68-1,28 p=0,6	ОШ 0,9 ДИ 0,89-1,03 p=0,3
Возраст	ОШ 0,9 ДИ 0,96-1,01 p=0,3	ОШ 1 ДИ 0,96-1,04 p=0,9	ОШ 1 ДИ 0,96-1,08 p=0,5	ОШ 0,9 ДИ 0,91-1,06 p=0,6	ОШ 0,9 ДИ 0,95-1,01 p=0,2
Мужской пол*	ОШ 1,1 ДИ 0,49-2,72 p=0,7	ОШ 1,7 ДИ 0,47-6,31 p=0,4	ОШ 1,3 ДИ 0,15-10,49 p=0,8	ОШ 2 ДИ 0,17-23,79 p=0,5	ОШ 1,4 ДИ 0,72-2,66 p=0,3
Ручной бок-в-бок**	ОШ 2,4 ДИ 0,83-7,1 p=0,1	ОШ 0,8 ДИ 0,17-3,93 p=0,8	ОШ 0,5 ДИ 0,04-4,61 p=0,5	ОШ 1,4 ДИ 0,08-22,4 p=0,8	ОШ 1,5 ДИ 0,7-3,37 p=0,2
Ручной конец-в-конец**	ОШ 1,9 ДИ 0,63-5,55 p=0,3	ОШ 1,2 ДИ 0,29-5,11 p=0,8	нет набл.	ОШ 1,3 ДИ 0,07-20,83 p=0,8	ОШ 1,3 ДИ 0,58-2,86 p=0,5

\* референтный пол – женский; \*\* референтная группа – аппаратная

Таблица 5. Послеоперационный койко-день в зависимости от способа формирования анастомоза

Группа	Средний послеоперационный койко-день
1 (n=104)	7,7±2,9
2 (n=103)	9,3±6,3*
3 (n=120)	8,1±3,5

\* p<0,05

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основной причиной, которая побудила нас к проведению данного исследования, было отсутствие представления о том, какова же истинная частота развития осложнений и их характер при закрытии илеостомы различными способами. Субъективно складывалось впечатление, что аппаратный способ имеет больше преимуществ, чем ручной. Закрытие петлевой илеостомы в ГНЦК является рутинной процедурой, но выполняется оно различными способами в виду индивидуальных предпочтений хирургов в зависимости от хирургической ситуации. Опираясь на этот факт, данное научное исследование, посвященное ликвидации петлевых илеостом, представилось нам чрезвычайно актуальным. Стоит отметить, что большинство кишечных анастомозов в ГНЦК формируется ручным двухрядным швом, при этом частота НА не превышает 1,6% на протяжении многих лет [1], в то время как подобный показатель по данным европейских исследований достигает 4% [10]. В результате нашего исследования достигнутая частота развития НА составила 0,9%.

Все больные, участвующие в исследовании, были оперированы в 3-х хирургических отделениях одного научного Центра. Несмотря на принадлеж-

ность одному научному учреждению, некоторые хирурги предпочитали формировать однорядный тонко-тонкокишечный анастомоз, с учетом хирургической ситуации, аргументируя это тем, что данная методика позволяет снизить частоту нарушения кишечной проходимости, так как не происходит сужения просвета анастомозируемых участков кишки вторым рядом швов. В этой связи нами были исключены больные из групп, где была изменена техника формирования анастомоза, определенно-го рандомизацией. В настоящее время имеются работы, сравнивающие двухрядные и однорядные анастомозы, где полученные результаты говорят о сопоставимости данных методик [22,23].

Использование сшивающего аппарата позволило достичь сокращения времени формирования анастомоза с 49 до 20 минут и оперативного вмешательства со 105 до 69 минут. Неоспоримым преимуществом аппаратной методики формирования илео-илеоанастомоза оказалось снижение частоты развития НПЖКТ в сравнении с ручными способами формирования анастомоза, где данное осложнение возникло в 9,7%, 13,6% и 5% случаев в группах 1, 2 и 3, соответственно. Вероятнее всего, использование аппарата стандартизирует технику выполнения хирургического вмешательства и при соблюдении технологии сводит к минимуму зависимость результата от человеческого фактора. При формировании тонко-тонкокишечного аппаратного антиперистальтического анастомоза формируется широкое межкишечное соустье, которое даже на фоне послеоперационного отека не приводит к значимому сужению и развитию НПЖКТ, что довольно часто встречается при формировании ручных анастомозов. Однако, ручные способы формирования анастомоза также имеют перспективы, так как основная проблема – нарушения кишечной



проходимости – вероятно, кроется не в рядности формируемого межкишечного соустья, а в диаметрах приводящего и отводящего колена илеостомы. Очень важным является вопрос, касающийся сравнения экономической эффективности различных способов формирования анастомоза при закрытии превентивной илеостомы. Так, стоимость лечения при использовании аппаратной методики потенциально возрастает, однако, уменьшение частоты развития НПЖКТ, вероятно, компенсирует эти расходы. Этот вопрос требует дальнейшего изучения для выбора «идеального» способа формирования тонко-тонкокишечного анастомоза при ликвидации превентивной илеостомы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно гипотезе нашего исследования мы не выявили существенных преимуществ какого-либо из методов ликвидации превентивной илеостомы. В ходе анализа данных установлено, что аппаратная методика формирования тонко-тонкокишечного анастомоза имеет преимущества перед ручными способами во времени формирования анастомоза (20 мин.), длительности операции (69 мин.), риска развития НПЖКТ (5%). В свою очередь, формирование тонко-тонкокишечного анастомоза по типу «бок-в-бок» является самым продолжительным по длительности формирования анастомоза (49 мин.), времени оперативного вмешательства (105 мин.), частоте развития НПЖКТ (13,6%) ( $p < 0,05$ ). Ручной способ формирования илео-илеоанастомоза по типу «конец-в-конец» занимает промежуточное положение между аппаратным способом и ручным способом по типу «бок-в-бок» по всем вышеописанным показателям.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев, Г.И. Выбор оптимального вида превентивной кишечной стомы / С.В.Чернышов, Г.И.Воробьев, С.И.Севостьянов // Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2007. – т. 2 – с. 69-74.
2. Лихтер, М.С. Мультидисциплинарный подход к лечению больных колоректальным раком с вовлечением органов мочевыделительной системы / М.С.Лихтер, Ю.А.Шельгин, С.И.Ачкасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – т. 12. – с. 34-39.
3. Чернышов, С.В. Показания и выбор вида превентивной стомы при плановых хирургических вмешательствах по поводу рака прямой кишки

- / С.В.Чернышов, С.И.Севостьянов, В.Н.Кашников // Колопроктология. – 2005. – т. 2. – № 3 (13). – с. 33-38.
4. Шельгин, Ю.А. Оценка степени выраженности воспалительных изменений операционной раны после закрытия превентивной кишечной стомы / М.А.Сухина, Ю.А.Шельгин, С.И.Ачкасов и соавт. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В.Петровского. – 2016. – № 2. – с. 89-95.
5. Bain, I.M. Comparison of sutured and stapled closure of loop ileostomy after restorative proctocolectomy / I.M.Bain, R.Patel, M.Keighley // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 1996. – v. 78. – № 6. – p. 555-556.
6. Feinberg, S.M. Complications of loop ileostomy / S.M.Feinberg, R.S.McLeod, Z.Cohen // Am. J. Surg. – 1987. – v. 153 – № 1. – p. 102-107.
7. Ulrich, A.B. Diverting stoma after low anterior resection: more arguments in favor / A.B.Ulrich, C.Seiler, N.Rahbari et al. // Dis. Colon Rectum – 2009. – v. 52. – № 3. – p. 412-418.
8. Loffler, T. HAnd Suture Versus STAPling for Closure of Loop Ileostomy (HASTA Trial): results of a multicenter randomized trial (DRKS00000040) / T.Loffler, I.Rossion, T.Bruckner et al. // Ann. Surg. – 2012. – v. 256. – № 5. – p. 826-828.
9. Luglio, G. Ileostomy reversal with handsewn techniques. Short-term outcomes in a teaching hospital / G.Luglio, F.Terracciano, M.C.Giglio et al. // Int. J. Color. Dis. – 2016.
10. Saha, A.K. Morbidity and mortality after closure of loop ileostomy / A.K.Saha, C.R.Tapping, G.T.Foley et al. // Color. Dis. – 2009. – v. 11 – № 8. – p. 866-871.
11. Akhmetzyanov, F.S. Colorectal Anastomosis Failure (Literature Review) / F.S.Akhmetzyanov, V.I.Egorov // Sib. J. Oncol. – 2016. – v. 15. – № 2. – p. 107-112.
12. Boyle, N.H. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection. / N.H.Boyle, D.Manifold, M.H.Jordan et al. // J. Am. Coll. Surg. – 2000. – v. 191. – № 5. – p. 504-10.
13. Branagan, G. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery / G.Branagan, D.Finnis // Dis. Colon Rectum. – 2005. – v. 48. – № 5. – p. 1021-1026.
14. Eckmann, C. Anastomotic leakage following low anterior resection: Results of a standardized diagnostic and therapeutic approach / C.Eckmann, P.Kujath, T.H.K.Schiedeck et al. // Int. J. Colorectal Dis. – 2004. – v. 19. – № 2. – p. 128-133.
15. Harris, D. Complications and mortality following stoma formation / D. Harris, D. Egbeare, S. Jones et al. // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2005. – v. 87. – № 6 – p. 427-431.

16. Hiroto, H. Stapled Versus Sutured Closure of Loop Ileostomy A Randomized Controlled Trial / H.Hasegawa, S.Radley, G.Dion et al. // *Ann. Surg.* – 2000. – v. 231. – № 2. – p. 202-204.
17. Kann, B. Early Stomal Complications / B. Kann // *Clin. Colon Rectal Surg.* – 2008. – v. 21. – № 1. – p. 023-030.
18. Kock, N.G. Intra-abdominal «reservoir» in patients with permanent ileostomy: Preliminary observations on a procedure resulting in fecal «continence» in five ileostomy patients / N.G.Kock // *Arch. Surg.* – 1969. – v. 99. – № 2. – p. 223-231.
19. Robertson, I. Prospective analysis of stoma-related complications / I.Robertson, E.Leung, D.Hughes et al. // *Color. Dis.* – 2005. – v. 7 – № 3. – p. 279-285.
20. Amin, S.N. Defunctioning loop ileostomy and stapled side-to-side closure has low morbidity / S.N.Amin, N.C.Armitage, J.H.Scholefield // *R. Coll. Surg. Engl.* – 2001. – v. 83. – p. 246-249.
21. Wong, K.S. Loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy: Outcome in 1,504 patients / K.S.Wong, F.H.Remzi, E.Gorgun et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2005. – v. 48. – № 2. – p. 243-250.
22. Herrle, F. Single-Layer Continuous Versus Double-Layer Continuous Suture in Colonic Anastomoses-a Randomized Multicentre Trial (ANATECH Trial). / F.Herrle, M.K.Diener, S.Freudenberg et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2016. – v. 20. – № 2. – p. 421-430.
23. Kar, S. Single Layered Versus Double Layered Intestinal Anastomosis: A Randomized Controlled Trial. / S.Kar, V.Mohapatra, S.Singh et al. // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2017. – v. 11. – № 6. – p. 1-4.
24. Kalashnikova, I. The development and use of algorithms for diagnosing and choosing treatment of ostomy complications: results of a prospective evaluation. / I. Kalashnikova, S. Achkasov, S. Fadeeva, G. Vorobiev // *Ostomy. Wound. Manage.* – 2011. – v. 57 – № 1. – p. 20-27.

# РОЛЬ ФЛЕБОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ГЕМОРРОЯ

Белик Б.М.<sup>1</sup>, Ковалев А.Н.<sup>1</sup>, Хатламаджиян А.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, кафедра общей хирургии, г. Ростов-на-Дону  
(ректор – профессор С.В.Шлык)

<sup>2</sup> МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А.Семашко», г. Ростов-на-Дону  
(главный врач – Д.В.Сизякин)

*ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.* Оценить клиническую эффективность применения флеботропного препарата Детралекс (микронизированная очищенная флавоноидная фракция, МОФФ) в комплексном лечении больных с острым геморроем.

*МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.* Проведен сравнительный анализ результатов лечения 293 пациентов с острым геморроем, которые составили две группы клинических наблюдений. У 145 пациентов (I группа) проводилась стандартная медикаментозная терапия. У 148 пациентов (II группа) на фоне стандартного лечения дополнительно назначался флеботонизирующий препарат Детралекс. Программа исследований включала определение содержания в плазме крови белков острой фазы воспаления и провоспалительных цитокинов, оценку выраженности болевого синдрома (VRS) и параметров качества жизни (опросник SF-36).

*РЕЗУЛЬТАТЫ.* Установлено, что применение МОФФ в комплексном лечении больных с острым геморроем способствует более быстрому устранению отека и воспаления, уменьшению выраженности тромбоза геморроидальных узлов, купированию болевого синдрома и повышению показателей качества жизни пациентов, сопровождается отчетливым регрессом лабораторных маркеров воспалительной реакции. Это позволяет увеличить число хороших результатов лечения острого геморроя с 66,2% до 89,9%, то есть на 23,7% и снизить количество неудовлетворительных результатов с 4,2% до 1,3%, то есть на 2,9%.

*ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Включение препарата Детралекс в программу медикаментозного лечения острого геморроя способствует более быстрой ликвидации клинических и лабораторных проявлений заболевания и позволяет улучшить результаты лечения этой категории больных.

**[Ключевые слова: острый геморрой, флеботропная терапия, препарат Детралекс]**

## ADMINISTRATION OF PHLEBOTROPIC DRUGS DURING COMPLEX TREATMENT OF ACUTE HEMORRHOIDS

Belik B.M.<sup>1</sup>, Kovalev A.N.<sup>1</sup>, Khatlamadzhyan A.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian, Department of General Surgery, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Municipal Budgetary Healthcare Institution «N.A. Semashko Municipal Hospital No. 1», Rostov-on-Don, Russia

*OBJECTIVES OF RESEARCH.* To assess the clinical effectiveness of phlebotropic drug Detralex (Micronized purified flavonoid fraction (MPFF)) during complex treatment of patients with acute hemorrhoids.

*MATERIALS AND METHODS.* A comparative analysis of treatment outcomes of 293 patients with acute hemorrhoids was conducted. All patients were divided into two groups for further clinical observations. Standard drug therapy was performed for 145 patients (group I). For 148 patients (group II), in addition to the standard treatment, phlebotropic drug Detralex was additionally initiated. Research program included detection of content of acute inflammatory phase reactants and pro-inflammatory cytokines in blood plasma, evaluation of pain syndrome severity (VRS) and quality of life parameters (SF-36 questionnaire).

*RESULTS.* Initiation of MPFF with complex treatment of patients with acute hemorrhoids was found to be contributed to faster elimination of edema and inflammation, a decrease in severity of hemorrhoids thrombosis, relief of pain syndrome and improvement in patients' quality of life, along with well-marked regression of laboratory markers of inflammatory reaction. This allows to increase the number of good outcomes of acute hemorrhoids treatment from 66.2% to 89.9%, that is by 23.7% and to reduce the number of unsatisfactory outcomes from 4.2% to 1.3%, that is by 2.9%.

*CONCLUSION.* Inclusion of Detralex into program of acute hemorrhoids treatment contributes to a faster elimination of clinical and laboratory manifestations of the disease and allows improving the results of treatment for this category of patients.

**[Key words: acute hemorrhoids, phlebotropic therapy, Detralex]**

**Адрес для переписки: Белик Борис Михайлович, пр-т Ворошиловский, д. 105, Ростов-на-Дону, 344000;**

**тел.: +7 (904) 500-64-42; e-mail: bbelik@yandex.ru**

## ВВЕДЕНИЕ

Геморрой по-прежнему является одной из

самых распространенных патологий среди заболеваний прямой кишки и анального канала.

Распространенность геморроя составляет 120-140

случаев на 1000 человек взрослого населения, а его удельный вес в структуре заболеваний толстой кишки достигает 34-41%. При этом за последние годы отмечается отчетливая тенденция к заметному увеличению числа больных острой формой геморроя, проявляющейся тромбозом и воспалением геморроидальных узлов, а также вовлечением в воспалительный процесс тканей перианальной области [3,6].

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику различных малоинвазивных хирургических технологий, оперативное лечение острого геморроя до настоящего времени сопровождается достаточно большим количеством рецидивов и послеоперационных осложнений. Это свидетельствует о необходимости уточнения показаний к хирургическому лечению и сроков его проведения, совершенствования способов и методов оперативного вмешательства, а также оптимизации программы консервативного лечения при остром геморрое и в периоперационном периоде [3,5].

При остром геморрое программа консервативного лечения складывается из общего и местного применения обезболивающих и противовоспалительных средств в сочетании с физиотерапией [6]. В последние годы появились исследования, указывающие на целесообразность применения флеботропных препаратов в комплексной медикаментозной терапии у пациентов с острым геморроем, а также после хирургического лечения хронической формы заболевания [1,4,6,8-12]. В частности, накопленный к настоящему времени опыт по применению препарата Детралекс (Daflon 1000 mg) – микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ), включающей микронизированный диосмин, гесперидин, диосметин, линарин и изориофоллин, убедительно доказывает не только его эффективность, но и безопасность применения у пациенток с острым геморроем даже во время беременности [2]. В сложившейся ситуации возникла необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на поиск наиболее оптимальной программы консервативного лечения острого геморроя, включая уточнение режима применения флеботропных препаратов при сочетании их с топическими средствами. При этом представляется важным определение четких показаний к применению консервативных методов лечения острого геморроя, а также объективный анализ их эффективности. Кроме того, проведение указанных исследований будет направлено на уменьшение риска развития рецидива заболевания и послеоперационных осложнений при последующем хирургическом лечении геморроя.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническую эффективность применения МОФФ (препарата Детралекс) в комплексном лечении больных острым геморроем.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работу включены 293 пациента, находившихся на амбулаторном лечении в период с 2012 по 2017 гг. 115 (39,2%) больных были лицами мужского пола, в 178 (60,7%) наблюдениях острым геморроем отмечался у женщин. Возраст больных варьировал от 18 до 75 лет. Выраженность тромбоза и воспаления геморроидальных узлов оценивали в соответствии с градацией острого геморроя на три степени на основе классификации Ю.А.Шельгина и соавт. [6].

Всем пациентам проводилось пальцевое исследование прямой кишки, аноскопия, ректоскопия (при необходимости – колоноскопия). В образцах плазмы крови больных исследовали содержание белков острой фазы воспаления (церулоплазмин, фибриноген, С-реактивный белок) общепринятыми методами и определяли уровни основных провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1-β (IL-1β), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 8 (IL-8) и фактора некроза опухоли – α (TNF-α) с помощью соответствующих тест-наборов методом твердофазного иммуноферментного анализа. Забор крови для лабораторных исследований и осмотр пациентов осуществляли при поступлении, а также на 1-е, 5-е, 10-е и 20-е сутки лечения. В качестве контрольных значений использовали данные, полученные у 20 здоровых лиц, у которых все вышеперечисленные лабораторные показатели исследовали аналогично.

Методом случайной выборки все больные были разделены на две группы. I группу (группу сравнения) составили 145 пациентов, которые получали стандартный курс медикаментозной терапии (ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства и местные комбинированные обезболивающие препараты), а также магнито-лазерную терапию на 4-х канальном аппарате «Матрикс». Во II (основную) группу включены 148 пациентов, получавших стандартный курс медикаментозного лечения острого геморроя с дополнительным использованием флеботонизирующего препарата Детралекс, а также магнито-лазерную физиотерапию. Детралекс 1000 мг назначали по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3-4-х дней, затем по 1 таблетке 2 раза в сутки.



Обе группы больных на момент начала лечения были сопоставимы по выраженности клинических проявлений острого геморроя с учетом степени заболевания (Табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных I и II групп по степени острого геморроя

Степени геморроя	Количество больных			
	I группа (n=145)		II группа (n=148)	
	абс.	%	абс.	%
I степень	35	24,1	30	20,3
II степень	42	29,0	45	30,4
III степень	68	46,9	73	49,3

В рамках исследования в группах обследуемых пациентов учитывали и сравнивали следующие показатели. Выраженность болевого синдрома оценивали по 5-балльной вербальной рейтинговой шкале оценки боли (Verbal Rating Scale, VRS). При этом интенсивность болевого синдрома оценивалась в баллах самим пациентом в диапазоне от 0 (отсутствие боли) до 5 (очень сильная боль) баллов (Рис. 1).

Качество жизни пациентов оценивали с помощью стандартного опросника SF-36, включающего 8 шкал, объединенных в два суммарных измерения – физический компонент здоровья (физическое функционирование – PF, ролевое функционирование – RP, интенсивность боли – BR, общее здоровье – GH) и психологический (жизнеспособность – VT, социальное функционирование – SF, эмоциональное функционирование – RE, психологическое здоровье – MH). С этой целью использовали специальный онлайн-калькулятор для подсчета параметров качества жизни по опроснику SF-36. При этом показатели каждой шкалы могли варьировать от 0 до 100 баллов. Результаты лечения больных с острым геморроем оценивали по следующим критериям: хорошие результаты – полная ликвидация основных проявлений заболевания; удовлетворительные результаты – значительное уменьшение выраженности основных проявлений заболевания (тромбоза, отека, воспаления и степени выпадения узлов); неудовлетворительные результаты – сохра-

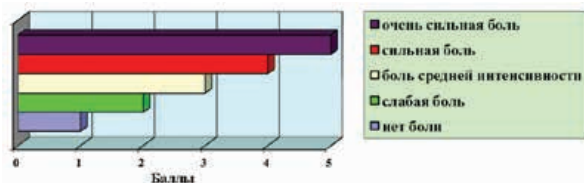


Рисунок 1. Оценка выраженности болевого синдрома у пациентов с острым геморроем по 5-балльной вербальной рейтинговой шкале (Frank A. J. M., Moll J. M. H., Hort J. F., 1982)

нение или прогрессирование основных проявлений заболевания, присоединение воспалительных и геморрагических осложнений). Также в обеих группах больных в динамике лечения проведено сравнительное исследование содержания в плазме крови белков острой фазы воспаления и уровня провоспалительных цитокинов.

Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием компьютерной программы Statistica 7.0 for Windows. Для всех количественных параметров определяли средние значения и стандартные ошибки выборок. Все выборки проверены на соответствие нормальному распределению показателей по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, изменение параметров в одной группе пациентов в динамике наблюдения – с использованием рангового критерия парных сравнений Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов II группы, получавших препарат Детралекс, явления острого геморроя протекали в более легкой форме и купировались в более ранние сроки по сравнению с пациентами I группы. Так, уже начиная с 5-х суток лечения, выраженность болевого синдрома и отека у пациентов II группы оценивалась достоверно ниже, чем у больных I группы (Рис. 2). При этом у пациентов II группы болевой синдром был купирован на  $4,2 \pm 1,1$  сутки, тогда как у больных I группы – лишь на  $7,2 \pm 1,1$  сутки.

Результаты оценки качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36 в динамике лечения показали, что пациенты II группы, получавшие препарат Детралекс, на 10-е сутки оценивали свой физический и психологический компоненты здоровья достоверно выше по сравнению с больными I группы в аналогичные сроки (Рис. 3).

Сравнительная оценка динамики содержания в периферической крови белков острой фазы воспаления и провоспалительных цитокинов у пациентов острым геморроем в I и II группах на фоне проводимого лечения представлена в таблице 2.

Из представленных данных следует, что у пациентов обеих групп на момент поступления наблюдалось достоверное повышение в плазме крови содержания белков острой фазы воспаления и концентрации всех исследуемых провоспалительных цитокинов. При этом наиболее отчетливо были

Таблица 2. Сравнительная оценка динамики содержания в периферической крови белков острой фазы воспаления и провоспалительных цитокинов у пациентов острым геморроем в I и II группах (M±m)

Показатели	Группы больных	Контрольные значения	Этапы исследования			
			На момент поступления	В динамике лечения		
				5-е сутки	10-е сутки	20-е сутки
Церулоплазин, г/л	I группа	0,32±0,05	0,83±0,14	0,74±0,11	0,68±0,13	0,46±0,05
	II группа		0,89±0,12**	0,52±0,09	0,40±0,07*	0,37±0,04***
Фибриноген, г/л	I группа	2,61±0,02	4,74±0,18	4,31±0,15	3,84±0,17	2,86±0,11
	II группа		4,83±0,21**	3,95±0,16	3,13±0,12	2,67±0,08***
С-реактивный белок, мг/л	I группа	1,69±0,01	15,94±2,85	10,36±1,27	7,41±1,33	4,21±1,07
	II группа		16,15±2,53**	8,51±1,19**	4,25±1,21	2,83±0,15
IL-1β, пг/мл	I группа	3,12±1,56	4,77±0,62***	4,59±0,31*	4,38±0,13*	3,85±0,16*
	II группа		4,83±1,12***	4,11±0,16*	3,90±0,15*	3,51±0,12*
IL-6, пг/мл	I группа	4,63±1,22	7,78±1,54	7,49±1,21	6,88±0,85	5,92±0,71*
	II группа		8,26±1,61**	5,24±1,02*	5,07±0,59*	4,60±0,44*
IL-8, пг/мл	I группа	34,5±2,3	69,6±3,5	67,9±3,7	61,5±3,5	52,9±3,1
	II группа		71,2±4,3**	59,4±3,1	51,2±3,2	47,1±2,4
TNF-α, пг/мл	I группа	2,44±0,22	3,98±0,31	3,91±0,23	3,85±0,27	3,60±0,15
	II группа		4,47±0,42**	3,50±0,17	3,29±0,25	3,24±0,11

Примечание. Статистически недостоверные различия (p>0,05): \* – по сравнению с контрольными значениями; \*\* – между группами

увеличены уровни С-реактивного белка (более, чем в 9 раз) и церулоплазмينا (более, чем в 2,5 раза), а также концентрации IL-8 (более, чем в 2 раза), IL-6 и TNF-α (более, чем в 1,6 раза) по сравнению с контрольными значениями.

В условиях проведения комплексной медикаментозной терапии с использованием флеботропного препарата Детралекс у пациентов II группы, начиная с 5-х суток, содержание в плазме крови церулоплазмينا и фибриногена, а также концентрации IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α были достоверно ниже, чем у больных I группы. В последующие сроки наблюдения у больных обеих групп на фоне проводимого лечения отмечался постепенный регресс всех исследуемых лабораторных показателей воспалительной реакции, который был более отчетливо выражен у пациентов II группы. Вместе с тем необходимо указать, что даже на 20-е сутки наблю-

дения, когда у пациентов обеих групп в большинстве случаев ликвидировались клинические признаки острого воспаления геморроидальных узлов, сохранялось достоверное увеличение содержания в плазме крови С-реактивного белка, а также концентрации IL-8 и TNF-α по сравнению с контрольными значениями.

Сравнительная оценка результатов лечения пациентов в I и II группах с учетом степени острого геморроя представлена в таблице 3. Приведенные данные свидетельствуют, что в I группе хорошие результаты лечения получены у 96 (66,2%) пациентов, удовлетворительные результаты – у 42 (29,0%) и неудовлетворительные результаты – у 7 (4,2%) больных. Во II группе хорошие результаты лечения отмечены у 133 (89,9%) пациентов, удовлетворительные результаты – у 13 (8,8%) и неудовлетворительные результаты – лишь у 2 (1,3%) пациентов.

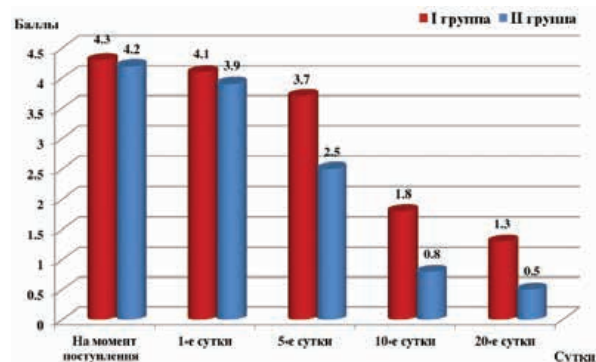


Рисунок 2. Сравнительная оценка выраженности болевого синдрома по VRS (баллы) у пациентов с острым геморроем в I и II группах в динамике лечения

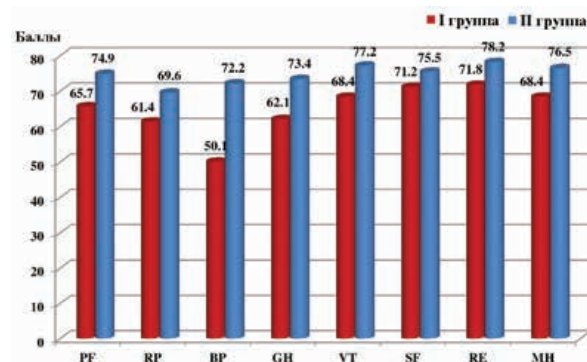


Рисунок 3. Сравнительная оценка качества жизни по шкале SF-36 у пациентов с острым геморроем в I и II группах через 10 дней лечения

Таблица 3. Сравнительная оценка результатов лечения больных с острым геморроем в I и II группах

Степень геморроя	Группы больных	Результаты лечения					
		Хорошие		Удовлетворительные		Неудовлетворительные	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I степень	I группа (n=35)	32	91,4	3	8,6	-	-
	II группа (n=30)	30	100,0	-	-	-	-
II степень	I группа (n=42)	31	73,8	9	21,4	2	4,8
	II группа (n=45)	42	93,3	3	6,7	-	-
III степень	I группа (n=68)	33	48,5	30	44,1	5	7,4
	II группа (n=73)	61	83,6	10	13,7	2	2,7
Всего больных	I группа (n=145)	96	66,2	42	29,0	7	4,8
	II группа (n=148)	133	89,9	13	8,8	2	1,3

Таким образом, у пациентов II группы, получавших флеботропный препарат Детралекс, независимо от степени выраженности проявлений заболевания получены лучшие результаты лечения, чем у больных I группы. При этом осложнений, связанных с применением МОФФ у пациентов с острым геморроем, нами не отмечено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные показали, что наиболее часто за амбулаторной помощью обращаются пациенты с острым геморроем II-III стадий (228 больных из 293, т.е. 77,8%) на фоне выраженного болевого синдрома, отека, тромбоза и воспаления геморроидальных узлов. У этой категории больных наиболее значимыми лабораторными проявлениями острой фазы геморроя являются увеличение содержания в плазме крови С-реактивного белка и церулоплазмينا, а также концентрации провоспалительных цитокинов: IL-8, IL-6 и TNF- $\alpha$ . Указанные показатели также могут быть использованы в качестве лабораторных маркеров воспаления при оценке эффективности проводимой терапии у пациентов с острым геморроем.

Включение флеботропного (флебоактивного) препарата Детралекс в программу комплексной медикаментозной терапии у больных с острым геморроем является патогенетически обоснованным, так как МОФФ способствует уменьшению растяжения вен и сохранению их тонуса, блокирует воспалительные реакции в венозной стенке, уменьшает повышенную проницаемость микрососудистого русла и улучшает лимфатический дренаж, а также оказывает антиоксидантное воздействие непосредственно на клетки сосудистого эндотелия [7]. При этом наиболее целесообразным является применение Детралекса у больных с острым геморроем II-III стадий.

Лучшие результаты лечения, полученные нами у пациентов II группы, обусловлены включением у

них в программу комплексной медикаментозной терапии МОФФ. Характерно, что указанная закономерность в результатах лечения острого геморроя отчетливо прослеживается при различной степени выраженности заболевания. При этом большее число хороших результатов лечения, отмеченных нами у пациентов II группы, также подтверждается более быстрым регрессом лабораторных маркеров воспалительной реакции в плазме крови и более высокой оценкой качества жизни по многопараметрическим шкалам опросника SF-36 у этой категории больных, чем у пациентов I группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение препарата «Детралекс» (микронизированной очищенной флавоноидной фракции) в комплексном лечении острого геморроя является патогенетически обоснованным, так как это способствует более быстрому устранению отека и воспаления, уменьшению выраженности тромбоза геморроидальных узлов, купированию болевого синдрома, сокращению сроков реабилитации после обострения заболевания и повышению показателей качества жизни пациентов, а также сопровождается отчетливым уменьшением содержания в плазме крови белков острой фазы воспаления и концентрации противовоспалительных цитокинов. Это позволяет увеличить число хороших результатов лечения острого геморроя с 66,2% до 89,9%, то есть, на 23,7%, и снизить количество неудовлетворительных результатов с 4,2% до 1,3%, то есть, на 2,9%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Благодарный, Л.А. Эффективность флеботропных препаратов. Результаты метаанализа (на основе Кокрановского центрального реестра контролируемых исследований Cochrane Central Register

- of Controlled Trials) / Л.А.Благодарный // . – М., 2015. – 24 с.
2. Васильев, С.В. Современные возможности профилактики и лечения геморроя в дородовом и раннем послеродовом периоде. / С.В.Васильев, Д.Е.Попов, А.И.Недозимованный и соавт. // Колопроктология. – 2016. – № 3 (57). – с. 13-17.
3. Воробьев, Г.И. Геморрой. Изд. 2-е. / Г.И.Воробьев, Ю.А.Шельгин, Л.А.Благодарный // М.: Литтера, 2010. – 206 с.
4. Грошилин, В.С. Влияние флеботоников на эффективность малоинвазивных методов лечения хронического геморроя. / В.С.Грошилин, М.Ф.Черкасов, Л.А.Мирзоев и соавт. // Колопроктология. – 2016. – № 3 (57). – с. 18-23.
5. Загрядский, Е.А. Малоинвазивная хирургия геморроидальной болезни. / Е.А.Загрядский // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 224 с.
6. Клинические рекомендации. Колопроктология. Острый и хронический геморрой / под ред. Ю.А.Шельгина. Изд. 2-е, исправленное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – с. 30-52.
7. Мажжиоли, А. Хронические заболевания вен: фармакологические и клинические аспекты микронизированной очищенной флавоноидной фракции. / А.Мажжиоли (A.Maggioli) // Флебологическая. – 2016. – т. 23. – № 2. – с. 3-18.
8. Basile, M. Parenteral Troxerutin and Carbazochrome Combination in the Treatment of Posthemorrhoidectomy Status: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase IV Study. / M.Basile, S.Gidaro, M.Pacella et al. // Current Medical Research And Opinion. – 2001. – v. 17 (4). – p. 256-261.
9. Colak, T. Micronized Flavonoids in Pain Control After Hemorrhoidectomy: A Prospective Randomized Controlled Study. / T.Colak, T.Akca, M.Dirlik et al. // Surgery Today. – 2003. – v. 33. – p. 828-832.
10. Ho, Y.H. Micronized Purified Flavonoid Fraction Compared Favorably with Rubber Band Ligation and Fiber Alone in the Management of Bleeding Hemorrhoids. / Y.H.Ho, M.Tan, F.Seow-Cheon // Diseases of the Colon & the rectum. – 2000. – v. 43 (1). – p. 66-69.
11. La Torre, F. Clinical Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction for the Treatment of Symptoms After Hemorrhoidectomy: Results of a Randomized, Controlled, Clinical Trial. / F.La Torre, A.P.Nicolai // Diseases of the Colon & Rectum. – 2004. – v. 47. – p. 704-710.
12. Misra, M.C. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. / M.C.Misra, R.Parshad // British Journal of Surgery. – 2000. – v. 87. – p. 868-872.



# ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ В ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

Гиберт Б.К.<sup>1</sup>, Матвеев И.А.<sup>1</sup>, Бородин Н.А.<sup>1</sup>,  
Жуков П.А.<sup>2</sup>, Захарова А.Н.<sup>1</sup>, Яньшина А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

(ректор – академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор И.В.Медведева)

<sup>2</sup> ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»  
(главный врач – к.м.н. С.Е.Ярцев), г. Тюмень

*ЦЕЛЬ.* Анализ оказания экстренной помощи больным с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни в общехирургическом стационаре и ее соответствие клиническим рекомендациям по лечению взрослых пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки.

*МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.* В общехирургическом стационаре пролечено 23 больных с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни, 16 (69,56%) выполнена операция типа Гартмана на 1-2 сутки после поступления в стационар и 7 человек лечились консервативно.

*РЕЗУЛЬТАТЫ.* Клиническими проявлениями воспалительных осложнений ДБ является абдоминальный болевой синдром различной интенсивности, что обуславливает оказание им экстренной хирургической помощи в общехирургических стационарах.

Клиническая картина, УЗИ у 17 (73,91%) больных, КТ у 4 (17,39%) и лапароскопия у 12 (52,17%) человек позволили правильно и своевременно установить характер осложнений дивертикулярной болезни у всех пациентов. У 15 человек при отсутствии диффузного гнойного перитонита применена тактика резекции сигмовидной кишки без предварительного консервативного лечения пациентов.

*ОБСУЖДЕНИЕ.* Применяемая тактика не соответствует клиническим рекомендациям по лечению осложнений ДБ и ведет к выполнению obstructive резекций, которых у части больных можно избежать при проведении стартовой консервативной терапии, согласно клиническим рекомендациям по лечению воспалительных осложнений дивертикулярной болезни.

**[Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, воспалительные осложнения, тактика лечения]**

## ACTUAL CLINICAL APPROACH FOR COMPLICATED DIVERTICULAR DISEASE IN GENERAL SURGERY DEPARTMENT

Gibert B.K.<sup>1</sup>, Matveev I.A.<sup>1</sup>, Borodin N.A.<sup>1</sup>, Zkhukov P.A.<sup>2</sup>, Zakharova A.N.<sup>1</sup>, Yanshina A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University", Tyumen, Russia

<sup>2</sup> Tyumen regional hospital №1, Tyumen, Russia

*AIM.* To revise clinical approaches for patients with complicated diverticular disease used in daily clinical practice in tertiary referral regional center and its compliance with Federal Guidelines.

*PATIENTS AND METHODS.* Twenty-three patients with inflammatory complications of diverticular disease were treated in a General Surgery Department of Regional Hospital of Tyumen City in 2015-2016. Preoperative ultrasound was performed for 19 (82.6%) patients, CT – only for 4 (17.4%), laparoscopy – for 13 (56.5%). Seven of them had uncomplicated acute diverticulitis and were treated conservatively. Sixteen (69.6%) patients underwent Hartmann procedure. Five of them had phlegmonous diverticulitis, 10 – sealed perforation and only 1 – free perforation with fecal peritonitis.

*RESULTS.* According to recent studies in diverticular disease, conservative approach had positive prognosis in 15 of 16 operated patients. All procedures included extended resections with an aim to remove not only inflamed segment of bowel but segments with multiple diverticula as well. Distal part of sigmoid colon was included in specimen in all cases.

*CONCLUSION.* None of recommendations of Federal Guidelines was used in daily clinical practice for patients with diverticular disease and indications for surgery were unreasonably extended in majority of cases. A juridical status of Federal Clinical Recommendations should be increased.

**[Key words: diverticular disease, inflammatory complications, treatment tactics]**

Адрес для переписки: ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Матвеев Иван Анатольевич,  
ул. Котовского, д. 55, Тюмень, 625000; тел.: +7 (922) 268-80-42; e-mail: matveevia@mail.ru

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Количество больных с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни (ДБ) быстро увеличивается и по частоте занимает 5-е место среди всех гастроэнтерологических заболеваний [2,3,6]. Хирургические осложнения в виде воспаления и кровотечения возникают в 5-20% случаев [2,9]. Хорошо известное и изученное заболевание имеет клиническую картину острой патологии органов брюшной полости, в связи с чем эти пациенты поступают в стационары по неотложным показаниям, а помощь оказывается общими хирургами. С внедрением в практическое здравоохранение системы клинических рекомендаций, которые в ближайшем времени станут обязательными, возникает необходимость изучения и приведение в соответствие применяемых методов диагностики и лечения заболеваний, в том числе, воспалительных осложнений дивертикулярной болезни.

## ЦЕЛЬ

Изучить особенности оказания экстренной хирургической помощи больным с острыми воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни толстой кишки в хирургическом стационаре и ее соответствие клиническим рекомендациям по диагностике и лечению взрослых пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в клинике, оказывающей экстренную хирургическую помощь. Всего в 2015-2016 гг. в хирургических отделениях больницы пролечено 23 больных с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни, 16 – выполнена операция типа Гартмана, а 7 человек получали консервативное лечение. Мужчин было 7, женщин – 16. Средний возраст больных составил  $62,6 \pm 7,8$  года. Лиц в возрасте 60 лет и старше было 16 (69,57%) человек. Все пациенты были госпитализированы с острыми воспалительным осложнением дивертикулярной болезни впервые.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Основной жалобой при поступлении у пациентов были боли в животе.

Наиболее часто боли локализовались в левой под-

Таблица 1. Локализация боли в животе у пациентов с воспалительными осложнениями ДБ

Локализация боли	Количество больных
Левая подвздошная область	12
Мезогастральная область слева	3
Нижний отдел живота	5
Правая подвздошная область	1
Весь живот	2

вздошной области – 12 (52,2%) человек, в нижних отделах живота у 5 (21,7%), в мезогастральной области слева – у 3 (13,1%), по всему животу – у 2 (8,7%) и в правой подвздошной области – у 1 (4,3%) больного. У 4 пациентов был обнаружен симптом перемещения и миграции боли, у 1 – в правую подвздошную область, у 2 – в левую подвздошную, а у 1 – в гипогастральную. Болевой синдром был неинтенсивным у 17 (73,9%) пациентов, острые боли отмечали 4 (17,4%). У 1 больного – боли были интенсивными «кинжальными». Подъем температуры тела до субфебрильных значений имел место у 8 (34,8%), до фебрильных значение – у 6 (26,1%). Температура тела была нормальной у 9 (39,1%). Диспепсические расстройства отсутствовали у 16 (69,6%) человек, у 7 (30,4%) была тошнота, в том числе, у 1 – однократная рвота и 1 – длительно не было стула.

Положительные синдромы раздражения брюшины были выявлены у 9 (39,1%) пациентов, сомнительные – у 2 (8,7%). У 12 (52,2%) пациентов симптомы раздражения брюшины были отрицательными. При клиническом обследовании при пальпации у всех пациентов инфильтраты брюшной полости не определялись.

Продолжительность заболевания у 11 (47,8%) человек не превышала 24 часов, у 4 пациентов – составила 2-3 суток, у 4 пациентов – 4-6 суток, у 4 – 7 и более дней и у одного – 3 недели.

УЗИ выполнено 19 (82,6%) больным, МСКТ – 4 (17,4%), видеокOLONOSКОПИЯ – 3 (15,8%) пациентам. Лапароскопия – 13 (56,5%). В 1 наблюдении выраженный спаечный процесс брюшной полости вынудил нас выполнить срединную лапаротомию с диагностической целью. В нашем исследовании мы применяли классификацию Hansen O., Stock W. Диагноз неосложненного острого дивертикулита был установлен у 7 (30,4%) пациентов, им проводилось консервативное лечение. Диагноз у них был установлен на основании клинической картины (локализованной боли в левой подвздошной области без признаков перитонита). Трех из них диагноз был подтвержден при диагностической лапароскопии, 2 – при УЗИ брюшной полости (были обнаружены утолщения стенки кишки сигмовидной кишки), у 1 – при колоноскопии (выяв-

лена гиперемия устья дивертикула). У 1 пациента диагноз острого неосложненного дивертикулита инструментальными методами подтвержден не был. Средний койко-день в данной группе пациентов –  $4,29 \pm 2,14$  дня.

Флегмонозный дивертикулит имел место у 5 человек, причем, у трех из них было обнаружено разрушение дивертикула без поступления кишечного содержимого в брюшную полость. Визуальная картина стенки сигмовидной кишки представлена ее отеком, инфильтрацией, очаговым некрозом дивертикула.

Прикрытая перфорация дивертикула была выявлена у 10 больных. Визуально она выглядела как паракишечный инфильтрат, состоящий из сигмовидной кишки и передней и/или боковой стенки живота. У 3 пациентов имела место инфильтрация брыжейки сигмовидной кишки. Ни в одном наблюдении большой сальник не был вовлечен в инфильтрат. При разделении инфильтрата у 5 пациентов было обнаружено выделение гноя в количестве 1-2 мл. У 2 больных имелись признаки диффузного серозно-фибринозного и серозного перитонита, у одного – калового перитонита. Всем пациентам была выполнена резекция сигмовидной кишки по типу операции Гартмана.

При выборе объема резекции в протоколах операций указывалось на удаление участка кишки с патологически измененным дивертикулом. Левосторонняя гемиколэктомия с формированием трансверзостомы была выполнена 1 пациентке с интраоперационным диагнозом осложненного рака левых отделов ободочной кишки. Однако, при гистологическом исследовании препарата признаков опухолевого роста обнаружено не было.

Все больные были выписаны на амбулаторное лечение. Одна больная с хронической почечной недостаточностью и находящаяся на программном гемодиализе на 3 сутки послеоперационного периода переведена в специализированную клинику для продолжения лечения и выполнения очередного гемодиализа. Средний койко-день у оперированных больных составил  $10,5 \pm 2,9$  дней.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для диагностики осложненного дивертикула одного клинического обследования недостаточно, поскольку точность его составляет 65-70% [7].

В нашем исследовании УЗИ было выполнено 82,6% больным, однако подтверждение диагноза ДБ было получено всего лишь у 15,8% пациентов. Отсутствие опыта и специальной подготовки врача ультразвуковой диагностики сделало это исследова-

Таблица 2. Характер изменений дивертикулов и их осложнения (Hansen O., Stock W. 1999 г.)

Характеристика осложнений	Количество больных
Неосложненный дивертикулит	7
Флегмонозный дивертикулит	5
Прикрытая перфорация дивертикула	10 (3)
Свободная перфорация дивертикула	1

() – В т.ч. перфорация в брыжейку

дование малоинформативным в нашей ситуации [1,5]. Таким образом, обычное рутинное УЗИ брюшной полости при отсутствии специальной подготовки при острых осложнениях дивертикулярной болезни обладает низкой точностью.

При КТ у всех 100% обследуемых пациентов были обнаружены признаки острых осложнений ДБ в виде утолщения стенки кишки и сужения ее просвета. Тем не менее, КТ было выполнено только у 17,4% больных. Значительно чаще производилась лапароскопия – 13 (56,5%) больных. Это исследование позволило провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями органов брюшной полости и уточнить характер и распространенность воспалительных изменений при ДБ.

У 9 пациентов при лапароскопии были обнаружены паракишечные инфильтраты, периколические абсцессы (у всех – менее 3 см) и флегмонозные изменения стенки кишки при отсутствии признаков перитонита. Всем этим пациентам после лапароскопии была произведена лапаротомия, резекция толстой кишки с формированием концевой колостомы. Распределение больных, по характеру изменений стенки кишки и дивертикула, в соответствии с классификацией Hansen O., Stock W. (1999 г.), было сделано ретроспективно на основании описания операционных находок при лапароскопии и лапаротомии (Табл. 2) [8]. Она определяет стратегию лечения пациентов с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни – экстренная операция при свободной перфорации дивертикула в брюшную полость и консервативная терапия у больных с неосложненным, флегмонозным дивертикулитом и прикрытой перфорацией дивертикула без признаков диффузного гнойного перитонита. Как видно из таблицы 2, экстренная операция была показана 1 больному с открытой перфорацией дивертикула в свободную брюшную полость. Активная хирургическая тактика применялась и у пациентов и с флегмонозным дивертикулитом и прикрытой перфорацией дивертикула без признаков диффузного гнойного перитонита. Она не соответствует клиническим рекомендациям – при паракишечных инфильтратах, периколической флегмоне, периколическом абсцессе объемом

менее 3 см. предпочтение в выборе тактики следует отдавать консервативному лечению [2].

Основанием для оперативного лечения пациентов с паракишечными инфильтратами, флегмонозным дивертикулитом, периколическими абсцессами является хирургический принцип устранения воспалительного очага из брюшной полости, что предупреждает развитие перитонита, а колостомия исключает возникновение несостоятельности анастомозов. Активная хирургическая тактика позволяет также предотвратить хронизацию процесса. Но она не позволяет избежать колостомии у части больных, в отличие от рекомендуемой в клинических рекомендациях тактике лечения больных с воспалительными осложнениями ДБ: периколической флегмоне, остром абсцессе размером до 3 см. При его размере >3 см или отсутствии эффекта от проводимого консервативного лечения показана пункция и дренирование абсцесса под контролем УЗИ или КТ и дальнейшее проведение консервативной терапии [2]. По данным Тимербулатова В.М. и соавт., имеющих большой опыт лечения больных с осложнениями ДБ, более чем у 70% пациентов консервативная тактика привела к ликвидации острого воспаления [4]. Болихов К.В. по результатам своих исследований пришел к заключению, что при возникновении острых воспалительных осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки, консервативная терапия показана 78% больных, а в срочном хирургическом лечении нуждаются 22% пациентов. При остром дивертикулите и паракишечном инфильтрате консервативные мероприятия эффективны в 100% случаев [1].

Проводимое в нашем исследовании при экстренных вмешательствах расширение объема также не было целесообразным и не соответствовало клиническим рекомендациям, т.к. «нет необходимости удалять дистальную часть кишки при экстренной операции, если в этом сегменте нет участка с перфорацией» [2].

Приведение лечения в соответствии с клиническими рекомендациями позволит уменьшить количество стомирующих операций, что важно, особенно для пациентов пожилого и старческого возраста.

## ВЫВОДЫ

1. Основным клиническим проявлением воспалительных осложнений ДБ является абдоминальный болевой синдром различной интенсивности, что обуславливает оказание им экстренной помощи в общехирургических стационарах.
2. УЗИ у 17 (73,9%) больных, КТ у 4 (17,4%) и лапароскопия у 12 (52,2%) человек позволили правильно

но и своевременно установить характер осложнений дивертикулярной болезни у всех пациентов, в тоже время выбор лечебной тактики не всегда соответствует клиническим рекомендациям по лечению выявленных осложнений.

3. Применяемая тактика, при отсутствии диффузных форм гнойного перитонита, резекция сигмовидной кишки без предварительного консервативного лечения у больных с острым осложненным дивертикулитом, ведет к формированию колостом, которые можно избежать у части больных при проведении стартовой консервативной терапии, согласно клиническим рекомендациям по лечению воспалительных осложнений дивертикулярной болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болихов, К.В. Острый дивертикулит сигмовидной кишки: клиника, диагностика и лечение / К.В.Болихов, Г.И.Воробьев, Ю.М.Панцырев и соавт./ Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – № 3. – с. 12-19.
2. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. / Российский журнал гастроэнтер., гепатологии и колопрокт. – 2017. – т. 26. – № 1. – с. 65-80.
3. Осадчук, М.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: эпидемия 21 века. / М.А.Осадчук, А.А.Свистунов // Гастроэнтерология. Спецвыпуск № 1. – 2014. – с. 10-15.
4. Тимербулатов, В.М. Осложненная дивертикулярная болезнь толстой кишки, современная диагностика и лечение. Клиническая и экспериментальная хирургия. / В.М.Тимербулатов, А.А.Ибатуллин, Ф.М.Гайнутдинов и соавт. // Электронный научно-практический журнал 13.04.2014. www.Jecs.Ru. <http://Jecs.Ru/view/409.html>
5. Трубачева, Ю.Л. Ультразвуковые методики исследования в диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее хронических воспалительных осложнений. / Ю.Л.Трубачева, Л.П.Орлова, А.И.Москалеви соавт./ Ультразвуковая диагностика. – 2015. – № 55. – с. 175-176.
6. Резницкий, П.А. Опыт лечения пациентов с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни ободочной кишки в стационаре неотложной хирургической помощи. / П.А.Резницкий, П.А.Ярцев, Н.В.Шаврина // Журнал им.Н.И.Пирогова. – 2017. – № 8. – с. 51-57.
7. Delvaux, M. Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention // M.Delvaux /Alimentary Pharmacology



and Therapeutics. – 2003. – v. 18. – p. 71-74.

8. Lembcke, B. Diagnosis, Differential Diagnosis and Classification of Diverticular Disease // B.Lembcke / Viszeralmedizin. 2015 Apr. – № 31 (2) – p. 95-102.

9. Hansen, O. Prophylaktische Operation bei der Divertikelkrankheit des Kolons – Stufenkonzept durch exakte Stadieneinteilung. / O.Hansen, W.Stock // Langenbecks Arch. Surg. – 1999. (suppl 2). – p. 1257-1260.

10. Vermeulen, J. Strategies in Perforated Diverticulitis // Vermeulen J. / Erasmus Universiteit Rotterdam. – 2010. – p. 229.

**Комментарии редакционной коллегии к статье «ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ В ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ»**

Статья Гиберта Б.К. и соавторов посвящена анализу опыта хирургического отделения в лечении дивертикулярной болезни и описывает вполне стандартную ситуацию, сложившуюся на данный момент в отечественной хирургии.

Дивертикулярная болезнь к настоящему времени уже давно перестала быть интересна только академическим учреждениям и является предметом рутинной работы практического звена здравоохранения. Так, в течение 2 лет коллектив Областной Тюменской больницы накопил достаточный опыт лечения дивертикулярной болезни – 23 пациента. Шестнадцать из них были выполнены операции Гартмана. В то же время, у 15 из 16 пациентов, как следует из статьи, вполне было возможным воздержаться от экстренного хирургического вмешательства, ведь у 5 из них имел место острый паракишечный инфильтрат, а у 10 – периколическая флегмона, либо периколические абсцессы не более 3 см в диаметре. Все эти варианты острых осложнений хорошо поддаются консервативному лечению. Причиной выбранной авторами тактики, судя по всему, является недостаточное обследование пациентов: предпочтению отдавалось лапароскопии (около 60%), а компьютерную томографию брюшной полости выполнили только 3 больным. В случае с дивертикулярной болезнью, лапароскопия не является самым информативным методом диагностики. Конечно же, при лапароскопии можно исключить перитонит, но попытки манипуляций с дивертикулярным воспалительным инфильтратом, как правило, приводят к переводу прикрытой перфорации в открытую и неизбежности, в таком случае, выполнения резекции кишки. Широкое применение КТ позволило бы выбирать менее рискованную и эффективную консервативную тактику.

Публикуемая нами статья представляется крайне

важной, так как ярко иллюстрирует основные проблемы, с которыми мы сталкиваемся в повседневной работе. Гиберт Б.К. и соавторы в очередной раз подтверждают факт, что принципы и подходы, применяемые при лечении «классических» острых заболеваний органов брюшной полости не переносимы на дивертикулярную болезнь. Для выработки оптимальной тактики необходимы специальные знания и тесное взаимодействие хирургов и диагностов.

Второй, крайне важный момент, на который необходимо указать – это полное игнорирование в практической работе федеральных клинических рекомендаций. Авторы анализируют материал 2015-2016 гг., когда эти рекомендации были уже опубликованы и неоднократно обсуждались как на всероссийских хирургических, так и колопроктологических форумах. Достаточно сказать, что вопрос классификации дивертикулярной болезни и формирования диагноза был подвержен тщательному анализу и корректировке с привлечением в рабочие группы ведущих хирургов, колопроктологов и гастроэнтерологов нашей страны. Что характерно, авторы, делая вывод о необходимости соблюдения принципов, изложенных в клинических рекомендациях, в своей же работе используют иную классификацию, а именно, немецкую классификацию Хансена-Штока (1999) [1]. В самой же Германии, в национальных клинических рекомендациях она уже заменена на новую классификацию Шрейера-Лейера (2015) [2], весьма близкую к классификации Ассоциации колопроктологов России (2014) [3].

Критичная и объективная оценка результатов своей работы делает честь хирургам Тюменской областной больницы. Она диктует необходимость нашему профессиональному сообществу прилагать значительные организационные усилия для широкого внедрения клинических рекомендаций в практику колопроктологов и хирургов.

**Используемая литература**

1. Hansen, O. Prophylaktische Operation bei der Divertikel Krankheit des Kolons – Stufen Konzept durch exakte Stadien ein Teilung. Langenbeck's archives of surgery / O.Hansen, W.Stock // Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie. – 1999. – № 115. – p. 1257-1260.

2. Schreyer, A.G., Layer, G.; German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) as well as the German Society of General and Visceral Surgery (DGAV) in collaboration with the German Radiology Society (DRG). S2k Guidelines for Diverticular Disease and Diverticulitis: Diagnosis, Classification, and Therapy for the Radiologist. Rofo. – 2015 Aug. – № 187 (8) – p. 676-84.

3. Шельгин, Ю.А. Классификация дивертикулярной болезни. / Ю.А.Шельгин, С.И.Ачкасов, А.И.Москалёв // Колопроктология. – 2014. – № 4. – с. 5-13

# СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ МАСЛЯНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ РЕКТАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Захарченко А.А., Попов А.В., Винник Ю.С., Маркелова Н.М.

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

В статье представлены 5-летние результаты комбинированного лечения 160 пациентов резектабельным раком прямой кишки (TNM: II<sub>A,B</sub> – III<sub>A,B</sub>). У 40 больных (исследуемая группа) в неoadъювантном режиме (за 72 часа до операции) проводили эндоваскулярную масляную химиоэмболизацию ректальных артерий (RACHEL procedure) эмульсией липиодола и 5-фторурацила. Результаты сравнивали с хирургическим лечением (группа клинического сравнения 1, n=40) и методами предоперационной лучевой терапии (группы клинического сравнения 2-5 × 5 Гр, до суммарной очаговой дозы 25 Гр и 3 – высокодозная лучевая терапия разовой очаговой дозой 13 Гр с программой эндоваскулярной радиомодификации метронидазолом, по 40 пациентов). Предоперационная процедура RACHEL в комбинированном лечении больных резектабельным раком прямой кишки обладает достаточно выраженной противоопухолевой эффективностью, позволяет выполнять сфинктеро- и функционально-сохраняющие вмешательства, обеспечивает достаточно низкую частоту местного рецидивирования (2,6%), высокую 5-летнюю общую (89,7%) и безрецидивную выживаемость (84,6%) и может конкурировать с известными методами предоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака прямой кишки.

**[Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, масляная химиоэмболизация ректальных артерий, процедура RACHEL]**

## COMPARATIVE RESULTS OF PREOPERATIVE OIL CHEMOEMBOLIZATION OF RECTAL ARTERIES IN COMBINED TREATMENT OF RESECTABLE RECTAL CANCER

Zakharchenko A.A., Popov A.V., Vinnik Y.S., Markelova N.M.  
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

5-year results of combined treatment of 160 patients with resectable rectal cancer (TNM: II<sub>A,B</sub> – III<sub>A,B</sub>) are analyzed. In 40 patients (study group) neoadjuvant (72 h before surgery), endovascular oil Chemoembolization of the Rectal Arteries (RACHEL procedure) with a Lipiodol and 5-Fluorouracil was used. The results were compared with surgical treatment (control group 1, n=40) and preoperative radiotherapy methods (control group 2: 5 × 5 Gr, up to a Total Focal Dose of 25 Gr and control group 3: High Dose radiotherapy with a Single Focal Dose of 13 Gr with program Endovascular Radio modification Metronidazole, for 40 patients). The preoperative RACHEL procedure in treatment of patients with resectable rectal cancer was effective with low local recurrence (2,6%) rate, at 5-year overall (89,7%) and disease-free survival (84,6%) and can compete with known preoperative radiotherapy in combined treatment of rectal cancer.

**[Keywords: rectal cancer, combined treatment, oily chemoembolization of rectal arteries, RACHEL procedure]**

Адрес для переписки: Захарченко Александр Александрович, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, ул. Карла Маркса, 126-20, Красноярск, 660021; тел.: +7 (913) 534-15-42; e-mail: proctomed@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения резектабельного рака прямой кишки (РПК) до сих пор считается одной из наиболее актуальных в колоректальной хирургии. Это объясняется высокими цифрами летальности и высокой частотой рецидивов (11-15%), несмотря на отсутствие метастатического поражения [3].

Одна из причин рецидивов РПК – интраоперационная оксигенация и отторжение жизнеспособных периферических клеток опухоли, и лимфогенный

путь метастазирования.

Важное значение при это имеет глубина прорастания опухоли >5 мм, экстрамуральная сосудистая инвазия, расстояние от границы опухоли до собственной фасции <1 мм [2,3,10,15].

Внедрение в клиническую практику высокотехнологичных хирургических операций, новые подходы к выбору хирургического пособия, (тотальная мезоректумэктомия – ТМЕ) [9] в последние десятилетия привели к тому, что значение предоперационной крупно-фракционной лучевой терапии (ЛТ, 5 Гр х

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=160)

Группы сравнения	ГКС 1 ХЛ n=40 (1)		ГКС 2 КЛТ СОД 25 Гр n=40 (2)		ГКС 3 РМ МЗ + ВЛТ РОД 13 Гр n=40 (3)		ИГ RACHEL n=40 (4)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Пол больных</b>								
Мужчины	15	37,5	16	40,0	15	37,5	17	42,5
Женщины	25	62,5	24	60,0	25	62,5	23	57,5
<b>Возраст больных</b>								
40-49 лет	8	20,0	10	25,0	9	22,5	11	27,5
50-59 лет	11	27,5	12	30,0	13	32,5	12	30,0
60-69 лет	19	47,5	17	42,5	18	45,0	16	40,0
≥ 70 лет	2	5,0	1	2,5	-	-	1	2,5
<b>Критерий pT</b>								
T 1	1	2,5	-	-	-	-	1	2,5
T 2	6	15,0	6	15,0	5	12,5	6	15,0
T 3	28	70,0	30	75,0	29	72,5	28	70,0
T 4a	5	12,5	4	10,0	6	15,0	5	12,5
<b>Критерий pN</b>								
N 0	13	32,5	11	27,5	12	30,0	13	32,5
N 1	21	52,5	22	55,0	22	55,0	23	57,5
N 2	6	15,0	7	17,5	6	15,0	4	10,0
<b>Критерий pM</b>								
M 0	40	100,0	40	100,0	40	100,0	40	100,0
<b>Стадии заболевания</b>								
IIA стадия T3N0M0 IIВ стадия T4aN0M0	13	32,5	11	27,5	12	30,0	13	32,5
IIIA стадия T1-2N1M0 T1N2M0				72,5	28	70,0		67,5
IIIV стадия T3-4aN1M0 T1-3N2M0	27	67,5	29				27	
<b>Локализация опухоли</b>								
Верхнеампулярный отдел ПК (12-18 см)	13	32,5	12	30,0	13	32,5	14	35,0
Среднеампулярный отдел ПК (6-12 см)	17	42,5	16	40,0	16	40,0	17	42,5
Нижнеампулярный отдел ПК (0-6 см)	10	25,0	12	30,0	11	27,5	9	22,5
<b>Дифференцировка опухоли</b>								
Высокая дифференцировка	6	15,0	5	12,5	4	10,0	6	15,0
Умеренная дифференцировка	23	57,5	25	62,5	24	60,0	23	57,5
Низкая дифференцировка	11	27,5	10	25,0	12	30,0	11	27,5

Примечание: - недостоверные различия показателей между ГКС 1, ГКС 2, ГКС 3, ИГ - p 1, 2, 3, 4>0,05.

5 Гр до СОД 25 Гр) в комбинированном лечении больных резектабельным РПК снизилась [2,12].

Локальный контроль опухоли напрямую зависит от качества ТМЕ (при хорошем качестве – 9%, при плохом – до 19%) [14].

Как известно, ангиогенез является определяющим фактором в развитии злокачественной опухоли. Последняя активно прогрессирует там, где непосредственно соприкасается с артериальным кровотоком, следствие этого – мощная периферическая васкуляризация и усиленная оксигенация атипичных клеток и повышенная способность к пролифе-

рации и росту [13].

В этой связи, не прекращаются попытки хирургов избирательно воздействовать именно на сосудистую сеть опухоли, в том числе и при РПК.

На сегодняшний день известно два метода комбинированного лечения резектабельного РПК с использованием эндоваскулярных технологий. Это эндоваскулярная радиомодификация метронидазолом (в бассейне верхней ректальной и внутренних подвздошных артерий) с последующим лучевым воздействием очаговой разовой дозой 13 Гр (РМ МЗ+ВЛТ РОД 13 Гр). Оригинальная техноло-

гия, уникальный опыт и полученные результаты подробно описаны А.А. Захарченко с соавторами [3], а также химиоэмболизация ректальных артерий до операции (МХЭ РА-процедура RACHEL), без применения ЛТ [1, 4, 5, 7, 8, 11].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить непосредственные и 5-летние результаты комбинированного лечения больных резектабельным РПК с использованием эндоваскулярной процедуры RACHEL в предоперационном периоде, провести сравнение хирургического лечения и различных методов предоперационной лучевой терапии.

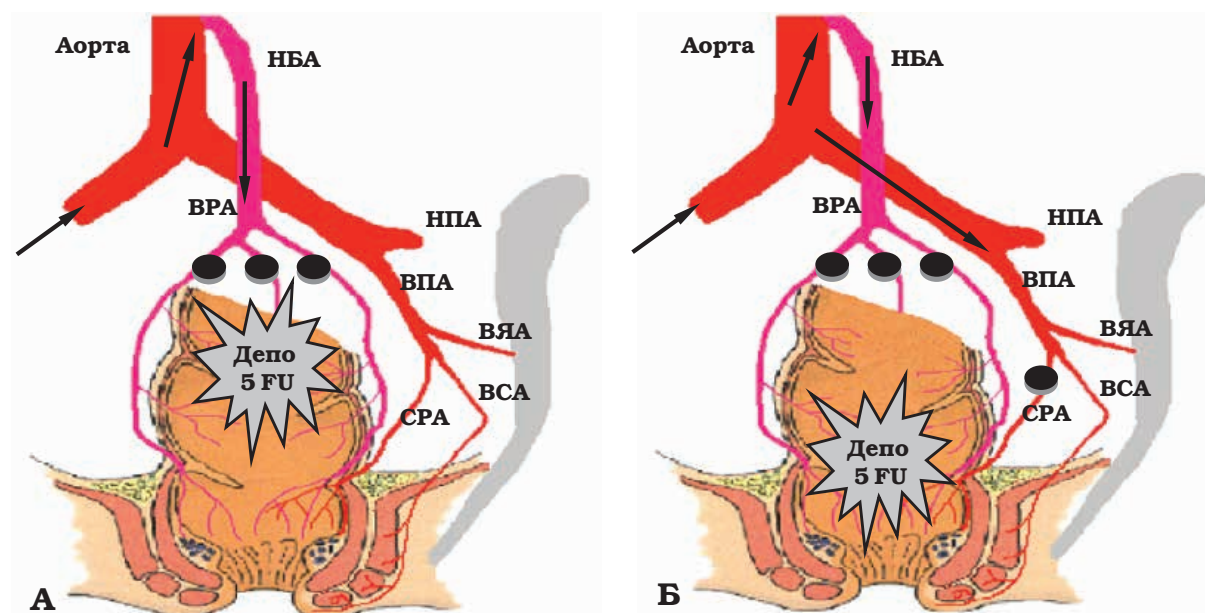
## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты комбинированного метода лечения у 160 больных резектабельным РПК (II<sub>A,B</sub> стадии: T3N0M0 – T4N0M0 / III<sub>A,B</sub> стадии: T1-2N1M0 – T3-4N1M0) (ESMO, 2010, 5 версия). В исследуемую группу (ИГ, n=40) включены пациенты, которым выполнена неoadъювантная эндоваскулярная процедура RACHEL + радикальная операция (через 72 часа). С целью сравнения полу-

ченных результатов в ИГ сформировано 3 группы клинического сравнения (ГКС): ГКС 1 (n=40) – хирургическое лечение, ГКС 2 (n=40) – предоперационная КЛТ СОД 25 Гр + радикальная операция (через 24-48 часов) и ГКС 3 (n=40) – предоперационная эндоваскулярная РМ МЗ+ВЛТ РОД 13 Гр + радикальная операция (через 20-24 часа). Все группы (Табл. 1) сопоставимы по полу, возрасту, локализации опухолей в ПК, морфологии, степени дифференцировки, стадиям онкопроцесса.

На рисунке 1 (А,Б) представлены варианты (схемы) RACHEL-procedure в ИГ. На предоперационном этапе выполняли масляную химиоэмболизацию ректальных артерий 5-фторурацилом (5-ФУ, 1000-2000 мг) на липиодоле (8-10 мл). Использовали эндоваскулярный трансфеморальный доступ по Сельдингеру.

Анестезия – местная, в месте пункции бедренной артерии. Контрасты – Ультравист / Омнипак. Микрокатетры – TERUMO, 4F. Эмболы – гемостатическая губка / спирали Гиантурко. Химиоэмболизацию проводили в бассейне верхней ректальной артерии (ВРА) – при локализации опухоли в верхней ампуле. При локализации в средней и нижней ампуле – одновременно в бассейне ВРА и внутренних подвздошных артерий (ВПА). На рисунке 2 (А,Б,В,Г) представлены ангиограммы RACHEL-procedure (депо 5-ФУ) в вышеуказанных



**Рисунок 1.** Варианты (схемы) RACHEL-procedure в зависимости от локализации опухоли в ПК.

А – схема RACHEL-procedure в бассейне ВРА (верхнеампулярный отдел ПК – 12-18 см);

Б – схема RACHEL-procedure (последовательно) в бассейнах ВРА и ВПА (средне и нижне-ампулярный отдел ПК – (6-12 / 0-6 см): НБА – нижняя брыжеечная артерия, ВРА – верхняя ректальная артерия, ОПА – общая подвздошная артерия, НПА – наружная подвздошная артерия, ВПА – внутренняя подвздошная артерия, ВЯА – верхняя ягодичная артерия, СРА – средняя ректальная артерия, ВСА – внутренняя срамная артерия



Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли и артерии для эндоваскулярного вмешательства

Локализация опухоли	Используемая артерия для эндоваскулярного вмешательства*	n, %
PM M3 (ГКС 3, n=40)		
верхнеампулярный отдел ПК (12-18 см)	Верхняя ректальная артерия (ВРА)	13 (32,5%)
среднеампулярный отдел ПК (6-12 см)	Верхняя ректальная артерия (ВРА) + внутренняя подвздошная артерия (ВПА)	16 (40,0%)
нижнеампулярный отдел ПК (0-6 см)	Верхняя ректальная артерия (ВРА) + внутренняя подвздошная артерия (ВПА)	11 (27,5%)
RACHEL (ИГ, n=40)		
верхнеампулярный отдел ПК (12-18 см)	Верхняя ректальная артерия (ВРА)	14 (35,0%)
среднеампулярный отдел ПК (6-12 см)	Верхняя ректальная артерия (ВРА) + внутренняя подвздошная артерия (ВПА)	17 (42,5%)
нижнеампулярный отдел ПК (0-6 см)	Верхняя ректальная артерия (ВРА) + внутренняя подвздошная артерия (ВПА)	9 (22,5%)

Примечание: \* – эндоваскулярный доступ – трансфеморальный по S. Seldinger.

артериальных бассейнах – в зависимости от локализации опухоли в ПК.

В таблице 2 приведено распределение пациентов в группах сравнения (ГКС 3 и ИГ) в зависимости от локализации опухоли в ПК и артерии для эндоваскулярного вмешательства.

Оперировали пациентов через 72 часа после эндоваскулярной процедуры. Сфинктеросохраняющие операции (передняя или низкая передняя резекция ПК / брюшно-анальная ПК с С-образным резерву-

аром) выполнены в ИГ у 31/40 (77,5%) пациента. В ГКС 1, 2 и 3 (соответственно) – в 75,0%, 70,0% и 72,5% случаев. Функционально-сохраняющие вмешательства (брюшно-промежностная экстирпация ПК / интерсфинктерная брюшно-анальная резекция ПК) с формированием неоректум, неосфинктера, промежностного неануса в ИГ, ГКС 1, 2 и 3 (соответственно) – 22,5%, 25,0%, 30,0%, 27,5%. Все операции открытые – по технологии ТМЕ, с высокой перевязкой ниже-брыжеечных сосудов, лимфодиссекцией D2 (R0), без латеральной лимфодиссекции (Табл. 3).

В ИГ до операции оценивали течение постэмболизационного периода. Факт присутствия 5-ФУ в ткани опухоли, его концентрацию и скорость элиминации определяли методом флюоресцентной микроскопии и спектрофотометрии. В ИГ и ГКС 2,3 исследовали результаты лечебного патоморфоза в аденокарциномах, степень апоптоза и экспрессии пролиферации (иммуногистохимия). Во всех группах – частоту интраоперационной микроскопической диссеминации раковых комплексов, послеоперационной гнойной хирургической инфекции (ГХИ) и ее характер, показатели летальности.

Отдаленные результаты прослежены у 150/160 больных (93,7%) в сроки до 5 лет, сравнивали частоту местных рецидивов, общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики для независимых и зависимых выборок. Для сравнения качественных показателей – критерий Пирсона, количественных – критерий Манна-Уитни. Для определения корреляции между количественными и порядковыми признаками – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Расчеты проводились с

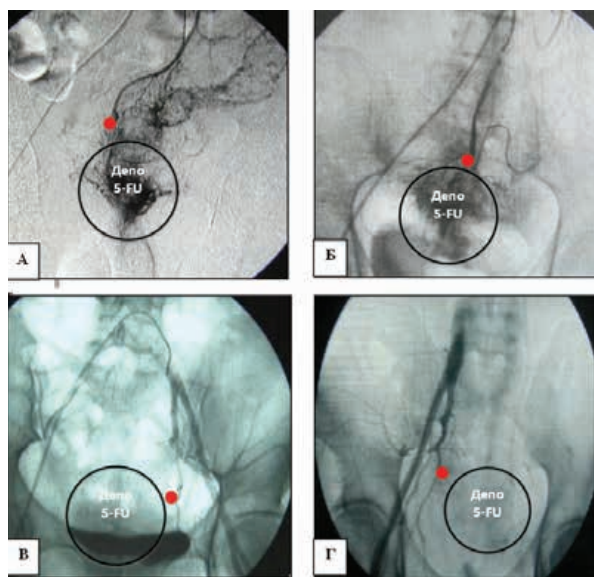


Рисунок 2. Ангиограммы RACHEL-procedure. Депо 5-ФУ в ткани опухоли. А – ангиограмма бассейна ВРА при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе ПК; Б – ангиограмма бассейна ВРА при локализации опухоли в средне- и нижнеампулярном отделе ПК; В – ангиограмма бассейна левой ВПА при локализации опухоли в средне- и нижнеампулярной отделе ПК; Г – ангиограмма бассейна правой ВПА при локализации опухоли в средне- и нижнеампулярной отделе ПК

Таблица 3. Характер оперативных вмешательств (n=160)

Группы сравнения	ГКС 1		ГКС 2		ГКС 3 РМ МЗ + ВЛТ РОД 13 Гр		ИГ	
	ХЛ n=40 (1)		КЛТ СОД 25 Гр n=40 (2)		ВЛТ РОД 13 Гр n=40 (3)		RACHEL n=40 (4)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Характер оперативного вмешательства*(R0, UICC)								
Сфинктеро-сохраняющие операции								
ПР/НПР	16	40,0	15	37,5	16	40,0	17	42,5
БАР ПК+С-резервуар+КАА	14	35,0	13	32,5	13	32,5	14	35,0
Функционально-сохраняющие операции								
БПЭ+С-резервуар+ГМЖ+ПрКС	4	10,0	5	12,5	5	12,5	4	10,0
Интерсфинктерная БАР+С-резервуар+ПрКС	6	15,0	7	17,5	6	15,0	5	12,5

Примечание: \* – R0 UICC – радикальная операция, рекомендации UICC, 2002; БАР ПК – брюшино-анальная резекция прямой кишки; БПЭ ПК – брюшино-промежностная экстирпация прямой кишки; ПР/НПР – передне-нижняя резекция прямой кишки; ГМЖ – гладкомышечный жом; КАА – колоанальный анастомоз; КРА – колоректальный анастомоз; ПрКС – промежностная колостома.

использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.)

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Системных осложнений не отмечено. Выраженные явления постэмболизационного болевого синдрома отсутствовали. Количество пациентов с тазовым болевым дискомфортом (не требовал дополнительной терапии) в этих группах было сопоставимо (соответственно, в ГКС 3 и ИГ – 27,5% и 30% случаев). Местных осложнений (некроз ПК, парапроктит, перитонит, перфорация артерии, аневризма) не отмечено. Обширная гематома в месте пункции бедренной артерии – 1/40 случай (2,5%) в ИГ. Купирована местной консервативной терапией. Клинически незначимые пункционные гематомы отмечены, соответственно, в ГКС 3 и ИГ, соответственно, в 10,0% и 7,5% случаях.

По данным спектрофотометрии (в ИГ), выявлена достаточно высокая средняя концентрация 5-ФУ в ткани опухоли через 72 часа – 218,7 мкг/г. При визуализации клеточной фракции опухоли (флюоресцентная микроскопия) зарегистрировано активное включение 5-ФУ как в цитоплазме, так и в структурах ядра и ДНК – признак разрушения ее структуры и летального или сублетального повреждения клеток опухоли. Аналогичные результаты получены и при депонировании радиомодификатора метронидазола в ГКС 3. Быстрой элиминации химиопрепарата при RACHEL-procedure препятствовала окклюзия локального артериального кровотока и мелкодисперсный масляный раствор липиодола (Рис. 3А,Б).

Микроскопическая диссеминация, патоморфоз опухоли, лучевые реакции: частота интраопера-

ционной микроскопической диссеминации в ИГ составила 15,0%. При этом клетки свободных раковых комплексов были с сублетальными и летальными повреждениями. В ГКС 1, 2 и 3 (соответственно) – 27,5%, 20,6% и 13,6%. Показатели в ИГ и ГКС 3 – без достоверных различий ( $p > 0,05$ ), но достоверно отличались от показателей в ГКС 1 и 2 ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о достаточной эффективности эндоваскулярных вмешательств на неоадьювантном этапе комбинированного лечения.

Макроскопические изменения опухолей (в ИГ) в результате RACHEL-procedure показаны на рисунке 4 А,Б,В. Выраженность некротических изменений в периферических слоях опухолей (хорошо васкуляризированных – опасных в плане гематогенного и имплантационного метастазирования) зависела от дозы 5-ФУ и вида эндоваскулярной манипуляции. При химиоэмболизации в бассейне ВРА явления периферического некроза были менее выражены, чем при сочетанной химиоэмболизации в бассейнах ВРА и ВПА.

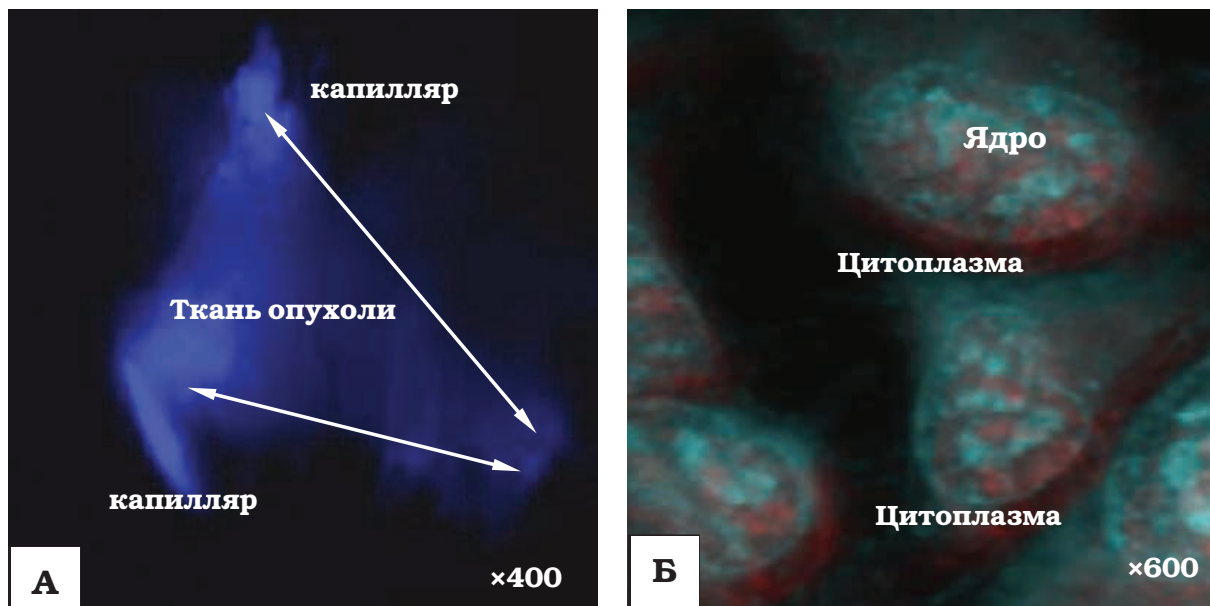
Варианты морфологических результатов после МХЭ РА (в ИГ) представлены на рисунке 5 А,Б,В и Г. Степени химиотерапевтической биологической реакции (ХТБР) опухолей на микроскопическом уровне интерпретировали, соответственно, степеням лучевого патоморфоза по Е.Ф.Лушникову (1977) [6]. ХТБР III степени в ИГ выявлена в 33/40 (82,5%) случаях, II степени – в 7/40 (17,5%). По эффективности ХТБР в этой группе была сопоставима с показателями в ГКС 3 (после РМ МЗ+ВЛТ РОД 13 Гр, соответственно – в 83,3% и 16,7%), без достоверности отличий показателей. Биологическая реакция III степени в аденокарциномах после RACHEL-procedure в 1,6 раза зарегистрирована чаще, чем морфологические изменения в ГКС 2 (после КЛТ СОД 25 Гр, в 52,4%) ( $p < 0,05$ ). Отсюда

следует, что процедура RACHEL обладает значительно более выраженным туморицидным эффектом, чем традиционная неoadъювантная лучевая технология, проводимая крупными фракциями – 5 Гр x 5 до СОД 25 Гр и, по эффективности, сопоставима с высокодозной лучевой терапией РОД 13 Гр с программой эндоваскулярной радиомодификации

метронидазолом.

Вместе с тем, частота лучевых реакций в ГКС 3 (16,6%) – меньше, чем в ГКС 2 на 4,7% ( $p < 0,05$ ). А в ИГ они исключены полностью (отсутствует лучевой компонент лечения).

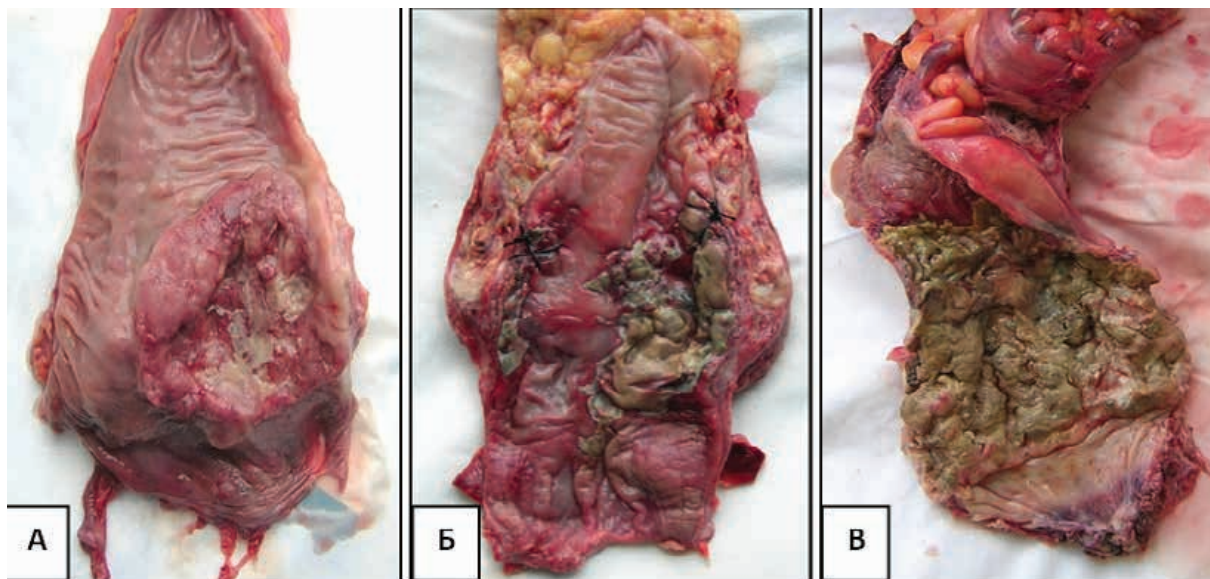
По данным иммуногистохимических исследований установлено, что показатель апоптоза (ИМ TdT)



**Рисунок 3.** Флюоресцентная микроскопия ткани опухоли после RACHEL-процедуры. Окраска Propidium Iodide (PI – 1 мкг/мл, красный спектр), цитостатик 5-ФУ (сине-голубой спектр).

А – диффузия 5-ФУ из капилляра в ткань опухоли (максимальное расстояние от капилляра 350 мкм).

Б – активное включение 5-ФУ в структуры ядра и ДНК – сублетальные и летальные повреждения клеток опухоли



**Рисунок 4.** Операционные препараты. Варианты макроскопических изменений ПК и опухоли после RACHEL-процедуры в зависимости от локализации процесса и дозы 5-ФУ.

А – верхняя ампула ПК, химиоэмболизация в бассейне ВРА, доза 5-ФУ – 1000 мг; Б – средняя ампула ПК, химиоэмболизация в бассейнах ВРА и ВПА, доза 5-ФУ – 2000 мг; В – нижняя ампула ПК, химиоэмболизация в бассейнах ВРА и ВПА, доза 5-ФУ – 2000 мг





Авторизованный сервисный центр

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

**PENTAX**  
**MEDICAL**



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

На правах рекламы

**НАШИМИ КЛИЕНТАМИ ЯВЛЯЮТСЯ:**

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

**ЭНДОМЕД®**

195221, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,

ПР. МЕТАЛЛИСТОВ, 96

ТЕЛ.: 8-800-100-17-61

ТЕЛ./ФАКС: +7 (812) 702-77-66

E-MAIL: OFFICE@ENDOMED.BIZ

WWW.ENDOMED.BIZ



# ВЕНАРУС®



## ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРРОЯ

симптоматическая  
терапия острого  
и хронического  
геморроя

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

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

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

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

**Показания к применению:** Терапия симптомов венозно-лимфатической недостаточности: боль, судороги нижних конечностей, ощущение тяжести и распирания в ногах, «усталость» ног. Терапия проявлений венозно-лимфатической недостаточности: отеки нижних конечностей, трофические изменения кожи и подкожной клетчатки, венозные трофические язвы.

**Симптоматическая терапия острого и хронического геморроя.**

Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией либо обратитесь к специалисту



На правах рекламы

Пер. уд. ЛП-003561

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP



obl pharm

Таблица 5. Иммуногистохимические и клинические результаты в группах сравнения

Методы лечения	ГКС 1 ХЛ n=40 (1)	ГКС 2 КЛТ СОД 25 Гр n=40 (2)	ГКС 3 РМ МЗ + ВЛТ РОД 13 Гр n=40 (3)	ИГ RACHEL n=40 (4)
Иммуногистохимические результаты (TUNEL-test)				
IM TdT	0.78±0.12	4.68±0.15 > в 6 раз	7.75±0.11 > в 10 раз	7.02±0.2 > в 9 раз
IM PCNA	82.08±0.28	55.21±0.24 < в 1,5 раза	35.62±0.23 < в 2,3 раза	39.15±0.27 < в 2,1 раза
PCNA/TdT(r) – отрицательная корреляция [Spirmen]	r = - 0.96	r = - 0.94	r = - 0.92	r = - 0.93
Достоверность	p 1 и 3, 4<0,001; p 2 и 3, 4<0,01; p 3, 4>0,05			
Клинические результаты				
Гнойная хирургическая инфекция				
Показатели	3/40 (7,5%) <sup>1</sup>	7/40 (20,0%) <sup>2</sup>	6/40 (15,0%) <sup>3</sup>	4/40 (10,0%) <sup>4</sup>
Послеоперационная летальность				
Показатели	1/40 (2,5%) <sup>5</sup>	1/40 (2,5%) <sup>6</sup>	0 <sup>7</sup>	1/40 (2,5%) <sup>8</sup>
Местные рецидивы (3 года, TNM: II <sub>A-B</sub> – III <sub>A-B</sub> )				
Показатели	5/38 (13,2%) <sup>9</sup>	3/39 (7,7%) <sup>10</sup>	1/40 (2,5%) <sup>11</sup>	1/39 (2,6%) <sup>12</sup>
Достоверность	p 1 и 2, 3 <0,01; p1, 4 >0,05; p5, 6, 7, 8 >0,05; p 9, 10 <0,05; p 9 и 11, 12 <0,001; p 10 и 11, 12 <0,01; p 11, 12 >0,05			
5-летняя выживаемость (TNM: II <sub>A-B</sub> – III <sub>A-B</sub> ) Log-Rank Test, p=0,003				
ОВ	28/37 (75,7%) <sup>13</sup>	29/36 (80,6%) <sup>14</sup>	35/38 (92,1%) <sup>15</sup>	35/39 (89,7%) <sup>16</sup>
БРВ	26/37 (70,2%) <sup>17</sup>	28/36 (77,8%) <sup>18</sup>	33/38 (86,8%) <sup>19</sup>	33/39 (84,6%) <sup>20</sup>
Достоверность	p 13, 14 <0,05; p13 и 15, 16 <0,01; p14 и 15, 16 <0,05; p 15, 16 >0,05; p 17, 18 >0,05; p17 и 19, 20 <0,01; p18 и 19, 20 <0,05; p 19, 20 >0,05			

Примечание: – IM TdT (индекс уровня апоптоза); – IM PCNA (индекс уровня экспрессии пролиферации).

после МХЭ РА составил 7.02±0.2 (в ГКС 1, 2 и 3, соответственно – 0.78±0.12, 4.68±0.15 и 7.75±0.2). Лучевые и эндоваскулярные технологии привели к значительному усилению апоптоза (в ИГ, ГКС 2 и 3 по сравнению с показателями группы хирурги-

ческого лечения, соответственно – в 6, 10 и 9 раз), однако его выраженность после КЛТ СОД 25 Гр была в 1,7 раза ниже, чем после РМ МЗ+ВЛТ РОД 13 Гр и МХЭ РА.

Показатель экспрессии пролиферации (ИМ PCNA)

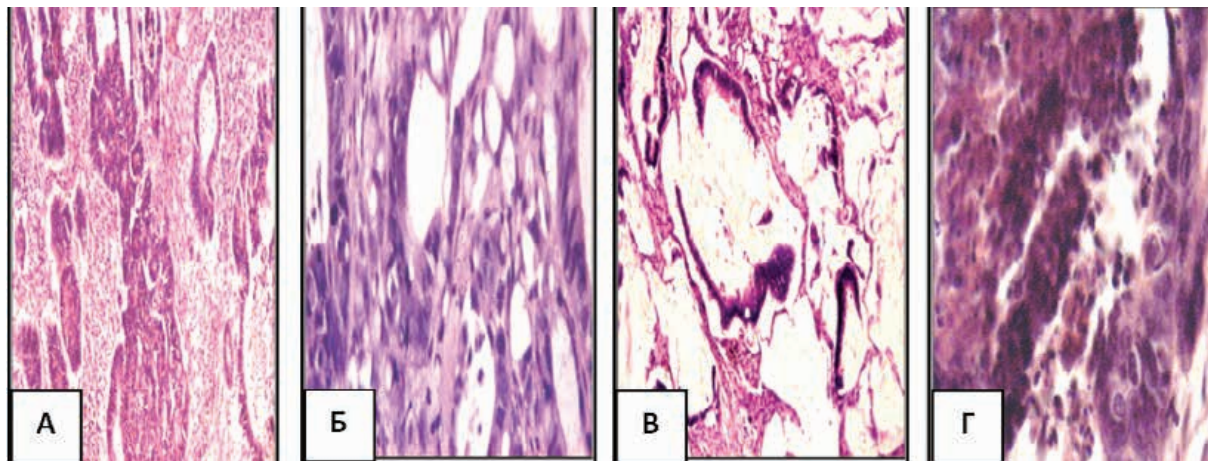


Рисунок 5. Варианты морфологических результатов RACHEL-procedure (степень хемотерапевтической биологической реакции опухоли – ХТБР), х 200, гематоксилин-эозин.

А – II степень: дисконфлексация и коллапс желез, атипические митозы; Б – III степень: дисконфлексация и коллапс желез, накопление слизи в клетках опухоли, атипические митозы; В – III степень: дисконфлексация и коллапс желез, накопление слизи в клетках опухоли, разволокнение коллагеновых волокон, атипические митозы; Г – III степень: дисконфлексация и коллапс желез, разволокнение коллагеновых волокон, атипические митозы, некроз

после процедуры RACHEL составил  $39,15 \pm 0,27$  (в ГКС 1, 2 и 3, соответственно –  $82,08 \pm 0,28$ ,  $55,21 \pm 0,24$  и  $35,62 \pm 0,23$ ). КЛТ СОД 25 Гр, РМ МЗ+ВЛТ РОД 13 Гр и МХЭ РА привели к усилению экспрессии пролиферации по сравнению с показателями в ГКС 1, соответственно, в 1,5, 2,3 и 2,1 раза ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты в ИГ и ГКС 3 достоверно не отличались (Табл. 5).

Таким образом, RACHEL-procedure, с учетом отсутствия лучевых реакций и осложнений (свойственных для ГКС 2 и 3), при сопоставимом туморицидном эффекте по сравнению с ГКС 3 и значительно больше, чем в ГКС 2, является альтернативной неoadъювантной технологией в комбинированном лечении резектабельного РПК II<sub>A-B</sub> – III<sub>A-B</sub> стадии.

При оценке клинических результатов установлено, что ГХИ при использовании МХЭ РА составила 4/40 (10,0%) случаев (в ГКС 1, 2 и 3, соответственно, 7,5%, 20,0% и 15,0%), без достоверных отличий между показателями в ИГ и ГКС 1. Таким образом, использование лучевых технологий в предоперационном периоде увеличивает риск послеоперационной ГХИ. Послеоперационная летальность в ИГ и ГКС 1, 2, соответственно, составила – по 2,5% (по 1/40 случаю ( $p > 0,05$ )). После РМ МЗ+ВЛТ РОД 13 Гр – не зарегистрирована.

Частота местного рецидивирования (вне зависимости от стадии) в ИГ – у 1/39 пациента (2,6%), в ГКС 3 – у 1/40 (2,5%), без достоверных отличий ( $p > 0,05$ ), в 2,8 раза реже, чем в ГКС 2 – у 3/39 больных (7,7%) и 5 раз реже, чем в ГКС 1 – у 5/38 пациентов.

Общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) 5-летняя выживаемость после хирургического лечения, комбинированного с предоперационной КЛТ СОД 25 Гр, РМ МЗ+ВЛТ РОД 13 Гр и процедурой RACHEL составила, соответственно: ОВ – 75,7%, 80,6%, 92,1% и 89,7%; БРВ – 70,2%, 77,8%, 86,8% и 84,6% (Log-Rank Test,  $p = 0,003$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предоперационная МХЭ РА (процедура RACHEL) в комбинированном лечении больных резектабельным РПК II<sub>A-B</sub> – III<sub>A-B</sub> стадии обладает достаточно высокой туморицидной эффективностью, относительно безопасна, позволяет выполнять сфинктер- и функционально-сохраняющие вмешательства, не увеличивает риск развития послеоперационной ГХИ и летальности.

В сочетании с технологией ТМЕ обеспечивает значительную абластичность хирургического вмешательства, достаточно низкую частоту местного рецидивирования и высокую 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость и может конкури-

ровать с известными методами предоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака прямой кишки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алентьев, С.А. Предоперационная масляная химиоэмболизация верхней прямокишечной артерии при раке прямой кишки. / С.А.Алентьев // Невский радиологический форум «Новые горизонты». СПб, 2007. – с. 506-507.
2. Бердов, Б.А. Резектабельный рак прямой кишки и лучевая терапия. / Б.А.Бердов, А.А.Невольских, Л.Н.Титова // Хирургия. – 2014. – № 5. – с. 84-91.
3. Захарченко, А.А. Рак прямой кишки: современные аспекты комбинированного лечения. / А.А.Захарченко, Ю.С.Винник, А.Э.Штоппель и соавт. // Новосибирск: Наука, 2013. – 132 с.
4. Захарченко, А.А. 5-летние результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с неoadъювантной химиоэмболизацией ректальных артерий. / А.А.Захарченко, Ю.С.Винник, А.В.Путилин и соавт. // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017. – № 1. – с. 410-411.
5. Захарченко, А.А. Резектабельный рак прямой кишки: место и роль процедуры RACHEL в комбинированном лечении. / А.А.Захарченко, А.В. Попов, Ю.С.Винник и соавт. // Здоровье. Медицинская экология. Наука, 2017. – № 2 (69) – с. 32-35.
6. Лушников, Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. / Е.Ф.Лушников // М.: Медицина, 1997. – 327 с.
7. Одарюк, Т.С. Селективная масляная химиоэмболизация прямокишечных артерий в комплексном лечении местно-распространенного рака прямой кишки. / Т.С.Одарюк, М.С.Ольшанский, Н.Н.Коротких и соавт. // Диагност. и интервенц. Радиол. – 2009. – № 3 (3). – с. 85-87.
8. Ольшанский, М.С. Непосредственные и 5-летние результаты применения предоперационной масляной химиоэмболизации ректальных артерий в комплексном лечении местно-распространенного рака прямой кишки. / М.С.Ольшанский, Н.Н.Коротких // Вестник хирургии. – 2013. – № 172 (1) – с. 34-37.
9. Heald, R.J. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. / R.J.Heald, B.J.Moran, R.D.Ryall et al. // Arch. Surg. – 1998. – № 133. – с. 894-899.
10. Mercury Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patient with rectal cancer: results of the MERCURY study. Radiology. – 2007. – № 243. – p. 132-139.
11. Olshansky, M.S. Mid-term results of lipiodol and 5-fluorouracil chemoembolization of main rectal

- arteries in some patients with loco-regional rectal cancer. / M.S.Olshansky, N.N.Korotkih, I.S.Timoshin // Abstract of Cardiovascular and Interventional Radiologists Society of Europe (CIRSE) congress. Valencia. – 2010. – p. 406.
12. Pahlman, L. The Swedish rectal cancer registry. / L.Pahlman, M.Bohe, B.Cedermark et al. // Br. J. Surg. – 2007. – № 94. – 10. – p. 1285-1292.
13. Pisco, J.M. Internal iliac artery embolization to control hemorrhage from pelvic neoplasms. / J.M.Pisco, J.M.Martins, M.G.Correira // Radiology. – 1989. – № 172. – p. 337-339.
14. Quirke, P. Effect of plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from MRC CR07 and NCIC-CTGC016 randomized clinical trial. / P.Quirke, R.Steele, J.Monson et al. // Lancet. – 2009. – № 373. – 9666. – p. 821-828.
15. Taylor, F.G.M. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II and III rectal cancer best managed by surgery alone. A prospective, multicenter. / F.G.M.Taylor, P.Quirke, R.J.Heald et al. // European study. Ann. Surg. – 2011. – № 253. – p. 711-719.



# ОСЛОЖНЁННЫЙ ДИВЕРТИКУЛИТ: ТАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Карпукхин О.Ю.<sup>1,2</sup>, Панкратова Ю.С.<sup>1</sup>,  
Черкашина М.И.<sup>2</sup>, Шакуров А.Ф.<sup>1,2</sup>, Зиганшин М.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань  
(ректор – д.м.н., профессор А.С.Созинов)

<sup>2</sup> ГАУЗ Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань  
(главный врач – Р.Ф.Гайфуллин)

*ЦЕЛЬ.* Анализ опыта лечения пациентов с дивертикулярной болезнью в отделении колопроктологического профиля.

*МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.* За период с 2001 по 2017 гг. на лечении в клинике находились 223 пациента с дивертикулярной болезнью ободочной кишки.

*РЕЗУЛЬТАТЫ.* Консервативно пролечен 191 (85,7%) пациент, оперированы 32 (14,3%). Одноэтапное вмешательство выполнено у 21 (67,7%) пациента, у 10 (32,3%) резекция кишки завершена выведением кишечной стомы. Послеоперационные осложнения возникли в 25% наблюдений. Послеоперационная летальность составила 3,1%.

*Операции по восстановлению естественной непрерывности кишечника выполнены у 24 ранее оперированных пациентов. При этом ликвидацию колостомы сочетали с рerezекцией кишки у 9 (37,5%) пациентов.*

*ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Дивертикулярная болезнь ободочной кишки – широко распространённое заболевание с разнообразным спектром тяжёлых осложнений, требующих хирургической коррекции. В работе с данной патологией необходимо строгое соблюдение единых стандартов диагностики и лечения.

**[Ключевые слова: дивертикулярная болезнь ободочной кишки, диагностика, хирургическое лечение]**

## COMPLICATED DIVERTICULITIS: MANAGEMENT, DIAGNOSIS, TREATMENT

Karpukhin O.Yu.<sup>1,2</sup>, Pankratova Yu.S.<sup>1</sup>, Cherkashina M.I.<sup>2</sup>, Shakurov A.F.<sup>1,2</sup>, Ziganshin M.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

*AIM.* To analyze the results of treatment of patients with diverticular disease in Coloproctology Department.

*MATERIALS AND METHODS.* During the period from 2001 to 2017, 223 patients with diverticular colon disease were treated in the hospital.

*RESULTS.* 191 (85,7%) were treated conservatively, 32 (14,3%) patients were operated on. One-stage procedure was performed in 21 (67,7%) patients, in 10 (32,3%) bowel resection has been completed by stoma. Postoperative complications developed in 25% of cases. Postoperative mortality was 3,1%.

*Operations reconstructive the length of the intestinal tube were performed in 24 previously operated patients. Colostomy reversal was combined with secondary resection in 9 (37,5%) patients*

*CONCLUSION.* Diverticular disease of the colon is a widespread condition with a wide spectrum of severe complications requiring surgical correction. In work with this pathology it is necessary to strictly observe uniform standards of diagnostics and treatment.

**[Key words: diverticular disease of colon, diagnosis, surgical treatment]**

**Адрес для переписки: Карпукхин Олег Юрьевич, Казанский государственный медицинский университет,**

**кафедра хирургических болезней № 1, ул. Бутлерова, д. 49, Казань, Россия, 420140;**

**тел.: +7 (905) 312-92-90; e-mail: oleg\_karpukhin@mail.ru**

## ВВЕДЕНИЕ

Дивертикулярная болезнь ободочной кишки (ДБОК) – широко распространённое заболевание в индустриально развитых странах, особенно в старшей возрастной группе пациентов. Так, в Европе среди лиц в возрасте до 40 лет распространённость заболевания не превышает 5%, в то время как в 65 лет и старше – 60% [7,11,12]. При этом у 15% пациентов с ДБОК возникают осложнения, требующие госпитализации [2,14]. Среди причин госпи-

тализаций доминируют: перфорация дивертикула (31,5%), кровотечение (20,5%) и острый дивертикулит (19,5%). До 30% пациентов, поступивших в стационар с клиникой осложнённого дивертикулита, нуждаются в хирургическом лечении уже при поступлении, при этом летальность может достигать 18% [3,5,13]. Таким образом, проблема своевременной диагностики и выбора адекватной тактики лечения ДБОК становится чрезвычайно актуальной для колопроктологов, гастроэнтерологов и хирургов.

Таблица 1. Виды осложнений ДБОК в исследуемой группе пациентов [6]

Острые осложнения	n=84		Хронические осложнения	n=139	
	кол-во	%		кол-во	%
Острый дивертикулит	41	18,4	Хронический дивертикулит	115	51,6
Острый паракишечный инфильтрат	12	5,4	Хронический паракишечный инфильтрат	5	2,2
Перфоративный дивертикулит: • абсцесс – 4, • гнойный перитонит – 2	6	2,7	Стеноз	2	0,9
Толстокишечное кровотечение	25	11,2	Рецидивирующее кишечное кровотечение	3	1,3
			Свищи • внутренние (кишечно-мочепузырные – 8, кишечно-влагалищные – 2) • наружные: 4	14	6,3

## ЦЕЛЬ

Проанализировать опыт лечения пациентов с дивертикулярной болезнью в отделении колопроктологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» – клинической базе кафедры хирургических болезней № 1 Казанского ГМУ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2001 по 2017 гг. на лечении в клинике находились 223 пациента с ДБОК. При этом 25 (11,2%) больных поступали в стационар с обострением заболевания более одного раза. Мужчин было 83 (37,2%), женщин – 140 (62,8%). Возраст пациентов колебался от 26 до 84 лет. Средний возраст пациентов составил 62,2±8,7 лет. Практически половина пациентов (48,9%) была представлена лицами пожилого возраста. Консервативно пролечены 191 (85,7%), оперированы 32 (14,3%) пациента. При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики, при сравнении полученных результатов применяли критерий Манна-Уитни, полученные различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дивертикулярная болезнь у 223 пациентов, госпитализированных в клинику, характеризовалась разнообразным спектром острых и хронических осложнений (Табл. 1).

Первичное проявление заболевания отмечено у 85 (38,1%) больных, а 138 (61,9%) пациентов поступили в клинику с рецидивирующей формой заболевания. При этом по неотложным показаниям госпитализированы 104 (46,6%) пациента, в плановом порядке – 119 (53,4%).

Основными жалобами при первичном поступлении пациентов в отделение колопроктологии были: схваткообразные боли различной интенсивности, преимущественно, в левом боковом отделе живота – 190 (85,2%); неустойчивый стул с превалированием запоров или с чередованием запоров и диареи – 108 (48,4%); субфебрильная и фебрильная лихорадка – 68 (30,5%); кишечное кровотечение – 28 (12,6%); выделение кишечного содержимого из наружных и внутренних (свищей мочеполовых путей) кишечных свищей – 14 (6,3%).

У 94 (42,2%) пациентов отмечены сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь – 48 (21,5%) пациентов, сахарный диабет – 25 (11,2%), ишемическая болезнь сердца – 21 (9,4%), хроническая ишемия головного мозга – 5 (2,2%), полипоз толстой кишки – 20 (8,96%), гастродуоденит – 26 (11,7%), послеоперационные вентральные грыжи – 13 (5,8%), что отражает общую тенденцию при ДБОК в группе пациентов пожилого возраста [1].

В наших наблюдениях преобладал так называемый «западный» тип дивертикулёза (Рис. 1), при котором, преимущественно, поражаются левые отделы ободочной кишки. Так, у 139 (62,3%) пациентов дивертикулы располагались в сигмовидной кишке, у 52 (23,3%) пациентов наблюдалось левостороннее поражение, у 25 (11,2%) пациентов – субтотальное, у 4 (1,8%) пациентов – тотальное поражение ободочной кишки. И лишь у 3 (1,4%) пациентов наблюдали так называемый «восточный» тип дивертикулёза с поражением правых отделов, характерный для жителей Юго-Восточной Азии [2].

В своей работе придерживались диагностического алгоритма, отвечающего современным требованиям к диагностике осложнённой дивертикулярной болезни [2] и призванного решать следующие три основные задачи:

1. Верификация дивертикула ободочной кишки

как источника осложнений. С этой целью выполняем колоноскопию. Визуализация выделения гноя или крови из устья дивертикула, сгустка крови, фиксированного к его устью, позволяет верифицировать диагноз, а также уточнить причину сужения кишки в диагностически трудных ситуациях.

2. Определение клинического варианта воспалительного осложнения. Для этого применяли ультразвуковое исследование и компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием, что позволяло визуализировать дивертикул с воспаленной стенкой, острый или хронический паракишечный инфильтрат, периколический, тазовый или отдаленный абсцесс, а также свищи ободочной кишки (Рис. 1).

3. Оценка протяженности поражения кишки дивертикулами. Самым информативным методом, применяемым с этой целью, остаётся ирригоскопия с двойным контрастированием, которую выполняли на цифровом рентгеновском оборудовании. У пациентов, перенесших операцию типа Гартмана по поводу ДБ, также проводили ирригоскопию через колостому, а при длинной культуре – проктографию для уточнения количества и локализации резидуальных дивертикулов, удаление которых целесообразно в ходе реконструктивно-восстановительного вмешательства.

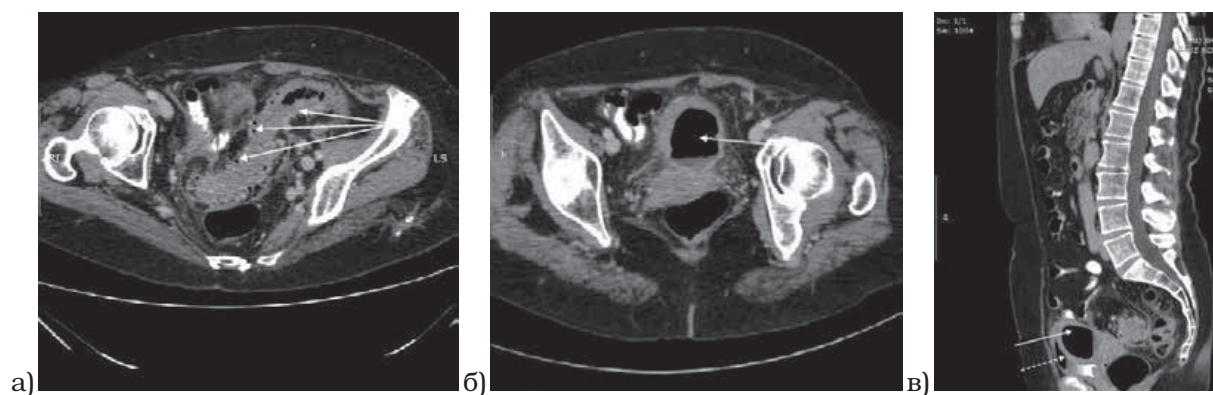
Дифференциальную диагностику при хронических воспалительных осложнениях ДБОК чаще всего проводили с опухолью толстой кишки и болезнью Крона. Определяющим методом диагностики при этом рассматривали колоноскопию с биопсией.

Консервативная терапия ДБОК включала антибиотики широкого спектра действия, а также препараты производные 5-нитроимидазола в сочетании с препаратами 5-аминосалициловой кислоты,

инфузионную терапию, бесшлаковую диету, при тяжелом состоянии пациентов – парентеральное питание. Эффективность консервативной терапии оценивали по нормализации клинической симптоматики: купирования болевого синдрома, нормализации температуры, уменьшения или исчезновения инфильтрата, остановки кровотечения. Эффективность консервативного лечения отмечена у 191 (85,7%) больных, что, однако, не исключало вероятности возникновения в дальнейшем рецидива заболевания, что имело место у 25 (13,1%) пациентов, вновь поступивших в клинику с обострением ДБОК.

Показаниями к экстренному или срочному оперативному лечению были: перфорация дивертикула с генерализацией перитонита, паракольные инфильтраты с абсцедированием, которые невозможно дренировать чрезкожным доступом, рецидивирующие кровотечения, непроходимость кишечника. Показания к отсроченным и плановым операциям – ухудшение состояния на фоне проведения комплексной консервативной терапии, кишечно-пузырные, кишечно-вагинальные, наружные кишечные свищи, а также частые рецидивы болезни. Показания к плановому хирургическому лечению при дивертикулярной болезни устанавливались индивидуально на основании выраженности перенесённых воспалительных осложнений, оценки эффективности проводимых консервативных мероприятий и прогноза дальнейшего течения заболевания.

В нашем исследовании к оперативному лечению осложнённых форм ДБОК прибегли в 32 (13%) наблюдениях. Виды оперативных вмешательств при ДБОК зависят от характера и локализации осложнений, от общего состояния пациента и



**Рисунок 1.** Томограммы пациентки В., 58 лет  
Диагноз: дивертикулярная болезнь сигмовидной кишки, осложнённая перфоративным дивертикулитом, абсцессом полости малого таза и толстокишечно-мочепузырным свищем.  
а.) Множественные дивертикулы, заполненные воздухом и копролитами; утолщенная стенка сигмовидной кишки. б.) Толстостенная полость с горизонтальным уровнем жидкости – абсцесс.  
в.) Абсцесс (сплошная стрелка), мочевого пузыря (прерывистая стрелка) частично заполнен газом – косвенный признак наличия свищевого хода.

сопутствующих заболеваний. При периколлических абсцессах возможно малоинвазивное лечение – чрескожное дренирование абсцесса под УЗИ контролем, что в нашем исследовании успешно использовалось у 1 пациента. Основной методикой оперативного лечения остаётся резекция толстой кишки различного объема, при этом оперативное лечение проводят либо в один этап (с наложением первичного анастомоза) или в два этапа (с наложением стомы и последующим её закрытием) при наличии кишечной непроходимости или распространённого перитонита. Так, одноэтапное вмешательство выполнено у 21 (67,7%) пациента, у 10 (32,3%) резекция кишки завершена выведением кишечной стомы.

Виды оперативных вмешательств: резекция сигмовидной кишки выполнена у 13 (41,9%) пациентов, левосторонняя гемиколэктомия – у 11 (35,5%), комбинированная резекция сигмовидной кишки с передней резекцией прямой – 2 (6,5%), субтотальная колэктомия – у 2 (6,5%), субтотальная колэктомия с разворотом и асцендо-ректальным анастомозом – у 2 (6,5%), тотальная колэктомия выполнена у 1 (3,1%) пациентки с рецидивирующим профузным кровотечением на фоне поражения дивертикулами всех отделов ободочной кишки. Разумеется, объём резекции кишки зависит от необходимости удаления сегмента с патологически измененным дивертикулумом и с максимальной концентрацией дивертикулов вокруг него [4]. Единичные же дивертикулы в проксимальных отделах кишки не рассматриваем в качестве повода к расширению объёма резекции. Во всех наблюдениях до ушивания лапаротомной раны исследовали резецированный препарат кишки на предмет обнаружения опухоли, чтобы завершить операцию с соблюдением онкологических принципов в случае её обнаружения.

В результате разрушения дивертикула при прогрессировании воспаления формируется патологическое соустье между кишкой и прилежащим органом либо с поверхностью кожи. В наших наблюдениях свищи как осложнение ДБОК, имели место у 14 (6,3%) пациентов. Так, у 8 пациентов сформировались кишечно-мочепузырные свищи, у 2 – кишечно-влагалищные, а у 4 – наружные свищи сигмовидной кишки. Два комбинированных вмешательства (резекция сигмовидной кишки с передней резекцией прямой) были выполнены у пациенток с дивертикулярной болезнью сигмовидной кишки, осложнённой хроническими паракольными абсцессами и кишечно-влагалищными свищами.

Первичные оперативные вмешательства у пациентов ДБОК осложнились в 8 (25%) наблюдениях. У одного пациента возникла несостоятельность толстокишечного анастомоза, что потребовало его

разобщения и наложения колостомы. В послеоперационном периоде у другого пациента сформировался абсцесс полости малого таза. В связи с невозможностью выполнения чрескожного дренирования абсцесса под УЗИ наведением, его санацию и дренирование провели лапаротомным доступом. В другом наблюдении стойкая послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость потребовала выполнения релапаротомии с назоинтестинальной интубацией кишечника. У 5 пациентов послеоперационный период осложнился нагноением операционной раны.

Послеоперационная летальность у пациентов с ДБОК, по сообщениям ряда авторов, варьируется от 6,5 до 17% [7]. В наших наблюдениях имел место 1 (3,1%) летальный исход у пациента с сахарным диабетом и ожирением, ДБОК у которого осложнилась внутренними свищами. Пациенту выполнена резекция сигмовидной кишки с дивертикулами, разобщение сигмовидной кишки с мочевым пузырем и подвздошной кишкой, наложен сигморектальный анастомоз. В послеоперационном периоде развился каловый перитонит вследствие несостоятельности анастомоза в результате повреждения прилежащего к зоне соустья дивертикула.

Если плановое оперативное вмешательство обычно сводится к резекции измененных участков толстой кишки с созданием первичного анастомоза, то при неотложных операциях, проводимых в связи с перфорацией дивертикула и развитием перитонита, на первый план выходит удаление сегмента кишки с разрушенным дивертикулумом и создание условий для разрешения абдоминального сепсиса. В этой связи выполняли первичную резекцию с наложением колостомы (операцию типа Гартмана), санацию и дренирование брюшной полости. При этом при перфоративном дивертикулите считаем необходимым удаление пораженного участка кишки без расширения объёма резекции во избежание распространения гнойно-воспалительного процесса в забрюшинное пространство. Восстановление пассажа естественной непрерывности по кишечнику проводили, в среднем, через 3 месяца после полного стихания воспалительного процесса. Выполнены реконструктивные операции у 10 ранее оперированных в нашей клинике пациентов и у 14 пациентов, оперированных в других стационарах города и республики. При этом, у 9 (37,5%) пациентов устранение колостомы сочеталось с ререзекцией кишки из-за наличия множественных резидуальных дивертикулов, выявленных в ходе контрольного рентгенологического исследования перед восстановительной операцией. Так, у 7 пациентов резецированы оставшиеся отделы сигмовидной кишки, несущие множественные дивертикулы.



у 5 выполнили левостороннюю гемиколэктомию, у двух пациентов, в связи с сохранявшейся симптоматикой заболевания, – субтотальную и тотальную колэктомию. При этом мы не являемся сторонниками резекции проксимального сегмента кишки при наличии там единичных дивертикулов без признаков осложнений. Осложнений и летальных исходов после операций, восстанавливающих протяженность кишечного тракта, не было. Койко-день при консервативном лечении ДБОК, в среднем, составил  $10,2 \pm 4,2$ , при хирургическом лечении: неотложные операции –  $14,1 \pm 6,3$ , плановые –  $13,4 \pm 5,7$ , реконструктивные –  $13,7 \pm 4,3$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки – широко распространённое заболевание с разнообразным спектром тяжелых осложнений, требующих хирургической коррекции. В работе с данной патологией необходимо строгое соблюдение единых стандартов диагностики и лечения.
2. Диагностический алгоритм при ДБОК основан на верификации дивертикула как источника осложнений, определении клинического варианта воспалительных осложнений и оценке протяженности поражения кишки дивертикулами.
3. Выбор варианта, объёма и этапности оперативного лечения зависит от вида осложнений, наличия гнойно-септических осложнений.
4. Реконструктивные операции при ДБОК целесообразно выполнять в отделениях колопроктологии с обязательной ирригоскопией через колостому и культуру толстой кишки для уточнения количества и локализации резидуальных дивертикулов и решения вопроса о резекции ободочной кишки при сохранении клинической симптоматики и для профилактики осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ермоленко, Е.Г. Трудности диагностики дивертикулярной болезни ободочной кишки, осложненной перфорацией / Е.Г.Ермоленко, Г.К.Карипиди, Е.С.Бабенко и соавт. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 3 (138). – с. 71-74.
2. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки / В.Т.Ивашкин, Ю.А.Шельгин, С.И.Ачкасов и соавт. // Российский журнал гастро-

энтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 1 (26). – с. 65-80.

3. Куляпин, А.В. Осложнения дивертикулеза толстой кишки, опыт лечения / А.В.Куляпин, М.В.Тимербулатов, Ф.М.Гайнутдинов и соавт. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 4. – с. 112-113.
4. Саламов, К.Н. Определение границ резекции ободочной кишки при дивертикулезе / К.Н.Саламов, Г.И.Воробьев, С.И. Ачкасов и соавт. // Хирургия. Журнал им.Н.И.Пирогова. – 2001. – № 1. – с. 80.
5. Тимербулатов, В.М. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки. / В.М.Тимербулатов, М.В.Тимербулатов, Д.И.Мехдиев и соавт. // – М.: Медицинская книга, 2016. – 240 с.
6. Шельгин, Ю.А. Классификация дивертикулярной болезни. / Ю.А.Шельгин, С.И.Ачкасов, А.И.Москалев // Колопроктология. – 2014. – № 4 (50). – с. 5-13.
7. Chapman, J. Complicated Diverticulitis: Is It Time to Rethink the Rules? / J.Chapman, M.Davies, B.Wolff et al. // Annals of Surgery. – 2005. – № 242 (4). – p. 576-583.
8. Delvaux, M. Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention / M.Delvaux // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – № 18. – Suppl. 3. – p. 71-74.
9. Murphy, T. Diverticular disease / T.Murphy, R.H.Hunt, M.D.Fried, J.H.Krabshuis // WGO-OMGE Global Guidelines. – 2005. – p. 44-49.
10. Tursi, A. New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease: an update / A.Tursi // Expert Opin. Pharmacother. – 2014. – № 15. – p. 1005-1017.
11. Шельгин, Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология. / Ю.А.Шельгин, С.А.Фролов и соавт. // – М.: ООО «Геотар-Медиа», 2017. – с. 248-282.
12. Веселов, А.В. Анализ данных медицинской статистики по вопросам оказания колопроктологической помощи населению города Москвы // Клинический опыт Двадцатки. – 2014. – № 4 (24). – с. 26-29
13. Шельгин, Ю.А. Основные направления организации специализированной колопроктологической помощи / Ю.А.Шельгин, А.В.Веселов, А.А.Сербина. // Колопроктология. – 2017. – № 1 (59). – с. 76-81.
14. Скридлевский, С.Н. Возможности традиционной колоноскопии в диагностике инфильтратов при хроническом течении дивертикулярной болезни ободочной кишки / С.Н.Скридлевский, В.В.Веселов, А.И.Москалев. // Колопроктология. – 2016. – № S1 (59). – с. 103

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ АДАЛИМУМАБОМ И АЗАТИОПРИНОМ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

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

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

**ВВЕДЕНИЕ.** Среди пациентов с болезнью Крона (БК) проведение операции требуется приблизительно 75% пациентов в связи с осложненным течением БК. Хирургическое лечение не избавляет от данного заболевания. Вопрос о назначении соответствующей терапии для профилактики послеоперационного рецидива БК до настоящего времени остается открытым. Целью настоящего исследования стало сравнение иммуносупрессивной и биологической терапии в качестве послеоперационной противорецидивной терапии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование был включен 91 пациент с БК, оперированный в условиях ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2010 по 2017 гг. Из исследования исключены пациенты, у которых в исходе хирургического лечения оставались признаки активности воспаления в оставшихся отделах кишечника. После хирургического вмешательства пациенты были рандомизированы на 3 группы. В первой группе противорецидивная терапия в дальнейшем проводилась азатиоприном, во второй – адалимумабом, в третьей группе пациенты получили комбинированную терапию азатиоприном и адалимумабом. Клиническая, эндоскопическая и лабораторная оценка активности заболевания проводилась через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Всего в течение года противорецидивной терапии азатиоприном, адалимумабом или комбинацией этих препаратов, рецидивы возникли у 17 пациентов (17/83, 20%). Статистически значимых отличий между группами ни на одном из этапов оценки получено не было.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные в проведенном исследовании данные позволяют сделать вывод о том, что частота обострений БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии не зависит от конкретного препарата, а также от демографических и анамнестических параметров.

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

## THE EFFICIENCY OF POSTOPERATIVE PREVENTIVE TREATMENT BY ADALIMUMAB AND AZATHIOPRINE IN CROHN'S DISEASE

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

**INTRODUCTION.** About 75% of patients with Crohn's disease (CD) required surgery due to the complications of CD. Surgical treatment does not cure this disease. The question of appropriate therapy for the prevention of postoperative recurrence of CD remains open until now. The purpose of this study was to compare immunosuppressive and biological therapy as a postoperative preventive therapy.

**MATERIALS AND METHODS.** 91 patients with CD who underwent surgery in the A.N. Ryzhykh State Scientific Center for Coloproctology of the Ministry of Health of Russian Federation from 2010 to 2017 were included in the study. Patients who had inflammation in the remaining areas of the intestine in the outcome of surgical treatment were excluded from the study. After surgery, patients were randomized into 3 groups. In the first group preventive therapy was carried out with azathioprine, in the second group with adalimumab, in the third group, patients received combination therapy with azathioprine and adalimumab. Clinical, endoscopic and laboratory assessment of disease activity was conducted at 3, 6 and 12 month after the surgery.

**RESULTS.** During one year of preventive therapy with azathioprine, adalimumab, or a combination of this medications, relapse occurred in 17 patients (17/83, 20%). There were no statistically significant differences between the groups in any of the stages of evaluation.

**CONCLUSION:** The data obtained in the study allow to conclude that the frequency of relapses of CD on postoperative preventive therapy does not depend on the specific drug, as well as on demographic and anamnestic parameters.

**[Key words: Crohn's disease, relapse, treatment, adalimumab, azathioprine]**

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хирургические вмешательства до сих пор являются распространенным методом в лечении болезни Крона, несмотря на достаточное количество иммуносупрессивных и биологических препаратов, используемых в качестве противорецидивной

терапии. Операции требуют порядка 75% пациентов в связи с осложненным течением БК [1,2,5-8]. Хирургическое лечение не избавляет от данного заболевания. После резекции участка пораженной кишки, часто возникает эндоскопический рецидив в сформированном анастомозе или вблизи него [3]. В случае неадекватного лечения эндоскопический

рецидив трансформируется в клинический, что приводит к повторным операциям почти в 50% случаев [4,9,10]. Вопрос о назначении соответствующей терапии для профилактики послеоперационного рецидива БК до настоящего времени остается открытым. Согласно данным литературы, тиапурины более эффективны по сравнению с плацебо для профилактики послеоперационных рецидивов БК [11]. Полученные данные о рутинном применении тиапуринов для профилактики послеоперационных рецидивов БК неоднородны и не являются общепризнанными. Применение биологических препаратов показано при осложненном течении БК, предшествовавшем операции, а также неэффективной иммуносупрессивной терапии, проводимой до нее. Стратификация риска рецидива играет ключевую роль в послеоперационном лечении. Исходные доказательства для профилактики препаратами анти-ФНОа у пациентов со средним и высоким рисками заболевания ограничены, однако перспективны. К группе среднего риска относятся пациенты с длительностью заболевания менее 10 лет, однократным хирургическим вмешательством, протяженной стриктурой или протяженным воспалением. К пациентам с высоким риском послеоперационного рецидива относятся те, которые имеют пенетрирующую форму заболевания, более двух оперативных вмешательств, курильщики [4]. Первоначальные результаты свидетельствуют о том, что инфликсимаб значительно превосходит плацебо в отношении предотвращения эндоскопического [9,1% vs 84,6%], клинического и гистологического послеоперационного рецидива БК [12]. Адалimumаб также, по-видимому, очень эффективен в данной ситуации, хотя подтверждающие данные вытекают из ограниченных исследований для его использования как часть лечебной тактики [13,14]. Анти-ФНОа препараты, несомненно, изменили многие парадигмы в лечении БК, но их возможное превосходство над тиапуринами в профилактике послеоперационных рецидивов не было напрямую протестировано [15].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования стало сравнение иммуносупрессивной и биологической терапии в качестве послеоперационной противорецидивной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено пилотное ретроспективное исследование, в которое был включен 91 пациент с БК, опе-

рированный в условиях ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2010 по 2017 гг.

Из исследования исключены пациенты, у которых в исходе хирургического лечения оставались признаки активности воспаления в оставшихся отделах кишечника.

После хирургического вмешательства пациенты были рандомизированы на 3 группы. В первой группе противорецидивная терапия в дальнейшем проводилась азатиоприном в дозе 2 мг/кг массы тела, во второй – адалimumабом в стандартном режиме дозирования: индукционный курс – 160 мг-80 мг-40 мг через 2 недели и далее поддерживающая терапия каждые 2 недели в дозе 40 мг подкожно. В третьей группе пациенты получали комбинированную терапию азатиоприном и адалimumабом в указанных дозировках.

Клиническая, эндоскопическая и лабораторная оценка активности заболевания проводилась через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства. Клинико-лабораторная оценка производилась на основании критериев Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России (Табл. 1).

Эндоскопическая активность определялась по простой эндоскопической шкале SES-CD (Табл. 2).

Для оценки активности воспаления использовались данные, приведенные в таблице 3.

Активность воспалительного процесса по SES-CD оценивается следующим образом: 0-2 балла – ремиссия; минимальная активность – 3-6 баллов; умеренная активность 7-15 баллов; высокая активность >16 баллов.

При выявлении умеренной активности заболевания при наличии эндоскопического индекса более 7 пациентам назначалась оптимизация терапии или смена биологического препарата.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ StatSoft Statistica 10. Для проверки на нормальность распределения использовался тест Шапиро-Уилка. Для непараметрических данных при сравнении групп использовался критерий Пирсона. Для оценки множественной корреляции применялся точный критерий Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил 30,6 лет. Средняя продолжительность течения заболевания до момента операции – 4,7 лет. Мужчин в настоящем исследовании было в 2 раза больше, чем женщин (м:ж = 56:35 = 62%:38%).

По протяженности поражения более чем у поло-

Таблица 1. Тяжесть атаки по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [3].

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	Менее 4	4-6	7 и более
Боль в животе	Отсутствует или незначительная	Умеренная	Сильная
Лихорадка	Отсутствует	<38 °С	>38 °С
Тахикардия	Отсутствует	<90 уд./мин	>90 уд./мин
Снижение массы тела	Отсутствует	<5%	5% и более
Гемоглобин	>100 г/л	90-100 г/л	<90 г/л
СОЭ	Норма	<30 мм/ч	>30 мм/ч
Лейкоцитоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изменением формулы
СРБ	Норма	<10 г/л	>10 г/л
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения (любые)	Нет	Есть	Есть

Таблица 2. Простая эндоскопическая шкала болезни Крона (SES-CD) [16].

Критерии	0	1	2	3
Размер язв (см)	–	Афты (0,1-0,5)	язвы (0,5-2,0)	Большие язвы
Протяженность язвенных поражений	–	<10%	10-30%	>30%
Воспаление	Невоспаленные сегменты	<50%	50-75%	>75%
Стенозирование	Нет	Единичное, проходимо	Множественное, проходимо	Нет проходимости

Таблица 3. Оценка простой эндоскопической шкалы болезни Крона

	Подвздошная кишка	Восходящая ободочная	Поперечная ободочная	Нисходящая ободочная	Прямая кишка	Итого
Размер язв	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
Протяженность язвенных поражений	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
Воспаление	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
Стенозирование	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	+
						=Σ

$n$  – сумма всех пораженных сегментов SES-CD =  $\Sigma - 1,4 \times n$

Таблица 3. Клинико-демографические параметры исследуемой выборки пациентов

Параметр		Значение
Возраст		30,6 лет
Длительность течения заболевания		4,7 лет
Пол	Мужчины	56 (62%)
	Женщины	35 (38%)
Протяженность поражения	Терминальный илеит	31 (34%)
	Илеоколит	55 (60%)
	Колит	5 (6%)
Перианальные поражения		32 (35%)

вины больных установлен илеоколит (60%,  $n=55$ ), у трети пациентов – терминальный илеит (34%,  $n=31$ ), у остальных пациентов – колит (6%,  $n=5$ ). Перианальные поражения выявлялись у трети пациентов (35%,  $n=32$ ). (Табл. 3).

Илеоцекальная резекция (ИЦР) была выполнена 33% пациентов ( $n=30$ ), комбинированная ИЦР –

40% пациентов ( $n=36$ ), другие виды резекций – 27% пациентов ( $n=24$ ).

До хирургического вмешательства 20 (22%) пациентов базисную терапию не получали, 21 (23%) пациент получал терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), из них 6 (7%) пациентов – в комбинации с глюкокортикостероидами



Таблица 4. Консервативная терапия и хирургическое лечение у исследуемых больных

Параметр	Значение	
Препараты базисной терапии	5-АСК [+ГКС]	21 (23%) [6 (7%)]
	Азатиоприн [+ анти-ФНО]	36 (40%) [3 (3%)]
	Анти-ФНО	7 (8%)
	ГКС	4 (4%)
	Метронидазол	1 (1%)
	ГКС+метронидазол	2 (2%)
	Терапию не получали	20 (22%)
Вид хирургического вмешательства	ИЦР	30 (33%)
	Комбинированная ИЦР	36 (40%)
	Другие виды резекций	24 (27%)

(ГКС). Терапию азатиоприном получали 36 (40%) пациентов, из них в комбинации с анти-ФНО препаратами – 3 (3%) пациента. Монотерапию анти-ФНО препаратами получали 7 (8%) пациентов. Монотерапию ГКС получали 4 (4%) пациента, метронидазолом – 1 (1%) пациент, комбинацию ГКС с метронидазолом – 2 (2%) пациента (Табл. 4). 1 пациент от дальнейшего участия в исследовании отказался. Из оставшихся 90 пациентов в первую группу вошло 52 (57%) пациента, во вторую – 15 (17%) пациентов, в третью – 23 (26%) пациента. Все три группы пациентов были оценены на наличие отличий по ряду параметров: полу, возрасту пациентов, длительности течения заболевания, протяженности поражения, наличию перианальных проявлений БК, характеру хирургического вмешательства, проводимой ранее терапии. Ни по одному из параметров статистически значимых отличий в группах не выявлено.

Через 3 месяца было проведено контрольное обследование 83 пациентам, 7 пациентов на обследование не явились, в связи с чем были исключены из дальнейшего анализа. Из 83 пациентов во всех трех группах рецидив БК выявлен только у 1 пациента из группы комбинированной терапии (1/20, 5%). Через 6 месяцев терапии контрольное обследование прошли 82 пациента, из которых рецидивы

были выявлены у 1 пациента, получавшего азатиоприн, (1/52, 2%), и 2 пациентов, получавших комбинированную терапию (2/19, 9%). Через 12 месяцев контрольное обследование было выполнено 74 пациентам, из которых у 13 были выявлены рецидивы БК: у 9 пациентов, получавших азатиоприн, (9/47, 19%), 2 пациентов, получавших адалимумаб, (2/10, 13%), и 2 пациентов, получавших комбинированную терапию (2/17, 9%). Всего в течение года противорецидивной терапии азатиоприном, адалимумабом или их комбинацией, рецидивы возникли у 17 пациентов (17/83, 20%). Статистически значимых отличий между группами ни на одном из этапов оценки получено не было. Результаты представлены на рисунке 1.

При пересчете на всю выборку статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) получены через 12 месяцев терапии (Рис. 2): в группе пациентов, получавших азатиоприн, частота рецидивов была выше, чем в двух других группах. Однако, учитывая, что группы пациентов заметно отличались по числу пациентов, интерпретировать эти данные сложно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в проведенном исследовании данные



Рисунок 1. Частота рецидивов БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии по группам



Рисунок 2. Частота рецидивов БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии в общей выборке пациентов

позволяют сделать вывод о том, что частота обострений БК на фоне послеоперационной противорецидивной терапии не зависит от конкретного препарата, а также от демографических и анамнестических параметров. Она не зависит и от успеха проводимой ранее терапии в случае отсутствия признаков воспаления в кишечнике по итогам хирургического лечения. Так как хирургическое лечение не избавляет от данного заболевания, всем больным после резекции кишки по поводу БК необходимо назначение противорецидивной терапии. В исследовании POCER было показано, что мониторингирование больных в послеоперационном периоде с помощью эндоскопии и лабораторного маркера кальпротектина позволяет своевременно оценить эффективность противорецидивного лечения и при необходимости оптимизировать его [14]. Поэтому, несмотря на то что у пациентов с БК применение адалимумаба в сочетании с азатиоприном кажется более эффективным вариантом лечения, назначение такой терапии, преимущественно, после выполнения ИЦР и отсутствии признаков активного воспаления, не оправдано и может быть скорректировано при адекватном контроле. Для более объективного анализа послеоперационной противорецидивной терапии необходимо проведение дальнейшего исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Варданян, А.В. Илеостомия и ее эффективность при осложненных формах болезни Крона толстой кишки / А.В.Варданян, Ю.А.Шельгин, В.Н.Кашников и соавт. // Вестник Северо-Западного гос.мед. университета им.И.И.Мечникова. – 2012. – т. 4. – № 3. – с. 19-23.
2. Воробьев, Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника/Г.И.Воробьев, И.Л.Халиф // М.: Миклош, 2008. – с. 309.
3. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. / В.Т.Ивашкин, Ю.А.Шельгин, И.Л.Халиф и соавт. // Колопроктология. – 2013. – № 3 (45) (приложение). – с. 22-34.
4. Халиф, И.Л. Противорецидивная терапия болезни Крона в послеоперационном периоде (обзор литературы). / И.Л.Халиф, А.В.Варданян, М.В.Шапина и соавт. // Колопроктология. – 2017. – № 3 (61). – с. 63.
5. Dignass, A. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. // A.Dignass, G.Van Assche, J.O. Lindsay et al. // J. Crohns Colitis. – 2010. – 4. – p. 28-62.
6. Cosnes, J. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. / J.Cosnes, I.Nion-Larmurier, L.Beaugerie et al. // Gut. – 2005. – № 54. – p. 237-241.
7. Chatu, S. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. // S.Chatu, V.Subramanian, S.Saxena et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2014. – 109. – № 34. – p. 35.
8. Bernell, O. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. / O.Bernell, A.Lapidus, G.Hellers. // Ann. Surg. – 2000. – № 231. – p. 38-45.
9. Pascua, M. Meta-analysis: factors predicting postoperative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. / M.Pascua, C.Su, J.D.Lewis et al. // Aliment Pharmacol. Ther. – 2008. – № 28. – p. 545-56.
10. Freeman, H.J. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. / H.J.Freeman. // World J. Gastroenterol. – 2014. – № 20. – p. 31-36.
11. Peyrin-Biroulet, L. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. / L.Peyrin-Biroulet, P.Deltenre, S.Ardizzone et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – № 104. – p. 2089-2096.
12. Jones, G.R. Systematic review: the use of thiopurines or anti-TNF in post-operative Crohn's disease maintenance—progress and prospects / G.R.Jones, N.A.Kennedy, C.W.Lees et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2014. – № 39. – p. 1253-1265.
13. Savarino, E. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled trial. // E.Savarino, G.Bodini, P.Dulbecco et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – № 108. – p. 1731-1742.
14. De Cruz, P. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients—a POCER study analysis. // P.De Cruz, M.A.Kamm, A.L.Hamilton et al. // Aliment Pharmacol. Ther. – 2015. – № 42. – p. 867-879.
15. López-Sanromán, A. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial // A.López-Sanromán, A.Isabel Vera-Mendoza, A.Eugeni Domènech et al. // Journal of Crohn's and Colitis. – 2017. – p. 1293-1301.
16. Daperno, M. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's Disease: the SES-CD. / M.Daperno, G.D'Haens, G.Van Assche // Gastrointest. Endosc. – 2004. – № 60. – p. 505-512.

# ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА РОСТ БИОПЛЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ

Сухина М.А.<sup>1</sup>, Калашникова И.А.<sup>1</sup>, Кашников В.Н.<sup>1</sup>,  
Веселов А.В.<sup>1</sup>, Михалевская В.И.<sup>1</sup>, Пиядина А.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва  
(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

<sup>2</sup> ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова, г. Москва  
(директор – академик РАН, профессор В.В.Зверев)

*ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.* Изучение влияния активных внеклеточных веществ лактобацилл и противомикробных агентов на процессы ингибирования и разрушения биопленок, образуемых клиническими штаммами микроорганизмов.

*МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.* Изучение влияния различных агентов на формирование и рост биопленки проводилось на резистентных клинических штаммах микроорганизмов, полученных от пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями после оперативных вмешательств. В качестве ингибирующих факторов были использованы раствор для обработки ран, кожный антисептик, фильтраты 19 клинических штаммов лактобацилл и штамм *Lactobacillus plantarum* из пробиотика «Лактобактерин сухой» (ФГУП «НПО «Микроген», Нижний Новгород; серия 46/06-1209) в качестве эталонного штамма-продуцента бактериоцинов.

Биопленки на стеклянных носителях инкубировали при 37°C 48 часов и визуализировали с использованием микроскопа, обеспечивая увеличение  $\times 960$ .

*РЕЗУЛЬТАТЫ.* Все выбранные факторы обладают хорошей ингибирующей способностью и по силе воздействия находятся приблизительно на одном уровне. Кожный антисептик и жидкость для промывания ран обладают лишь ингибирующим действием на процесс формирования биопленок, в то время как на планктонную форму клеток данные препараты оказывают бактерицидное действие. Фильтрат лактобактерий ингибировал образование биопленок у изученных штаммов бактерий и был способен разрушать уже сформированные 24-х часовые бактериальные пленки.

*ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Использование бактериоцинов лактобактерий может открыть дополнительные возможности для борьбы с инфекцией, ассоциированной с микроорганизмами, организованными в биопленки.

**[Ключевые слова: биопленки, антибактериальные препараты, бактериоцины, *Lactobacillus*]**

## EFFECT OF ANTIMICROBIAL AGENTS ON THE BIOFILM GROWTH OF CLINICAL ISOLATES

Sukhina M.A.<sup>1</sup>, Kalashnikova I.A.<sup>1</sup>, Kashnikov V.N.<sup>1</sup>, Veselov A.V.<sup>1</sup>, Mikhalevskaya V.I.<sup>1</sup>, Piyadina A.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccine and Serum, Moscow, Russia

*OBJECTIVE.* To study the effect of active extracellular substances of lactobacilli and antimicrobial agents on the inhibition and destruction of the biofilms formed clinically relevant microorganism strains.

*MATERIALS AND METHODS.* The study of the impact of different agents on the biofilm formation and growth was carried out on resistant clinical strains of microorganisms obtained from patients with post-surgical infectious inflammatory complications. We used wound dressing solution, cutaneous antiseptic, filtrates of 19 clinical strains of lactobacilli and a strain of *Lactobacillus plantarum* from the probiotic «Lactobacterin dry» (Microgen, Nizhny Novgorod, series 46 / 06-1209) as a reference strain-producer of bacteriocins for biofilm inhibition. Biofilms were incubated for 48 hours on glass carriers at 37°C and visualized with a light microscope at 960x magnifying.

*RESULTS.* All substances possess a good inhibitory potential and have approximately same level of effect. The skin antiseptic and wound washing fluid have only an inhibiting effect on the biofilm formation process, while the having a bactericidal effect on planktonic form of the cells. The lactobacilli filtrate inhibited the biofilm formation and was also able to destroy preformed 24-hour bacterial films.

*CONCLUSION.* The use of lactobacilli bacteriocins can reveal additional opportunities for combating the infection associated with biofilm-forming microorganisms.

**[Keywords: biofilms, antimicrobial preparations, bacteriocins, *Lactobacillus*]**

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

## ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия активно изучаются процессы образования микроорганизмами биопленки. Исследования направлены на поиск путей ингибирования и предотвращения роста биопленочных

культур бактерий. Несмотря на то, что около 99% всех бактерий существует именно в форме биопленок, визуализация и изучение их структуры и процессов, происходящих в биопленках, стали возможными только с появлением средств визуализации, особенно сканирующей электронной и

конфокальной микроскопии. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Атланта, США), до 80% бактериальных инфекций, поражающих людей в западных странах вызваны полимикробными биопленками. Бактериальная пленка состоит из клеточного компонента – одной или нескольких культур бактерий – и внеклеточного матрикса, представляющего из себя сложную биохимическую структуру из полисахаридов, гликопептидов, нуклеиновых кислот и липидов [13,14]. Внеклеточный матрикс, объединяя микробные клетки в единую систему, выполняет структурообразующую функцию. На слизистых оболочках открытых полостей (рот, кишечник, влагалище) матрикс помимо матричных биополимеров, синтезируемых бактериями и структур матрикса, захваченных микроорганизмами из окружающей среды, дополняется производными разрушенных эпителиоцитов, биополимерами естественных секретов, а при патологии – компонентами воспалительного экссудата [3]. Для образования биопленки бактериям не требуется никаких специальных условий, достаточно лишь наличие границы сред обитания бактерий и относительно твердой поверхности неорганического или органического происхождения. Основные преимущества биопленок, в частности, адгезию, защиту и формирование структуры, обеспечивает полисахаридный компонент матрицы. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что формирование биопленки запрограммировано и регулируется через синтез компонентов внеклеточного матрикса бактериями биопленки [14]. В процессе формирования биопленок участвует регуляция экспрессии генов в сообществах микроорганизмов – Quorum Sensing (QS) [5]. Этот тип регуляции экспрессии генов бактерий включает в себя низкомолекулярные сигнальные молекулы-аутоиндукторы и регуляторные рецепторные белки, и зависит от плотности бактерий в популяции. QS-системы функционируют как глобальные факторы регуляции экспрессии генов бактерий и играют ключевую роль в большинстве процессов, происходящих в бактериальной клетке. Организация бактерий в сообщества наделяет их новыми патогенными свойствами. В исследованиях Flemming H. с соавторами была показана положительная корреляция способности бактерий к образованию биопленки со степенью их вирулентности [9]. Дальнейшее изучение свойств бактерий, организованных в биопленки, продемонстрировало большую устойчивость бактериальных клеток к неблагоприятным факторам внешней среды, воздействию иммунной системы и антибактериальных препаратов. В экспериментах была продемонстрирована выживаемость бактерий, орга-

низованных в биопленки, при воздействии на них антибактериальных препаратов в концентрациях, значительно превышающих стандартные терапевтические дозировки [11,15].

Бактериальные биопленки покрывают слизистые организма человека. Наиболее разнообразная по своему составу и мощная биопленка покрывает слизистую кишечника. В кишечном биотопе гомеостаз поддерживается регуляторными механизмами автохтонной микробиоты. Одним из основных механизмов колонизационной резистентности кишечного микробиоценоза являются бактериоцины – вещества антибактериальной природы, продуцируемые лактобациллами. Учитывая рост антибактериальной резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, бактериоцины могут стать перспективными аналогами антибиотиков. Boehm A. с соавторами, используя в качестве моделей штаммы *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, показали, что антибиотики в минимальных концентрациях могут действовать как стрессовые сигналы и вызывать в ответ на их действие формирование биопленок [6]. В дальнейших исследованиях было установлено, что такой эффект, в первую очередь, связан с изменением уровня c-di-GMP, вторичного мессенджера, который связан с фосфодиэстеразой мембраны [10]. Другими исследователями был описан парадоксальный факт усиления биопленкообразования бактериями *Staphylococcus caritis* при воздействии максимальных терапевтических концентраций оксациллина [12]. Планктонные культуры бактерий демонстрируют меньшую антибактериальную резистентность, по сравнению с пленочными культурами. Это объясняется непосредственным контактом антибактериального вещества и бактериальной клетки, в то время как в пленочной культуре такому взаимодействию препятствует матрикс биопленки [11]. Заключение в матрикс биопленки микроорганизмы обладают высокой резистентностью к действию антибактериальных препаратов и антисептиков. Механизмы антибактериальной резистентности, связанные с особенностями компонентов матрикса, повышают способность бактерий к мутациям [4]. Множественная резистентность связана с низкой метаболической активностью и существованием в биопленках персистирующих форм бактерий, число которых может достигать до 10%. Персистирующие бактерии образуются вследствие обратимого блока трансляции и синтеза белков, возникающего при стрессовой ситуации. При благоприятных условиях сохраняется возможность реверсии персистеров в нормальные клетки [1]. Механизм резистентности к антибактериальным препаратам в этом



случае, объясняется тем, что действие антибиотиков, в основном, направлено на угнетение биохимических процессов метаболически активных бактерий [8]. Ещё один механизм множественной лекарственной устойчивости может быть связан с тем, что внутри полимикробной биоплёнки могут присутствовать популяции бактерий с разными защитными свойствами, дополняющими друг друга. Например, часть бактерий биопленки может синтезировать высокие концентрации  $\beta$ -лактамаз, тем самым обеспечивая защиту остальных бактерий [7,15].

Несмотря на большой интерес ученых к проблеме существования бактерий в биопленках по-прежнему точные механизмы регуляции биопленкообразования остаются малоизученными и требуют дальнейших исследований. Таким образом, новые представления о бактериях, организованных в биопленки, создают потребность в применении новых подходов к диагностике и лечению инфекций, предшествовать которому должны исследования механизмов антибиотикорезистентности бактерий, организованных в биопленки. Способность бактерий образовывать биопленки на различных поверхностях (дренажах, катетерах, имплантах, линзах, протезах, искусственных клапанах сердца и т.д.) является большой проблемой в клинической медицине и обуславливает необходимость поиска путей ингибирования формирования и/или разрушения биопленок.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования явилось изучение влияния активных внеклеточных веществ лактобацилл и противомикробных агентов на процессы ингибирования и разрушения биопленок, образуемых клиническими штаммами микроорганизмов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение влияния различных агентов на формирование и рост биопленки проводилось на клинических штаммах микроорганизмов *Escherichia coli* 317, *Klebsiella pneumoniae* 458, *Pseudomonas aeruginosa* 1000, *Acinetobacter baumannii* 480, изолированных из биоматериала пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями после оперативных вмешательств. Эти штаммы характеризовались высоким уровнем резистентности к антибактериальным препаратам (более чем к 10 антибиотикам), входят в число ведущих микрофлоры, изолируемой от пациентов с гнойно-вос-

палительными процессами и обладают высоким уровнем биопленкообразования.

В качестве ингибирующих факторов были использованы:

- 1) Раствор для обработки ран, представляющий собой двухкомпонентный раствор, состоящий из 0,1% полиаминопропила бигуанида (полигесанид), 0,1% ундециленового амидопропил-бетаина (сурфактанта) и очищенной воды, который используется в клинической медицине для очищения, увлажнения и деконтаминации ран, растворения биопленок с защитой раневой поверхности от повреждения. Благодаря наличию сурфактанта раствор хорошо смачивает поверхность. Гидрофобные радикалы этого компонента поглощают нерастворимые в воде вещества, что позволяет разрушать и растворять биопленки и достигать хорошего ирригационного эффекта даже при глубоких полостных ранах. Входящий в состав раствора 0,1% полиаминопропил бигуанид является антибактериальным компонентом с хорошей раневой переносимостью.
  - 2) Кожный антисептик, состоящий из n-пропанола, изопропанола, алкилдиметилбензиламмония хлорида (ЧАС) и функциональных добавок для ухода за кожей рук. Такой состав обеспечивает бактерицидную, туберкулоцидную, вирулицидную и фунгицидную активность кожного антисептика и используется для дезинфекции рук, обработки операционного поля.
  - 3) Фильтрат 19 клинических штаммов лактобацилл 48 часовой культуры, содержащий бактериоцины.
  - 4) Штамм *Lactobacillus plantarum*, выделенный из коммерческого препарата пробиотика «Лактобактерин сухой» (ФГУП «НПО «Микроген», Нижний Новгород; серия 46/06-1209), был использован в качестве эталонного штамма-продуцента бактериоцинов [2].
- Изучение влияния этих веществ на процесс формирования биопленок проводили на 24 часовой культуре. Биопленки выращивались на границе сред стекло/голодный бульон плотность посевной дозы составляла 1,0 McF. На стерильное покровное стекло наносили бактериальную взвесь плотностью 1,0 McF и объемом 1 мл. Затем смешивали её с 1 мл каждого из 3-х выбранных факторов и инкубировали в условиях инкубатора при температуре 37°C 48 часов. После инкубации и серии промывок, стекла фиксировали 96% этиловым спиртом и окрашивали 1%-м раствором альцианового синего pH-2,0, позволяющим выявлять кислые мукополисахариды в тканевых образцах. Визуализация биопленок на стеклянных носителях осуществлялась светооптически с использованием микроскопа, обеспечивающего увеличение  $\times 960$ .

Процесс разрушения биопленок изучался на 24 часовой пленочной культуре клинических изолятов микроорганизмов: *Escherichia coli* 317, *Klebsiella pneumoniae* 458, *Pseudomonas aeruginosa* 1000, *Acinetobacter baumannii* 480. На сформированную 24 часовую пленочную культуру наносили 1 мл тестируемого вещества, предварительно промыв стекло в дистиллированной воде. Затем биопленки инкубировали в термостате при температуре 37°C 48 часов и визуализировали светооптически с использованием микроскопа, обеспечивающего увеличение  $\times 960$ .

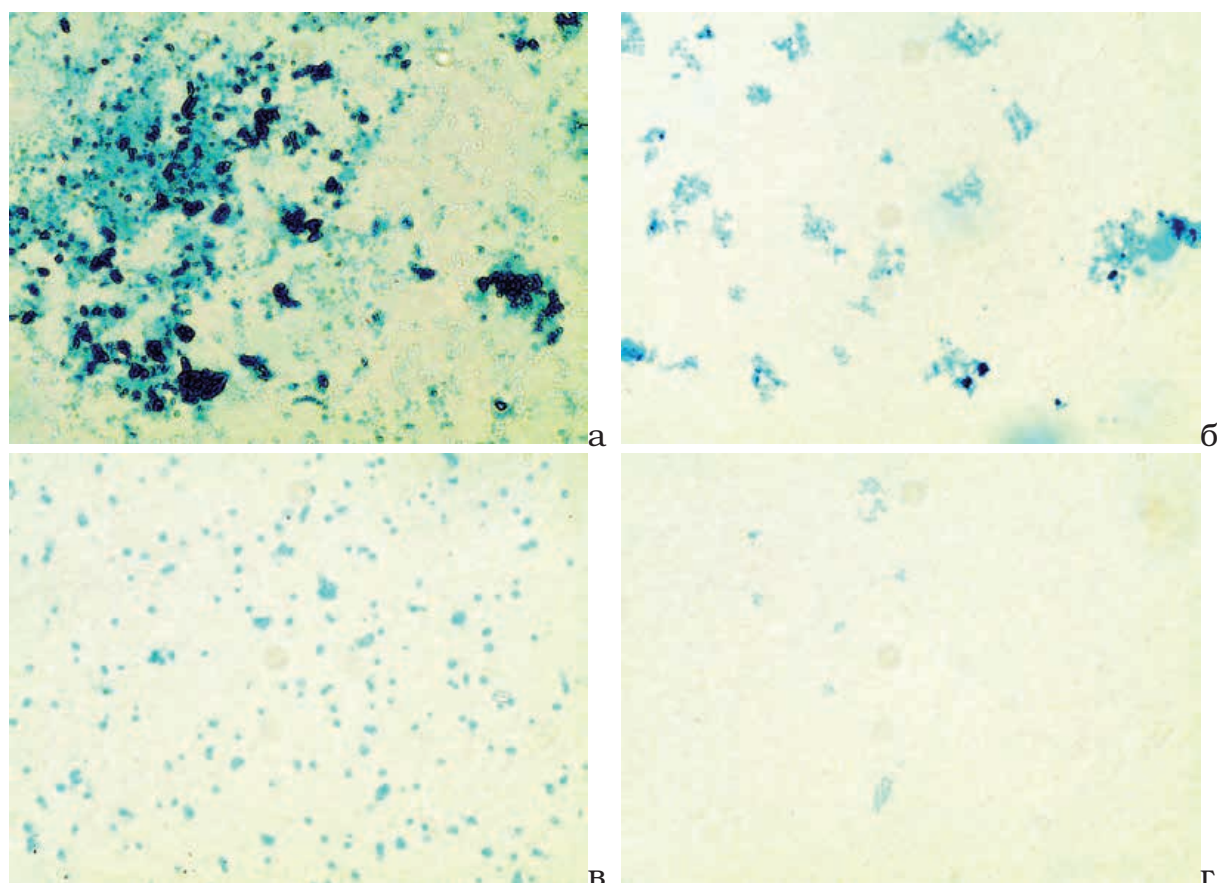
Для группового сравнения использовали тест Крускала – Воллиса. Данные обрабатывались с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc.). Достоверными считали различия при уровне  $p < 0,05$ , уровень «р» в интервале  $0,05 < p < 0,1$  рассматривали как тенденцию к различию.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для удобства оценки способности бактерий формировать биопленки нами были использованы следующие критерии оценки, основанные на условном разделении сформированных биопленок по площади и плотности покрытия бактериальной биопленкой поверхности покровного стекла 24 × 24 мм: I степень – отдельные участки биоплёнки небольших размеров, обнаруживающиеся не менее, чем в 3-х полях зрения, не формирующие сплошного слоя плёнки;

II степень – отдельные интенсивно окрашивающиеся, не формирующие сплошного слоя фрагменты биоплёнки, часто связанные между собой, обнаруживающиеся в каждом из полей зрения;

III степень – крупные интенсивно окрашенные, связанные между собой фрагменты биоплёнки, размеры участков сформировавшейся биопленки сопоставимы с размерами дефектов;



**Рисунок 1.** Ингибирование формирования биоплёнок полирезистентного штамма *A.baumannii* 480 противомикробными препаратами: раствором для обработки ран, кожным антисептиком и фильтратом лактобактерий (окраска альциановым синим, ув. 960 $\times$ ): а) контроль – 24 часовая биопленка, образованная полирезистентным штаммом *A.baumannii* 480; б) ингибирование роста биопленки *A.baumannii* 480 кожным антисептиком; в) ингибирование роста биопленки *A.baumannii* 480 раствором для промывания ран; г) ингибирование роста биопленки *A.baumannii* 480 фильтратом лактобацилл

Таблица 1. Степень ингибирования формирования биопленок клинически значимых микроорганизмов различными антимикробными агентами

Ингибирующий фактор		Степень формирования биопленки			
Номер штамма	Вид микроорганизма	<i>E.coli</i> 317	<i>K.pneumoniae</i> 458	<i>P.aeruginosa</i> 1000	<i>A.baumannii</i> 480
контроль	<i>Lactobacillus plantarum</i>	2	3	2	2
101	<i>L.paracasei</i>	1	1	<1	2
214	<i>L.rhamnosus</i>	2	1	<1	1
245	<i>L.paracasei</i>	1	1	1	1
244/2	<i>L.plantarum</i>	<1	<1	1	1
243	<i>L.paracasei</i>	<1	1	1	<1
241/2	<i>L.rhamnosus</i>	1	1	1	2
239/1	<i>L.rhamnosus</i>	1	1	1	1
215	<i>L.zaeae</i>	<1	1	<1	1
215	<i>L.paracasei</i>	1	2	1	1
547	<i>L.fermentum</i>	1	1	1	1
400	<i>L.rhamnosus</i>	1	1	1	1
509	<i>L.rhamnosus</i>	1	1	2	1
340/1	<i>L.paracasei</i>	1	1	2	<1
349	<i>L.fermentum</i>	<1	1	1	1
340/2	<i>L.brevis</i>	2	1	1	1
341/2	<i>L.gasseri</i>	1	1	1	1
445	<i>L.paracasei</i>	1	1	1	1
416/1	<i>L.paracasei</i>	1	1	1	1
58	<i>L.fermentum</i>	<1	1	<1	1
<b>Кожный антисептик</b>		1	1	<1	<1
<b>Раствор для обработки ран</b>		<1	1	<1	1

IV степень – слой биопленки, покрывающий всю поверхность покровного стекла, без дефектов или с единичными дефектами, не превышающими 1 мм. Все исследованные культуры образовывали биопленки через 24 часа инкубации, соответствующие III и IV степени.

Для изучения ингибирующего воздействия на процесс формирования биопленки у штаммов *Escherichia coli* 317, *Klebsiella pneumoniae* 458, *Pseudomonas aeruginosa* 1000, *Acinetobacter baumannii* 480 использовали противомикробные препараты раствор для обработки ран, состоящий из 0,1% полиаминопропила бигуанида (полигесанид), 0,1% ундециленового амидопропил-бетаина (сурфактанта) и очищенной воды, кожный антисептик и антагонистически активные вещества, находящиеся в фильтрате 48 бульонной культуры 19-ти различных штаммов лактобацилл. Полученные данные приведены в таблице 1. После совместной инкубации с тестируемыми агентами способность бактерий образовывать биопленку достоверно снижалась ( $p < 0,05$ ) и в большинстве случаев (95%) тестируемые микроорганизмы образовывали через 24 часа инкубации отдельные участки биопленки небольших размеров, которые обнаруживались более чем в 3-х полях зрения и не формировали сплошной слой пленки, что соответствовало I стадии биофильмогенеза (Рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют о способности тестируемых веществ ингибировать формирование биопленки у клинических штаммов микроорганизмов, изолированных от пациентов с гнойно-воспалительными процессами. По силе воздействия на процесс биофильмогенеза раствора для обработки ран и кожного антисептика нами не были выявлены статистические различия. В тоже время эти препараты оказывали бактерицидное действие на планктонную культуру тестируемых штаммов микроорганизмов. Уровень активности штамма *Lactobacillus plantarum*, выделенного из коммерческого препарата пробиотика «Лактобактерин сухой» (ФГУП «НПО «Микроген», Нижний Новгород; серия 46/06-1209), был в два раза слабее, в сравнении со штаммами лактобактерий, изолированными из толстокишечного биотопа пациентов (Табл. 1).

Помимо предотвращения формирования биопленки важно найти способ разрушить уже сформированные пленки микроорганизмов. Эффект разрушения уже сформированной клиническими штаммами *Escherichia coli* 317, *Klebsiella pneumoniae* 458, *Pseudomonas aeruginosa* 1000, *Acinetobacter baumannii* 480 биопленки был оценен при воздействии на них теми же веществами, которые были использованы нами при ингибировании биопленкообразования.

Таблица 2. Степень разрушения биопленок клинически значимых микроорганизмов различными анти-микробными агентами

Ингибирующий фактор		Степень формирования биопленки			
Номер штамма	Вид штамма	<i>E. coli</i> 317	<i>K. pneumoniae</i> 458	<i>P. aeruginosa</i> 1000	<i>A.baumannii</i> 480
контроль	<i>L. plantarum</i>	1	1	1	2
101	<i>L.paracasei</i>	1	2	1	1
214	<i>L.rhamnosus</i>	1	2	1	1
245	<i>L.paracasei</i>	1	1	1	1
244/2	<i>L.plantarum</i>	1	1	1	1
243	<i>L.paracasei</i>	1	1	1	1
241/2	<i>L.rhamnosus</i>	1	1	1	2
239/1	<i>L.rhamnosus</i>	1	1	1	1
215	<i>L.zeae</i>	1	1	1	1
215	<i>L.paracasei</i>	2	1	1	1
547	<i>L.fermentum</i>	1	1	1	1
400	<i>L.rhamnosus</i>	1	2	1	1
509	<i>L.rhamnosus</i>	1	1	1	1
340/1	<i>L.paracasei</i>	1	1	1	1
349	<i>L.fermentum</i>	1	2	1	1
340/2	<i>L.brevis</i>	1	1	1	1
341/2	<i>L.gasseri</i>	1	1	1	1
415	<i>L.paracasei</i>	1	1	1	1
416/1	<i>L.paracasei</i>	1	1	1	1
Кожный антисептик		1	3	1	1
Раствор для обработки ран		1	1	1	1

При воздействии на уже сформированные 24-х часовые биопленочные культуры и инкубировании их в течении 24-х часов, наблюдались процессы разрушения бактериальной пленки (Табл. 2).

Антибактериальный эффект фильтрата лактобактерий, кожного антисептика и раствора для обработки ран был несколько ниже в сравнении с процессом ингибирования формирования бактериальной биопленки. Тем не менее, разрушительное действие на биопленки испытуемые вещества оказывали в 90% случаев. Воздействие кожного антисептика, раствора для обработки ран и фильтратов лактобактерий характеризовалось деградацией биопленки с 3-4 степени до 1 и редко до 2-й и 3-й

степени биопленкообразования. Но следует отметить, что биопленки, образованные клиническим штаммом *K.pneumoniae* 458, были устойчивы к действию на них кожного антисептика, состоящего из п-пропанола, изопропанола, алкилдиметилбензиламмония хлорида (ЧАС). Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости дополнительной обработки рук медицинского персонала для предотвращения передачи полирезистентных штаммов бактерий, организованных в биопленочные сообщества. Фильтраты лактобактерий и раствор для обработки ран в большинстве случаев разрушали биопленку, сформированную полирезистентным штаммом *K. pneumoniae* 458 (Рис. 2).

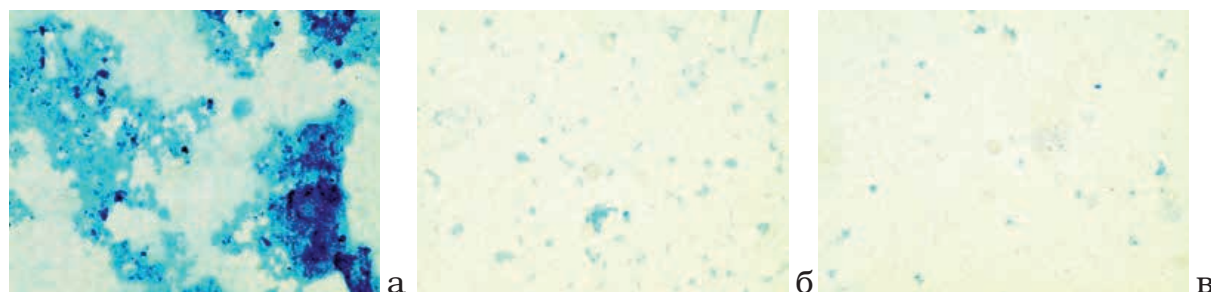


Рисунок 2. Разрушение 24 часовой биопленки полирезистентного штамма *K. pneumoniae* 458 фильтратом лактобактерий и раствором для обработки ран (окраска альциановым синим, ув. 960х): а) 24 часовая биопленка, образованная полирезистентным штаммом *K. pneumoniae* 458; б) 24 часовая биопленка, образованная полирезистентным штаммом *K. pneumoniae* 458 после воздействия на нее раствором для обработки ран в) 24 часовая биопленка, образованная полирезистентным штаммом *K. pneumoniae* 458 после воздействия на нее фильтрата лактобацилл



Все выбранные факторы обладают хорошей ингибирующей способностью и по силе воздействия находятся приблизительно на одном уровне. Разница в результатах при добавлении антибактериального агента в момент образования пленки или же спустя 24 часа её роста является несущественной. Кожный антисептик, состоящий из *n*-пропанола, изопропанола, алкилдиметилбензиламмония хлорида (ЧАС) и функциональных добавок для ухода за кожей рук, и жидкость для промывания ран, в состав которой входит 0,1% полиаминопропил бигуанид (полигесанид), 0,1% ундециленовый амидопропил-бетаин (сурфактант) и очищенная вода, обладают лишь ингибирующим действием на процесс формирования биопленок, в то время как на планктонную форму клеток данные препараты оказывают бактерицидный эффект. Фильтрат лактобактерий ингибировал образование биопленок у изученных штаммов бактерий и был способен разрушать уже сформированные 24-х часовые бактериальные пленки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось еще раз отметить, что биопленка является сложной трехмерной биологической структурой, способствующей успешному противостоянию внешним факторам агрессии. В практическом здравоохранении высокая выживаемость биопленочных бактерий ведет не только к более частым рецидивам заболеваний, хронизации инфекционного процесса, но и к распространению внутрибольничной инфекции. Вследствие этого возникает потребность в применении новых подходов к микробиологическому исследованию, которое должно быть основано не только на определении резистентности изолированных микроорганизмов в планктонной форме к антибактериальным препаратам, но и в оценке их активности для ингибирования и/или разрушения биопленок бактерий. Использование бактериоцинов лактобактерий может открыть дополнительные возможности для борьбы с инфекцией, ассоциированной с микроорганизмами, организованными в биопленки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Плакунов, В.К. Персистенция и адаптивный мутагенез в биопленках / Е.А.Стрелкова, М.В.Журина // Микробиология. – 2010. – т. 79. – № 4. – с. 447-458.
2. Сухина, М.А. Антагонистическая активность лактобацилл толстой кишки / М.А.Сухина и соавт. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 1. – с. 41-49.
3. Чеботарь, И.В. Матрикс микробных биопленок / А.Н.Маянский, Н.А.Маянский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – т. 18. – № 1. – с. 9-19.
4. Allison, D.G. The biofilm matrix / D.G.Allison // Biofouling. – 2003. – v. 19. – № 2. – p. 139-150.
5. Bassler, B.L. Bacterially speaking / B.L.Bassler, R.Losick // Cell. – 2006. – v. 125. – № 2. – p. 237-246.
6. Boehm, A. et al. Second messenger signalling governs Escherichia coli biofilm induction upon ribosomal stress / A.Boehm et al. // Molecular microbiology. – 2009. – v. 72. – № 6. – p. 1500-1516.
7. Ciofu, O. Pseudomonas aeruginosa chromosomal beta-lactamase in patients with cystic fibrosis and chronic lung infection. Mechanism of antibiotic resistance and target of the humoral immune response / O.Ciofu // APMIS. Supplementum. – 2003. – № 116. – p. 1-47.
8. Cos, P. Biofilms: an extra hurdle for effective antimicrobial therapy / P.Cos et al. // Current pharmaceutical design. – 2010. – v. 16. – № 20. – p. 2279-2295.
9. Flemming, H.C. The biofilm matrix / H.C.Flemming, J.Wingender // Nature Reviews Microbiology. – 2010. – Т. 8. – № 9. – С. 623.
10. Hoffman, L.R. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation / Hoffman L.R. et al. // Nature. – 2005. – v. 436. – № 7054. – p. 1171.
11. Mulla, S. Comparison of MIC with MBEC assay for in vitro antimicrobial susceptibility testing in biofilm forming clinical bacterial isolates / S.Mulla, A.Kumar, S.Rajdev // Advances in Microbiology. – 2016. – v. 6. – № 02. – p. 73.
12. Qu, Y. et al. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from very low birth weight babies: comprehensive comparisons of bacteria at different stages of biofilm formation / Y.Qu et al. // Annals of clinical microbiology and antimicrobials. – 2010. – v. 9. – № 1. – p. 16.
13. Stewart, P.S. Physiological heterogeneity in biofilms / P.S.Stewart, M.J.Franklin // Nature Reviews Microbiology. – 2008. – v. 6. – № 3. – p. 199.
14. Tolker-Nielsen Development and dynamics of Pseudomonas sp. biofilms / T.Tolker-Nielsen et al. // Journal of bacteriology. – 2000. – v. 182. – № 22. – p. 6482-6489.
15. Weigel, L.M. et al. High-level vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolates associated with a polymicrobial biofilm / L.M.Weigel et al. // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2007. – v. 51. – № 1. – p. 231-238.

# ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПЕРФОРАТИВНЫМ ДИВЕРТИКУЛИТОМ, ЗА 15 ЛЕТ

Тимербулатов М.В.<sup>1</sup>, Куляпин А.В.<sup>2</sup>, Лопатин Д.В.<sup>2</sup>, Аитова Л.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup> ГБУЗРБ ГКБ 21, г. Уфа

*В нашей работе мы провели анализ ранней диагностики и метода лечения группы больных с таким осложнением дивертикулярной болезни ободочной кишки, как перфоративный дивертикулит. В данную группу вошли больные с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной перфоративным дивертикулитом, поступившие на стационарное лечение в ГБУЗ РБ ГКБ № 21 (г. Уфа) за период с 2000 по 2016 гг.*

**[Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой кишки, воспалительные осложнения дивертикулярной болезни толстой кишки, перфоративный дивертикулит]**

## DIAGNOSTIC TACTICS IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIVERTICULAR DISEASE COMPLICATED BY A PERFORATED DIVERTICULITIS IN 15 YEARS

Timerbulatov M.V.<sup>1</sup>, Kulyapin A.V.<sup>2</sup>, Lopatin D.V.<sup>2</sup>, Aitova L.R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> GBOU VO Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>2</sup> GBUSB Clinical Hospital 21, Ufa, Russia

*Early diagnostics, treatment and types of surgery of perforated diverticulitis were studied. Archive data of patients with this complication treated in proctology department of City Clinical Hospital №21 (Ufa city, Russia) between 2000 and 2016 were analyzed.*

**[Key words: diverticular disease of the colon, inflammatory complications of diverticular disease of the colon, perforated diverticulitis]**

**Адрес для переписки: Лопатин Д.В., Башкирский государственный медицинский университет, ул. Ленина, 3, Уфа; e-mail: gkcb21\_2010@mail.ru**

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность дивертикулярной болезни ободочной кишки достигает 30% от всей популяции [1,3,6]. Развитие осложнений острого воспалительного характера в данной группе больных колеблется от 10 до 60% [2,5,7]. Из них наиболее часто встречаются: острый дивертикулит (20%), перфорация (27,2%), кишечные свищи (1-23%), абсцессы [5,9]. В 3,5-4 случаях на 100 тысяч человек в год причиной перитонита или внутрибрюшного абсцесса являются острые воспалительные осложнения дивертикулярной болезни. Перфорация дивертикула выходит на четвертое место в числе экстренных хирургических вмешательств, требующих наложения колостомы [10,13]. Летальность при осложнениях воспалительного характера находится на уровне 9,8% [13,14]. Среди них, в связи с образованием абсцесса, – 79% (доверительный интервал от 62 до 89), гнойного перитонита – 84% (дове-

рительный интервал от 69 до 92), калового перитонита – 44% (доверительный интервал от 10 до 74), кишечной непроходимости – 80% (доверительный интервал – от 38 до 96) [12,17]. В связи с этим мониторинг результатов диагностики и лечения пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки и ее осложнениями остается актуальным и может позволить оптимизировать тактику лечения больных с данной патологией.

## ЦЕЛЬ

Проанализировать возможности ранней диагностики и определить тактику лечения пациентов с дивертикулярной болезнью, осложненной перфоративным дивертикулитом, в условиях ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфа за период с 2000 до 2016 гг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вся информация по данным пациентам, поступивших в колопроктологическое отделение ГKB № 21 г. Уфа в период с 2000 по 2016 гг., основывалась на обработке архивных материалов с интересующей нас патологией. В данную группу больных включены пациенты, поступившие в экстренном порядке. Тактика ведения таких пациентов основывалась на клинических рекомендациях по диагностике и лечению взрослых пациентов дивертикулярной болезнью ободочной кишки, разработанных «Ассоциацией колопроктологов России», Москва, 2013.

Согласно распределению пациентов с 2000 до 2015 гг. была выделена и рассмотрена группа с дивертикулярной болезнью, осложнением которой являлся перфоративный дивертикулит.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов лечения осложнений дивертикулярной болезни у пациентов, поступивших в колопроктологическое отделение ГKB № 21 с 2000 по 2015 гг., показал, что из 1292 пациентов с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни, 179 (13,8%) были больные с перфоративным дивертикулитом. Средний возраст данной группы пациентов был  $64 \pm 11$  лет (диапазон 45-84 лет). Из 179 больных, включенных в исследование, женщин было 75,9% ( $n=136$ ), мужчин – 24,1% ( $n=43$ ).

Распределение больных с дивертикулярной болезнью, осложненной перфоративным дивертикулитом, по характеру развившихся острых воспалительных осложнений представлены в таблице 1.

При поступлении экстренного больного с подозрением на дивертикулярную болезнь, осложненную перфоративным дивертикулитом, придерживались следующего алгоритма диагностики: проводили общеклинические обследования, лабораторную диагностику, ультразвуковую диагностику и обзорную рентгенографию органов брюшной полости. После проведенных обследований решался вопрос о наличии показаний для экстренного оперативного лечения, либо о возможности проведения интенсивной консервативной терапии. При положительном ответе на консервативную терапию, дальнейшие диагностические мероприятия были направлены на выявление характера морфологических изменений.

При проведении общеклинических обследований боль в левой подвздошной области определялась

в 64,4% случаях, в 20,5% – по ходу левого бокового канала, в 12,3% – в эпигастральной и мезогастральной областях и в 2,7% случаях боль локализовалась в правой подвздошной области. Такой симптом, как напряжение мышц передней брюшной стенки, отмечен у 93,2% больных.

Анализ результатов лабораторного обследования показал, что уровень количества лейкоцитов выше  $15,0 \times 10^9/\text{л}$  обнаружен у 111 (62,4%) пациентов. Палочкоядерный сдвиг в лейкоформуле отмечен в 100% наблюдаемых, ускоренное СОЭ свыше 25 мм/час – в 123 (68,6%) случаях. Полученные лабораторные данные указывают на наличие активного воспалительного процесса у данной категории больных.

Из 179 больных с перфоративным дивертикулитом ультразвуковое исследование выполнено у 108 (84,2%) человек (Табл. 2). Наиболее важные критерии в данной группе больных: утолщение стенки от 5 мм и более, нечеткость контуров и сглаженность контура слизистой, замедление или отсутствие перистальтики как пораженного сегмента, так и всей кишки, наличие инфильтрации в прилегающих к дивертикулу тканях или параклетчатке, полости с жидкостным или газообразным содержимым, сообщение полости с пораженным дивертикулитом, наличие свободной или межпетельного скопления жидкости. Данные признаки были визуализированы в 100% случаев. Обзорная рентгенография органов брюшной полости выполнена у 151 (84,3%) пациента при наличии выраженного болевого синдрома, пальпируемого инфильтрата, мышечного напряжения, лейкоцитоза, повышенного СОЭ. (Табл. 3).

При обзорной рентгенографии органов брюшной полости свободный газ в брюшной полости был выявлен у 54 (35,7%) больных из 151 пациента, которым выполнялось исследование. В 97 (64,3%) случаях свободный газ в брюшной полости не определялся. Вероятнее всего, это объясняется наличием прикрытой перфорации.

В результате проведенного диагностического алгоритма у 179 больных были диагностированы такие осложнения перфоративного дивертикулита как: местный отграниченный гнойный перитонит – 73 случая, распространённый гнойный перитонит – 57 случаев и 49 случаев калового перитонита. Все больные с распространённым гнойным перитонитом и с каловым перитонитом нуждались в экстренном хирургическом лечении, которое проводилось в первые часы после поступления. Объем оперативного лечения определялся индивидуально, в то время как из 73 больных с перфоративным дивертикулитом, осложненным местным отграниченным перитонитом, у 18 (24,6%) больных про-

Таблица 1. Распределение больных с дивертикулярной болезнью, осложненной перфоративным дивертикулитом, по характеру развившихся острых воспалительных осложнений

Характер осложнения перфоративного дивертикулита	Абс. число	%
Местный отграниченный гнойный перитонит (абсцесс)	73	41%
Гнойный перитонит	57	32%
Каловый перитонит	49	27%
Всего	179	100%

Таблица 2. Количество ультразвуковых исследований у больных с дивертикулярной болезнью, осложненной перфоративным дивертикулитом

Характер осложнения перфоративного дивертикулита	Количество больных	Количество исследований	%
Местный отграниченный гнойный перитонит (абсцесс)	73	66	90,8
Распространённый гнойный перитонит	57	49	85,2
Каловый перитонит	49	46	97

Таблица 3. Распределение рентгенологических симптомов у больных с дивертикулярной болезнью, осложненной перфоративным дивертикулитом

Характер осложнения перфоративного дивертикулита	Всего	Обзорная рентгенография	Рентген-симптомы		
			Пневматоз кишечника	Кишечная непроходимость	Наличие свободного газа
Местный отграниченный гнойный перитонит (абсцесс)	73	45 (61,8%)	23 (51,1%)	6 (12,8%)	2 (4,2%)
Распространённый гнойный перитонит	57	57 (100%)	51 (89,8%)	20 (34,7%)	27 (46,9%)
Каловый перитонит	49	49 (100%)	42 (86,9%)	19 (39,1%)	25 (52,7%)

ведена экстренная лапароскопия, которая была выполнена в сроки от 4 до 12 часов от момента госпитализации. В отсроченном порядке лапароскопия выполнена еще у 21 (28,6%) больного спустя 48 часов при отсутствии положительного ответа на интенсивную противовоспалительную терапию. В 34 (46,6%) случаях после начала интенсивной

противовоспалительной терапии была отмечена положительная динамика, вследствие чего возникла возможность проведения дальнейших диагностических мероприятий.

Для определения локализации воспалительного процесса и его отношения к участкам ободочной кишки необходимо внутрипросветное контрастирование последней. Выполняли КТ, либо КТ с внутрипросветным введением водного раствора контрастного вещества.

В 34 (46,6%) случаях, где получен положительный ответ, спустя 48 часов при отсутствии признаков ухудшения проводился контроль уровня лейкоцитов, повторное УЗИ, обзорная рентгенография брюшной полости. Выполнялась подготовка больных к компьютерной томографии с внутрипросветным введением контрастного вещества. Данное исследование выполнено у 27 пациентов. Локализация перфорированного дивертикула в поперечном ободочном отделе ободочной кишки выявлена в 3 случаях, в нисходящем отделе – в 5 случаях, а в 19 случаях – в сигмовидной кишке (Рис. 1). Комплексное обследование в предоперационном периоде дало исчерпывающий ответ об активности, локализации и распространенности воспалительного процесса.

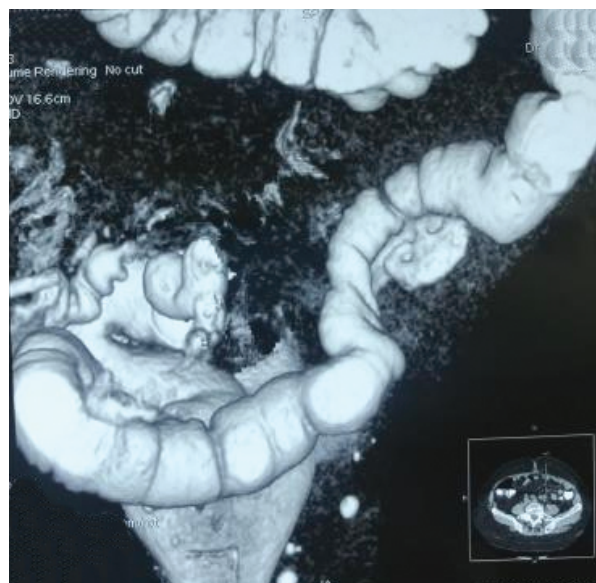


Рисунок 1. Перфорация дивертикула сигмовидной кишки с формированием ограниченной полости абсцесса



## ВЫВОДЫ

1. Предложенный нами алгоритм ранних диагностических мероприятий позволил дифференцировать характер осложнений перфоративного дивертикулита и выбрать тактику дальнейшего лечения.
2. Больные с распространённым гнойным перитонитом и каловым перитонитом нуждаются в экстренном хирургическом лечении в первые часы после поступления.
3. В 34 (46,6%) случаях у больных с местным ограниченным перитонитом при перфорации дивертикула был получен положительный ответ от консервативной терапии.
4. Наиболее информативным и безопасным методом диагностики для больных с перфоративным дивертикулитом, осложненным местным ограниченным перитонитом, является проведение КТ с внутрисосредственным введением водного раствора контрастного вещества, что позволило провести дифференцированный подход к выбору метода оперативного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ачкасов, С.И. Хирургическая тактика при восстановительном лечении осложнённого дивертикулита ободочной кишки: автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.27/ Ачкасов Сергей Иванович. – М., 1992. – 20 с.
2. Болихов, К.В. Острые воспалительные осложнения дивертикулярной болезни ободочной кишки (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Болихов Кирилл Владимирович. – М., 2006. – с. 52-130.
3. Воробьев, Г.И. Определение границ резекции ободочной кишки при дивертикулезе. / Г.И.Воробьев, К.Н.Саламов, С.И.Ачкасов и соавт. // Хирургия. – 2001. – № 1. – с. 80-86.
4. Гасьмаев, В.К. УЗ диагностика неаппендикулярных паракишечных инфильтратов / В.К.Гасьмаев // Возможности современной лучевой диагностики в медицине. – М., 1995. – с. 89-90
5. Гончарик, И.И. Модель протокола ведения больных с осложнениями дивертикулярной болезни ободочной кишки / И.И.Гончарик // Медицинский журнал. – 2008. – № 1. – с. 67-69.
6. Герман, С.В. Основные принципы лечения осложнённой дивертикулярной болезни толстой кишки у пожилых людей / С.В.Герман // Актуальные проблемы гастроэнтерологии и сочетанной патологии в геронтологии: [Материалы

- 33-й конф. Межрегион, ассоц. гастроэнтерологов]. – М., 1995. – с. 37-39.
7. Зайцева, Е.И. Особенности течения дивертикулеза толстой кишки у пожилых и связанные с этим ошибки диагностики / Е.И.Зайцева // Клинич. Геронтология. – 1995. – № 4. – с. 48-50.
8. Меньшиков, А.М. Лечение дивертикулярной болезни толстой кишки / А.М.Меньшиков, Ф.М.Гайнутдинов, Д.И.Мехдиев и соавт. // Здравоохран. Башкортостана. – 1999. – № 1. – с. 65-69.
9. Мехдиев, Д.И. Диагностика и лечебная тактика при остром дивертикулите ободочной кишки / Д.И.Мехдиев, В.М.Тимербулатов, Р.Г.Каланов и соавт. // Четвертый Всесоюзный съезд гастроэнтерологов (17-20 окт. 1990 г.): Материалы съезда. – М.; Л., 1990. – т. 2. – с. 499-500.
10. Москалев, А.И. Клинико-морфофункциональные параллели при хронических осложнениях дивертикулярной болезни: дис. ... канд. мед. наук. / Москалев Алексей Игоревич. – М., 2007. – с. 37-151.
11. Тимербулатов, В.М. Хирургическая тактика при остром дивертикулите ободочной кишки / В.М.Тимербулатов, Д.И.Мехдиев, В.М.Лопатин и соавт. // Сов. Медицина. – 1989. – № 10. – с. 91-93.
12. Тимербулатов, В.М. Опыт лечения острого дивертикулита толстой кишки / В.М.Тимербулатов, Р.Р.Фаязов, Ш.В.Тимербулатов и соавт. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 3. – с. 54-58.
13. Тимербулатов, В.М. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. / В.М.Тимербулатов с соавт. // Москва: Изд-во «Медицинская книга», 2016. – с. 35-215.
14. Шельгин, Ю.А. Лапароскопический доступ при плановом хирургическом лечении дивертикулярной болезни. / Ю.А.Шельгин, С.И.Ачкасов, А.И.Москалев / Колопроктология. – № 4 (50). – 2014. – с. 5-13.
15. Ahn, S.H. Acute nontraumatic abdominal pain in adult patients: abdominal radiography compared with CT evaluation / S.H.Ahn, W.W.Mayo-Smith, B.L.Murphy et al. // Radiology. – 2002 Oct; № 225 (1). – p. 159-64.
16. Pittet, O. Recurrent left colonic episodes: more Severe than the initial diverticulitis? / O.Pittet, N.Kotzampassakis, S.Schmidt et al. // World J. Surg. – 2009 Mar. – № 33 (3). – p. 547-552.
17. Edna, Tom-Harald. Survival after acute colon diverticulitis treated in hospital / 22 June 2014 / Tom-Harald Edna, Aras Jamal Talabani, Stian Lydersen et al. // Endreseth. Accepted: Published online: 3 July 2014.

# ОСТРЫЙ ДИВЕРТИКУЛИТ У БОЛЬНОЙ С SITUS VISCERUS INVERSUS TOTALIS (клиническое наблюдение)

Гайнуллина Э.Н.<sup>1</sup>, Ахмеров Р.Р.<sup>2</sup>, Тимербулатов Ш.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,  
г. Уфа

<sup>2</sup> ГБУЗ РБ Больница скорой медицинской помощи, г. Уфа  
(зав. кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО БГМУ – чл.-корр. РАН,  
профессор В.М.Тимербулатов)

*[Ключевые слова: полное обратное расположение внутренних органов,  
дивертикулярная болезнь ободочной кишки, острый дивертикулит, острый аппендицит]*

## ACUTE DIVERTICULITIS IN A PATIENT WITH SITUS VISCERUS INVERSUS TOTALIS (clinical observation)

Gainullina E.N.<sup>1</sup>, Akhmerov R.R.<sup>2</sup>, Timerbulatov Sh.V.<sup>1</sup>  
The Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

*[Key words: complete reverse arrangement of internal organs,  
diverticular disease of the colon, acute diverticulitis, acute appendicitis]*

*Адрес для переписки: Гайнуллина Эльза Нажиповна, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, 3, Уфа; тел./факс: (347) 255-54-57, моб.: +7 (917) 432-69-76; e-mail: eh12368@yandex.ru*

## ВВЕДЕНИЕ

Situs viscerus inversus totalis – полное обратное расположение внутренних органов – является редко встречающейся врожденной аномалией развития [1]. Впервые данная патология была диагностирована врачом Kruchenmeister в 1824 г. [4]. При этой аномалии наблюдается левосформированное праворасположенное сердце, транспозиция легких и трахеобронхиального дерева, транспозиция органов брюшной полости [2].

Различают полную, или тотальную, транспозицию органов, при которой все внутренние органы расположены инвертно по отношению к нормальной их локализации, и частичную, когда обратно расположенными оказываются отдельные органы, или отдельные органы одной из полостей тела. Тотальная транспозиция органов, как правило, не сопровождается патологией развития самих органов и нарушением их функции. При частичной транспозиции органов может наблюдаться агенезия (аплазия) селезенки и патология развития сердца, патология дыхательных путей и легких [3]. Распространение транспозиции внутренних орга-

нов варьирует в различных группах населения, но встречается не чаще чем у 1 из 10000 человек [5]. Эта необычная анатомия внутренних органов вызывает трудности в диагностике и лечении заболеваний [6].

В литературе не представлены данные дифференциальной диагностики дивертикулярной болезни ободочной кишки, осложненной острым дивертикулитом при правостороннем расположении сигмовидной кишки. Симптомокомплекс данной патологии имеет схожую клиническую картину с острым аппендицитом: боли в правой подвздошной области, тошнота, повышение температуры, слабость.

### **Клиническое наблюдение.**

Больная Х., 60 лет, поступила в отделение общей хирургии и колопроктологии больницы скорой медицинской помощи г. Уфы, с жалобами на боли внизу живота, больше справа, тошноту, повышение температуры тела до 37,8°C, сухость во рту, слабость.

Из анамнеза болезни известно, что болеет около суток, когда появились боли в животе. Самостоятельно не лечилась. С ухудшением состо-

яния обратилась в БСМП г. Уфы.

Анамнез жизни: Полная дэкстрапозиция внутренних органов. Из перенесенных операций: ДЛС по поводу эндометриоза.

При осмотре: общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. Дыхание свободное. ЧДД 16 в минуту. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 86 ударов в минуту. Диурез не нарушен. Живот симметричен, участвует в акте дыхания. Пальпаторно мягкий, болезненный внизу живота, больше справа. При перкуссии – притупление перкуторного звука в левом подреберье. Симптомы раздражения брюшины слабopоложительны в правой подвздошной области, где отмечается небольшая ригидность мышц.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования: лейкоцитоз –  $12,4 \times 10^9/\text{л}$ , ЦРБ – 61,8 мг/л.

КТ органов брюшной полости: Дэкстрапозиция внутренних органов. Конкременты левой почки. Пневматоз толстой кишки. КТ-признаки дивертикулеза восходящего и нисходящего отдела ободочной кишки. (Рис. 1)

На основании жалоб, анамнеза, данных осмотра, лабораторно-инструментальных методов выставлен диагноз: Дивертикулярная болезнь ободочной кишки. Острый дивертикулит. Обратное расположение органов.

Лечение: цефтриаксон 1,0 в/м, натрий хлорид 0,9%-200+платифиллин 1,0 в/в, метрогил 100 в/в, глюкоза 5%-200+новокаин 0,5%-20 в/в.



Рисунок 1. КТ-ОБП больной Х., 60 лет (полное обратное расположение внутренних органов)

На фоне консервативного лечения состояние пациентки улучшилось: боль в животе и лихорадка регрессировали, выписана в удовлетворительном состоянии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дивертикулярная болезнь ободочной кишки и ее осложнения при полном обратном расположении внутренних органов встречается в неотложной хирургии крайне редко. Дифференциальная диагностика острого дивертикулита сигмовидной кишки справа трудна, КТ позволяет выявить аномалии развития органов брюшной полости.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сапин, М.Р. Анатомия человека 2-е изд., перераб. идоп. / Под ред. М.Р.Сапина. М.: Медицина, 1991. – т. 1-466 с.
2. Привес, М.Г. Анатомия человека. 8-е изд., перераб. идоп. / Под ред. М.Г.Привеса. М.: Медицина, 1974. – 300 с.
3. Петровский, Б.В. Большая медицинская энциклопедия: 3-е изд. / Гл. ред. Б.В.Петровский. М.Советская энциклопедия, 1985. – т. 25. – 217 с.
4. Шулутко, А.М. Лапароскопическая холецистэктомия у пожилой больной с обратным расположением внутренних органов. / А.М.Шулутко, Ф.Н.Насиров, А.Г.Нагрошвили // Эндоскопическая хирургия. – 2000. – № 10 (4). – с. 55-6.
5. Choi, D.H. Colonoscopy in situs inversus totalis patients / D.H.Choi, J.W.Park, B.N.Kim et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2008. № 103 (5). – p. 1311-2.
6. Yi Hu. Therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a patient with situs viscerum inversus / Yi Hu, Hao Zeng, Xiao-Lin Pan et al. // World J. Gastroenterol. – 2015 May 14. – № 21 (18). – p. 5744-5748.

# ОСТРАЯ ПЕРФОРАТИВНАЯ ЯЗВА ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТА С АНАЭРОБНЫМ ПАРАПРОКТИТОМ (клинические наблюдения)

Семионкин Е.И.<sup>1</sup>, Хубезов Д.А.<sup>1</sup>, Трушин С.Н.<sup>1</sup>,  
Луканин Р.В.<sup>2</sup>, Серебрянский П.В.<sup>2</sup>, Юдина Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский институт  
им. академика И.П.Павлова», г. Рязань  
(ректор – профессор, д.м.н. Р.Е.Калинин)

<sup>2</sup> ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань  
(главный врач – д.м.н. Д.А.Хубезов)

*[Ключевые слова: анаэробный парапроктит, язва желудка, перфорация желудка,  
медикаментозная гастропатия, стрессовые язвы, нестероидные противовоспалительные препараты]*

## ACUTE PERFORATING ULCER OF THE STOMACH IN THE PATIENT WITH ANAEROBIC PARAPROCTITIS

Semionkin E.I.<sup>1</sup>, Khubezov D.A.<sup>1</sup>, Trushin S.N.<sup>1</sup>, Lukanin R.V.<sup>2</sup>, Serebryanky P.V.<sup>2</sup>, Judina E.A.<sup>2</sup>  
SBEE HPE «Ryazan State Medical University named after Academician I.P.Pavlov», Ryazan, Russia  
SBE RR «Regional Clinical Hospital», Ryazan, Russia

*[Key words: anaerobic paraproctitis, gastric ulcer, gastric perforating,  
drug gastropathy, stress ulcers, nonsteroidal anti-inflammatory drugs]*

*Адрес для переписки: Семионкин Евгений Иванович, ФГБОУ ВО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова МЗ РФ,  
ул. Высоковольтная, д. 9, Рязань, 390026; тел.: +7 (953) 739-25-02; e-mail: semionkin@list.ru*

## ВВЕДЕНИЕ

Острые гастродуоденальные язвы, осложненные перфорацией или кровотечением, могут быть при многих заболеваниях и травмах. Они образуются в результате гастропатии с повреждением слизистой желудочно-кишечного тракта при применении фармакопрепаратов, обладающих ulcerогенным действием или имеют стрессовый характер.

Проблема является актуальной, учитывая серьезность и опасность данных осложнений, с высоким процентом летальности [1,2]. Это требует комплексного подхода к профилактике острых гастродуоденальных язв [3-7].

В работе представлен клинический случай успешного хирургического лечения острой перфоративной язвы желудка, возникшей вследствие медикаментозной гастропатии и стресса у пациента с анаэробным парапроктитом.

### **Клинический случай.**

Пациент, 55 лет, поступил 19.05.2016 г. в колопрок-

тологическое отделение ГБУ «Рязанская областная клиническая больница» с диагнозом: острый анаэробный парапроктит. Предъявлял жалобы на боли в заднем проходе, повышение температуры тела до 38,5 °С, недомогание. Болен в течение месяца, когда появились боли в промежности, затем вскрылся гнойник и появились гнойные выделения из прямой кишки. Пациент самостоятельно в течение недели до госпитализации принимал ежедневно кеторолак и кетопрофен в максимальных суточных дозах без омепразола.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Язвенный анамнез отсутствует. Курильщик, выкуривает пачку сигарет с фильтром ежедневно.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Имеется инфильтрат на всю промежность с переходом на паховые складки, мошонка отечна, гиперемирована с участками некроза. В общем анализе крови анемия (эритроциты –  $3,6 \times 10^{12}$ ), СОЭ 52 мм/час, лейкоцитоз –  $21,9 \times 10^9$ .



19.05.2016 г. проведена экстренная операция: под наркозом вскрыт парапроктит, отдельными разрезами вскрыты гнойные затеки на ягодице, у корня мошонки, на правом бедре. Выполнены некрэктомия, дренирование ран с последующими перевязками с йодопираном (Рис. 1, 2).

После операции назначены ненаркотические анальгетики, цефтриаксон, метрагил, дезинтоксикационная терапия.

20.05.2016 г. в первые сутки после операции во время утреннего обхода у пациента отмечены сильные боли в животе, живот напряжен, болезненный, положительные симптомы раздражения брюшины – Раздольского, Щеткина-Блюмберга. На УЗИ органов брюшной полости по правому фланку и под печенью выявлены полоски жидкости с перегородками до 17 мм и свободный газ. В нижних отделах живота имелись полоски неоднородной жидкости. Заподозрена перфоративная язва желудка или 12-перстной кишки, пациент экстренно проопери-

рован. Проведена срединная лапаротомия, выявлена перфоративная язва на передней стенке привратника желудка диаметром до 5 мм с мягкими краями, серозный выпот в малом тазу с примесью желчи, фибрина. Выполнено ушивание перфоративного отверстия однорядным швом викрилом в поперечном направлении с подшиванием пряди большого сальника (Рис. 3, 4), поставлены дренажи под диафрагму, в правое подпеченочное пространство и малый таз.

Послеоперационный период протекал без особенностей, дренажи удалены из брюшной полости на 3 сутки, швы сняты на 12 сутки – заживление первичное. Проводилась противоязвенная терапия, перевязки ран с йодопираном. 08.06.2016 г. проведена операция аутодермопластика по поводу незажившей раны бедра. Через 3 недели после аутодермопластики пациент был выписан в удовлетворительном состоянии. Жалоб не предъявлял, наблюдалось полное приживление лоскута (Рис. 5).

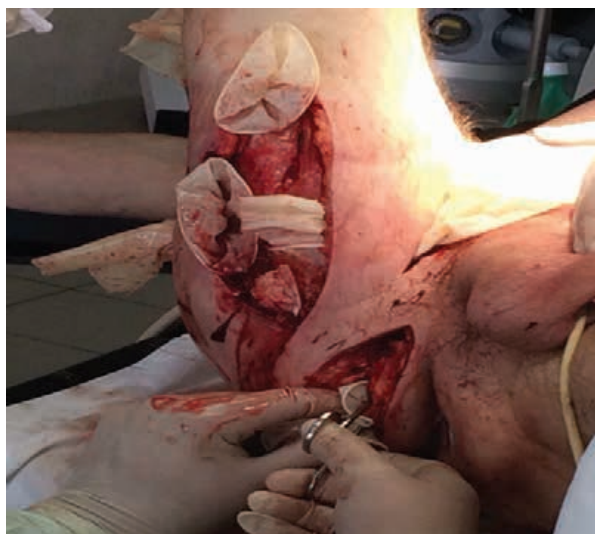


Рисунок 1. Фотография – вид ран во время операции



Рисунок 2. Фотография – вид ран в процессе лечения

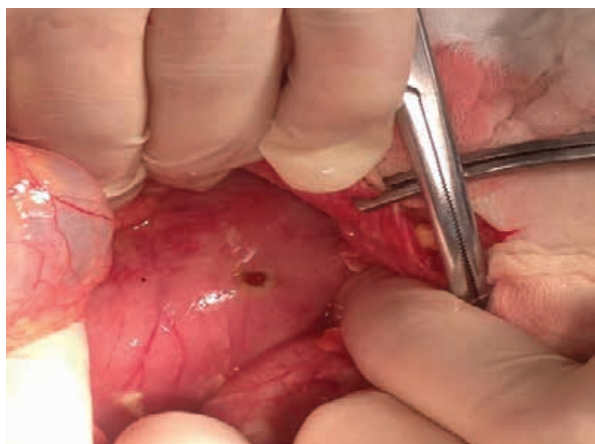


Рисунок 3. Фотография – перфоративная язва

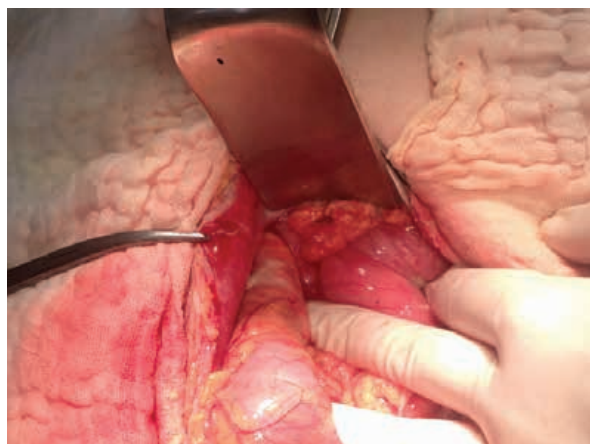


Рисунок 4. Фотография – перфоративная язва после ушивания

Пациент осмотрен через 6 месяцев после операции: состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет. От неоднократно предложенной эзофагогастроудоденоскопии или контрастной рентгеноскопии желудка и 12-перстной кишки категорически отказался.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данное наблюдение свидетельствует о том, что возможно сочетание таких патологических процессов как анаэробный парапроктит и острая перфоративная язва желудка. В доступной литературе описания подобных случаев мы не встретили.

Эрозивно-язвенные поражения желудка и кишечника являются следствием гастропатии при применении фармакопрепаратов, причем, основную массу их составляют НПВП, которые снижают защитный потенциал слизистой оболочки. Исходы воздействия их на верхние отделы желудочно-кишечного тракта могут быть драматичными, включая кровотечение и перфорацию [1,2], причем, общая летальность при возникновении кровотечения или перфорации НПВП-индуцированных язв достигает 27-30% [1].

Уже через 7 суток НПВП способны вызывать формирование эрозий и язв на фоне изначально интактной слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. К факторам риска развития гастропатии относят применение препаратов в максимально допустимой дозировке, сочетанный прием двух и более препаратов. Наличие хотя бы одного фактора риска развития гастропатии определяет



Рисунок 5. Фотография – рана бедра после пересадки кожи. Полное приживление лоскута

невозможность даже краткосрочной (не более 7 суток) терапии традиционными НПВП и требует применения безопасных в отношении слизистой оболочки пищеварительного тракта селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – коксибов [1]. У пациентов, принимавших НПВП, с имеющимися в анамнезе желудочно-кишечными заболеваниями, клинико-эндоскопические признаки более выражены [8].

Причиной образования стрессовых язв является ишемия слизистой оболочки желудка и кишечника и усиление факторов агрессии с выбросом в кровь глюкокортикоидов и катехоламинов, которые стимулируют выброс соляной кислоты и уменьшают продукцию желудочной слизи, а так же нервно-психический фактор [9,10]. Стрессовые язвы, осложненные перфорацией или кровотечением, относятся к тяжелым осложнениям при многих заболеваниях и травмах [9-12].

Медикаментозная гастропатия в нашем случае была обусловлена несколькими факторами риска, такими, как прием двух нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), максимальные дозы их, курение. Причиной стресса были тяжелая хирургическая патология, наркоз, операция.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное наблюдение свидетельствует о возможности возникновения острой гастродуоденальной язвы у больных с анаэробным парапроктитом. У пациента можно рассматривать двоякий механизм образования острой язвы желудка. Первый – наличие медикаментозной гастропатии, второй – стресс. Нежелательная реакция на ЖКТ могла быть вызвана так же взаимодействием НПВС с противомикробными препаратами, так как известно, что эти реакции чаще бывают в виде осложнений со стороны системы кроветворения, ЦНС и желудочно-кишечного тракта [13].

Клинический случай подтверждает необходимость назначения пациентам с риском гастропатии от НПВП и стресса блокаторов протонной помпы или блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, причем, блокаторы протонной помпы считаются более эффективными, чем блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов [3-7].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Евсеев, М.А. Алгоритмы безопасной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами / М.А.Евсеев // CONSILIUM MEDICUM. –

2008. – т. 10. – № 7. – с. 148-153.
2. Лапина, Т.Л. Лечение и профилактика гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами, в практике терапевта / Т.Л.Лапина // Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – № 4. – с. 13-18.
3. Каратеев, А.Е. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска / А.Е.Каратеев, В.А.Насонова // Терапевтический архив. – 2008. – т. 80. – № 5. – с. 62-66.
4. Tamura, A. Prevalence of gastroduodenal ulcers/ erosions in patients taking low-dose aspirin with either 15 mg/ day of lansoprazole or 40 mg/ day of famotidine: the OITA-GF study 2. / A.Tamura, K.Murakami, J.Kadota // BMC Res. Notes. – 2013. № 6. – p. 116.
5. Faust, A.C. Prophylactic Acid-Suppressive Therapy in Hospitalized Adults: Indications, Benefits, and Infectious Complications / A.C.Faust et al. // Crit Care Nurse. – 2017. – v. 37. – № 3. – p. 18-29.
6. Cohen, M.E. Prophylaxis for Stress Ulcers With Proton Pump Inhibitors Is Not Associated With Increased Risk of Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit / M.E.Cohen et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – Jan 18. – pii: S1542-3565 (17) 30048-4. [Epub ahead of print]
7. Alhazzani, W. Re-evaluating the Inhibition of Stress Erosions (REVISE): a protocol for pilot randomized controlled trial / W.Alhazzani et al. // Ann. Saudi Med. – 2016. – v. 36. – № 6. – p. 427-433.
8. Орзиев, З.М. Особенности клинико-эндоскопических проявлений гастродуоденальных язв индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных средств / З.М.Орзиев, Н.Ш.Исамайдинова, Н.О.Гиёсова // «Наука молодых» Eruditio Juvenium. – 2016. – № 1. – с. 64-67.
9. Васильев, Ю.В. Терапия и профилактика эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциируемых со стрессовыми ситуациями / Ю.В.Васильев // Рус. мед. журн. – 2010. – т. 18. – № 28. – с. 1728-1731.
10. Оморов, Р.А. Осложнение стрессовых язв желудка, как причина смерти / Р.А.Оморов, А.А.Абдиев, С.А.Айтбаев // Известия вузов Кыргызстана. – 2015. – № 4. – с. 59-61.
11. Spirt, M.Y. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy / M.Y.Spirt // Clin. Ther. – 2004. – v. 262. – № 4 – p. 197-213.
12. Krag, M. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit trial: detailed statistical analysis plan. / M.Krag, A.Perner, J.Wetterslev et al. // Acta Anaesthesiol Scand. – 2017. – Jun 12. doi: 10.1111/aas.12917. [Epub ahead of print]
13. Казаков, А.С. Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств // А.С.Казаков, В.К.Лепяхин, А.В.Астахов // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П.Павлова. – 2013. – № 21 (3) – с. 70-76.

# ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА У ПАЦИЕНТОК С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы и клинические наблюдения)

Успенская Ю.Б., Белогубова С.Ю.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, г. Москва  
(ректор – акад. РАН, профессор П.В.Глыбочко)

*(Ключевые слова: фекальный кальпротектин, воспалительные заболевания кишечника, беременность)*

## DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF FECAL CALPROTECTIN APPLICATION IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES DURING PREGNANCY (literature review and clinical observations)

Uspenskaya Y.B., Belogubova S.J.

I.M.Secenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

*[Key words: fecal calprotectin, inflammatory bowel disease, pregnancy]*

*Адрес для переписки: Успенская Юлия Борисовна. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России,  
клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, ул. Еланского, д. 2, стр. 1, Москва, 119435; e-mail: jusp@mail.ru*

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) – хронические прогрессирующие воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) неизвестной этиологии, для которых характерно длительное прогрессирующее течение с чередованием периодов обострений и ремиссии.

Для диагностики ВЗК, контроля их течения и оценки ответа на терапию используются клиническая оценка симптомов, лабораторные, эндоскопические, лучевые методы диагностики и морфологическое исследование. Для определения степени выраженности воспалительного процесса в кишечнике применяются оценочные индексы клинической активности ЯК и БК (индекс Беста, индекс Harvey-Bradshaw, Рахмилевича, Мейо), суммирующие симптомы, данные клинического обследования и неспецифические лабораторные маркеры воспаления. Вместе с тем использование индексов клинической активности в рутинной врачебной практике не всегда объективно отражает выраженность воспаления слизистой оболочки кишечной стенки.

Применение эндоскопических методов обследования бывает сопряжено как с техническими сложностями, так и с высокой стоимостью и зачастую пло-

хой переносимостью пациентами. В связи с этим, продолжается поиск адекватных маркеров воспалительного процесса, которые были бы простыми в исполнении и интерпретации, а также экономически выгодными при частом повторном определении. Такими биомаркерами активности кишечного воспаления являются различные биологические субстанции, выделяемые из кала. Среди них кальпротектин, лактоферрин, неоптерин, гемоглобин, металлопротеиназы, металлопироксидазы, полиморфноядерная эластаза, М-2-пируваткиназа и др. Наибольший опыт и доказательная база накоплены в отношении фекального кальпротектина (ФК). Кальпротектин был впервые описан Fagerhol и соавт. в 1980 г. [13]. Кальпротектин представляет собой кальций и цинксвязывающий протеин, состоящий из двух тяжелых и одной легкой полипептидной цепей. Основным источником кальпротектина являются нейтрофильные гранулоциты, а также моноциты и макрофаги [18]. Кальпротектин достаточно стабилен и может сохраняться в каловых массах при комнатной температуре до 7 суток [33]. Активное воспаление при ЯК и БК сопровождается рекрутингом иммунных клеток из кровотока и их миграцией в воспаленную слизистую обо-



лочку кишки и ее инфильтрацией. Через кишечную стенку полиморфноядерные лейкоциты проникают в просвет кишечника, в связи с чем кальпротектин определяется в каловых массах в концентрациях, напрямую зависящих от степени инфильтрации кишечной стенки [32,34].

ФК может повышаться при целом ряде заболеваний: дивертикулярная болезнь, инфекционная диарея, целиакия, рак толстой кишки, пищевая аллергия, коллагенозный колит, реакция «трансплантат против хозяина», ятрогениях (прием ингибиторов протонной помпы, нестероидных противовоспалительных средств, после лучевой терапии) и т.д. [2]. В клинической практике определение ФК используется, преимущественно, для диагностики и дифференциальной диагностики ВЗК и синдрома раздраженного кишечника (СРК), контроля активности и эффективности лечения и прогнозирования реактивации ВЗК.

#### **Оценка фекального кальпротектина для диагностики активности ВЗК и прогнозирования рецидивов**

В настоящее время целью терапии ВЗК является не только отсутствие симптомов ВЗК, но и достижение заживления слизистой оболочки кишки. Контроль заживления слизистой может осуществляться при проведении повторных эндоскопических и гистологических исследований, что, безусловно, не всегда является целесообразным и выполнимым. В связи с этим в качестве дополнительного объективного диагностического метода, отражающего степень воспаления и заживления слизистой оболочки, используется определение неинвазивных маркеров, и, в первую очередь, ФК [9].

У пациентов с ВЗК ФК показал себя надежным маркером активности воспалительного процесса в кишечнике. При этом значения ФК в большей степени коррелируют с эндоскопической и гистологической активностью и незначительно – с клинической активностью ЯК и БК [19,23,36]. Диагностическое значение этой корреляции очень высоко, поскольку и в отсутствие симптомов может продолжаться клинически неяркий воспалительный процесс, приводящий к прогрессированию повреждений кишечника. Согласно данным метаанализа 13 исследований, проведенного в 2014 г., ФК признан надежным маркером активности ВЗК [24].

Возможность использования ФК в качестве предиктора обострения ВЗК была продемонстрирована в ряде работ последних лет. В метаанализе 6 проспективных исследований продемонстрирована высокая специфичность и чувствительность этого биомаркера в прогнозировании реактивации ЯК и

БК (78% и 73%, соответственно). Высокие показатели ФК на фоне клинической ремиссии ВЗК ассоциированы со значительным риском обострения ВЗК в течение ближайших 12 месяцев [8,38,40,43]. Вместе с тем, информативность значений ФК выше для ЯК и БК в форме колита или илеоколита, и меньше в отношении илеита [12,14]. В исследовании Louis et al. концентрация ФК свыше 300 мкг/г признана независимым фактором риска обострения заболевания [25].

По мнению DeVos и соавт. ФК оказался лучшим предиктором реактивации ЯК у пациентов, получающих терапию инфликсимабом. При оценке ФК каждые 4 мес., его уровни, превышающие 300 мг/г, свидетельствовали о скором возникновении обострения. Вместе с тем, уровни ФК<40 мг/г подтверждали глубокую ремиссию ЯК [11].

В недавно опубликованных результатах исследования Kostas A. и соавт. подтверждена высокая диагностическая ценность определения ФК у пациентов с ВЗК при краткосрочном прогнозировании реактивации воспалительного процесса (свыше 261 мкг/г с AUC=0,901, чувствительность 87,2%, специфичность 85,3%,  $P<0,001$ ) и повреждения слизистой оболочки (свыше 174 мкг/г с AUC=0,956, чувствительность 91,9%, специфичность 87,2%,  $P<0,001$ ) [22]. При этом ФК оказался более точным предиктором обострения, чем СРБ. Тем не менее, комбинированная оценка повышения уровня ФК свыше верхних допустимых границ в комбинации с повышением СРБ значительно увеличивает специфичность прогнозирования обострения ВЗК (95,1% против 85,3%) и определения эндоскопической активности (100% против 87,2%).

Таким образом, ФК является предиктором активации воспалительного процесса в кишечнике, задолго до появления неспецифических системных маркеров воспаления и клинических проявлений [3].

#### **Диагностическое значение определения ФК во время беременности**

Беременные пациентки с ВЗК представляют собой группу, требующую особого внимания клиницистов. Это связано с высоким риском осложнений беременности (невынашивание, преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода), вероятность развития которых напрямую зависит от степени активности воспалительного процесса в кишечнике [1]. Ремиссия ЯК и БК на момент зачатия и на протяжении беременности позволяет минимизировать риск неблагоприятных исходов беременности. Таким образом, контроль над заболеванием на протяжении беременности является необходимым условием благополучного течения и завершения периода гестации. Вместе с тем бере-

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

# ГЕМОРРОИ



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

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

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

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

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

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

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

**Торговое название:** Релиф® Ультра. Лекарственная форма: суппозитории ректальные. Действующие вещества: гидрокортизона ацетат, цинка сульфата моногидрат. Показания к применению: наружный и внутренний геморрой; трещины, эрозии заднего прохода; проктит; анальный зуд, экзема, дерматит перianальной области. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, бактериальная, грибковая, вирусная инфекция в зоне введения препарата, новообразования анарктальной зоны, туберкулез, синдром Иценко-Кушинга, тяжелые формы сахарного диабета, гипернатриемия, беременность и период лактации. Способ применения и дозы: препарат следует применять после проведения гигиенических процедур. Вводить в прямую кишку по одному суппозиторию до 4 раз в день. Побочное действие: возможные местные аллергические реакции (гиперемия, зуд). РУ: ЛС-001500. Дата последней инструкции: 17.08.2016. Условия отпуска: без рецепта.

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

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

LRU.MKT.CC.02.2017.1642

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

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



# фортранс®

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



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



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

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



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



Для улучшения вкуса можно добавить в раствор сок цитрусовых без мякоти



Желательно пить охлажденным



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



Рег. ул. П №014306/01 от 17.08.07

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

Материал для специалистов здравоохранения.

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

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

РUS-FTR.310/2018  
На правах рекламы



менность существенно сужает круг диагностических возможностей для оценки выраженности воспаления в кишечнике. Сложность оценки активности ВЗК у беременных определяется вариабельностью и снижением специфичности и информативности общепринятых лабораторных маркеров активности воспалительного процесса (гемоглобин, лейкоциты, альбумин, СОЭ) из-за физиологически обусловленного у них изменения этих параметров. Частое снижение уровней гемоглобина и альбумина во время беременности является отражением физиологической гемодилюции, а лейкоцитоз и ускорение СОЭ – нормальными лабораторными отклонениями, свойственными периоду беременности [17,30]. Уменьшение чувствительности при диагностике ВЗК во время беременности отмечена и для С-реактивного белка (СРБ): около 25% беременных пациенток с нормальными показателями СРБ имеют эндоскопические признаки активности воспаления слизистой оболочки кишки [43].

Колоноскопия, являющаяся золотым стандартом в диагностике и оценке активности ВЗК, помимо технических трудностей во второй половине беременности может быть сопряжена с неоправданным риском осложнений у беременных. Лучевые методы диагностики, связанные с рентгеновским излучением, ассоциированы с повышенным риском мутагенных и тератогенных эффектов [7].

В связи с этим, принимая во внимание простоту и неинвазивность, использование оценки ФК у беременных представляется чрезвычайно перспективным. Однако до недавнего времени было не ясно, изменяется ли уровень ФК во время беременности, подобно неспецифическим маркерам воспаления. За последние годы был проведен ряд исследований, посвященных изучению влияния беременности на концентрацию и информативность ФК и, следовательно, возможности использования его как объективного маркера воспаления в этот период.

В работе Bálint A. и соавт. подтвердилось отсутствие значимых изменений концентрации ФК в кале у здоровых женщин на протяжении всех триместров беременности. Так, средняя концентрация ФК в первом триместре составила 32,5 мкг/г у женщин, 30,4 мкг/г – во втором триместре, 43,6 мкг/г – в третьем триместре. В целом средняя концентрация ФК составила 36,9 мкг/г и не отличалась от таковой у небеременных здоровых женщин ( $p=0,99$ ). В этой же работе у беременных пациенток с активными ВЗК средняя концентрация ФК составила 877,9 мкг/г, тогда как у женщин с ремиссией – 210,7 мкг/г. Уровень ФК был статистически достоверно выше у беременных пациенток с активным течением ВЗК, чем у беременных ( $p<0,001$ ) и у небеременных здоровых женщин ( $p<0,001$ ). Результаты

не выявили значимого различия между концентрациями ФК у беременных пациенток с неактивной фазой заболевания, здоровыми беременными ( $p=0,99$ ) и здоровыми небеременными женщинами ( $p=0,99$ ). Таким образом, данные результаты подтверждают информативность ФК в качестве маркера активности ВЗК у беременных пациенток [3]. Аналогичные данные в отношении отсутствия изменения информативности ФК во время беременности были получены в проспективном исследовании Shitrit A. и соавт., включившем 33 пациентки с БК и ЯК. Заслуживающим внимания оказалось отсутствие взаимосвязей ФК с клиническими проявлениями, уровнями альбумина, СОЭ и СРБ ( $p=0,285$ ,  $p=0,986$ ,  $p=0,327$  и  $p=0,491$ , соответственно). Вероятно, это может быть связано с вышеописанным влиянием беременности на показатели СРБ, СОЭ и альбумина крови [38].

В то же время в проведенном Schweistein H. и соавт. исследовании, включившем 57 беременных пациенток с ВЗК, была обнаружена положительная корреляция ФК с индексом активности болезни Крона (CDAI) ( $r=0,60$ ), а также с показателем Майо ( $r=0,77$ ) [37].

Обратные данные в отношении информативности индексов клинической активности (ИКА) и их корреляции с ФК были получены в опубликованном в 2017 г. исследовании, включившем 46 пациенток с ВЗК. Результаты исследования подтвердили сохранение диагностической информативности ФК у беременных пациенток во всех триместрах гестации и после родов. Клинически значимыми оказались концентрации ФК свыше 250 мкг/г. При этом уровень ФК не коррелировал показателями ИАК. Авторы предполагают, что физиологические адаптационные изменения во время беременности могут оказывать влияние на информативность ИКА. Примечательно, что уровень СРБ коррелировал с показателями ФК лишь во II триместре беременности [20].

Иллюстрацией возможностей использования оценки ФК в период беременности являются следующие клинические примеры.

#### **Клиническое наблюдение 1.**

Пациентка, Н., 29 лет.

Из анамнеза известно, что пациентка в течение 5 лет страдает болезнью Крона в форме илеоколита тяжелого течения с перианальными поражениями (перианальный абсцесс) и наличием гормональной резистентности.

В течение последних 2 лет больная получала комбинированную терапию генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) и тиопурином (инфликсимаб и азатиоприн), что позволило



достигнуть наступления клинической, эндоскопической и лабораторной ремиссии. Данная беременность наступила самопроизвольно и была незапланированной. По желанию женщины беременность была пролонгирована. Согласно современным рекомендациям международных экспертных организаций (ЕССО – европейская организация по изучению язвенного колита и болезни Крона) и инструкции производителя (MSD, США), использование инфликсимаба не противопоказано во время беременности. В случаях наступления беременности у пациенток, получающих комбинированную терапию тиопуринами и ГИБП, рекомендуется отмена тиопуринов с целью уменьшения риска иммуносупрессии и инфекций у новорожденного [30]. Это явилось основанием для прекращения приема азатиоприна с ранних сроков беременности. В дальнейшем проводился ежемесячный контроль лабораторных маркеров воспаления, включая ФК, СРБ, биохимических и клинических лабораторных показателей, продолжалась терапия инфликсимабом по стандартной схеме. На сроке 10 недель беременности было отмечено повышение уровня ФК до 790 мкг/г при нормальных показателях СРБ и отсутствии клинических симптомов. На сроке гестации 12 недель у пациентки возникло вздутие живота, бурление, учащенный полуоформленный стул до 3-4 раз сутки с примесью крови. Инфекционные причины кишечных симптомов были исключены. При обследовании уровень ФК составил 1300 мкг/г, уровень СРБ сохранялся в пределах нормальных значений. Реактивация БК была расценена как частичная потеря ответа на ГИБП. Принимая во внимание наличие гормонорезистентности и тяжелое течение БК у пациентки в анамнезе, было принято решение об эскалации дозы инфликсимаба (сокращение интервала между введениями до 6 недель). После коррекции терапии было отмечено быстрое уменьшение выраженности клинических проявлений и постепенное снижение уровня ФК. Примечательно, что процесс нормализации уровня ФК значительно отставал от положительной динамики клинических проявлений. Учитывая высокую вероятность реактивации воспалительного процесса в кишечнике, последняя инфузия инфликсимаба была отложена на 30 недель беременности. Уровень ФК на момент последнего введения инфликсимаба составил 287 мкг/г. На сроке 38-39 недель беременности с учетом акушерских показаний (анатомически узкий таз) было проведено плановое родоразрешение путем операции кесарева сечения. Родился живой доношенный мальчик массой 3450 г, длиной 53 см. Новорожденный был оценен по шкале Апгар 8-9 баллов. В раннем послеродовом пери-

оде возобновлено введение инфликсимаба и азатиоприна. По желанию женщины лактация была медикаментозно подавлена.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует увеличение показателя ФК у беременной пациентки, опередившее появление клинических признаков активации БК на фоне частичной потери ответа на ГИБП, а также его снижение по мере стихания активности воспаления в кишечнике после оптимизации лечения. Таким образом, изменение уровня ФК во время беременности в данном клиническом случае может рассматриваться как предиктор реактивации БК и индикатор эффективности лечения.

### **Клиническое наблюдение 2.**

Пациентка М., 25 лет обратилась с жалобами на боли в левых отделах живота, учащенный жидкий стул до 5 раз в сутки с примесью крови.

Согласно данным анамнеза, пациентка с 21-летнего возраста страдает язвенным колитом, тотальной формы поражения, хронического рецидивирующего течения. Во время обострений больная получала терапию глюкокортикоидами, 5-АСК, антибактериальными препаратами с хорошим эффектом. На протяжении последних 6 мес. на фоне поддерживающей терапии препаратами 5-АСК отмечалась клиническая, эндоскопическая и лабораторная ремиссия, на фоне которой наступила беременность. В связи с опасением неблагоприятных эффектов 5-АСК, самостоятельно отменила лечение со срока 4-5 недель гестации. На сроке 7 недель беременности пациентка отметила появление болей в животе, учащенный жидкий стул до 3-4 раз в сутки с примесью слизи и крови. Использовала лечение препаратами на основе лекарственных трав без клинического эффекта. Спустя три недели обратилась за медицинской помощью.

При лабораторном обследовании на себя обращали внимание повышение уровня ФК до 1150 мкг/г при умеренном повышении уровня СРБ (6 мг/л), снижение уровня гемоглобина до 105 г/л и концентраций железа и ферритина. Была возобновлена терапия препаратами 5-АСК (4 г/сут.) с хорошим клиническим эффектом. Через 3 недели после начала терапии отмечено улучшение общего состояния, нормализация СРБ, снижение ФК до 750 мкг/г. Учитывая улучшение состояния, пациентка самостоятельно уменьшила дозу терапии 5-АСК до 1,5 г/сут. Спустя 2 недели отмечен возврат клинических симптомов (вздутие живота, учащенный неоформленный стул с примесью крови). Была возобновлена терапия 5-АСК в прежней дозировке с хорошим клиническим эффектом. В последующем на протяжении беременности проводился ежемесячный контроль

уровня ФК. При достижении нормальных значений ФК через 2 мес. дозировка 5-АСК была снижена до поддерживающей 2 г/сут. За период дальнейшего наблюдения беременности и 6 мес. после родов сохранялась клиническая и лабораторная ремиссия ЯК.

В данном клиническом наблюдении прекращение поддерживающей терапии ЯК привело к реактивации воспалительного процесса в кишечнике во время беременности. Раннее снижение лечебной дозы 5-АСК после достижения клинической ремиссии, несмотря на высокие показатели ФК, свидетельствовавшие о сохранении воспалительного процесса в кишечной стенке, повлекло за собой усиление активности ЯК и необходимость более длительной терапии высокими дозами 5-АСК. Снижение дозы 5-АСК по достижении клинической и лабораторной ремиссии с нормализацией ФК позволило поддерживать ремиссию ЯК до конца беременности и в послеродовом периоде.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая диагностическая значимость ФК в отношении активности текущего воспаления в кишечнике и прогнозирования его реактивации при наличии клинической ремиссии ВЗК представляют большой практический интерес как при планировании беременности, так и для определения тактики лечения ЯК и БК при ее наступлении. Учитывая высокую информативность и неинвазивность метода определения, ФК представляет у беременных большую диагностическую ценность, чем у пациентов с ВЗК в целом. Принимая во внимание представленные данные литературы, нам представляется целесообразным включение определения ФК в алгоритм ведения пациенток с ВЗК на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности.

Выявление повышенных показателей ФК при планировании беременности даже при отсутствии симптомов активного ВЗК является указанием на необходимость сохранения или оптимизации терапии заболевания и целесообразность отсроченного планирования беременности на период достижения полной ремиссии ВЗК. При наступлении беременности часто встает вопрос о прекращении и ограничении терапии ВЗК в стремлении уменьшить лекарственную нагрузку на организм беременной женщины. Однако при ВЗК это далеко не всегда оправдано. Клиническая ремиссия ЯК и БК может не отражать гистологической активности заболевания. По этой причине необоснованное прекращение терапии субклинически активного

воспалительного процесса способствует развитию обострения заболевания во время беременности. В период беременности проведение эндоскопического исследования для контроля эффективности лечения ВЗК в подавляющем большинстве случаев не представляется возможным. По этой причине для контроля активности заболевания и эффективности лечения во время беременности оправданным является динамическое определение показателей ФК. Вопрос о возможности снижения доз лекарственной терапии или ее усиления у беременных следует решать с учетом не только клинической картины, но и на основании уровня ФК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФК является объективным и чувствительным маркером активности ВЗК во время беременности. Проведение динамического контроля ФК на этапе подготовки к зачатию и во время беременности позволяет определять наиболее благоприятный период для планирования беременности, оптимизировать терапию в зависимости от активности воспалительного процесса в кишечной стенке и предупреждать развитие клинических рецидивов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abdul Sultan, A. Adverse Pregnancy Outcomes Among Women with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study from England. / A.Abdul Sultan, J.West, L.Ban et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2016. – № 22. – p. 1621-1630.
2. Alibrahim, B. Fecal calprotectin use in inflammatory bowel disease and beyond: A mini-review. / B.Alibrahim, M.I.Aljasser, B.Salh // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015 Apr. – № 29 (3). – p. 157-63.
3. Bálint, A. Pregnancy does not affect fecal calprotectin concentration in healthy women. / A.Bálint, A.Berényi, K.Farkas et al. // *The Turkish Journal of Gastroenterology.* – 2017. – № 28 (3). – p. 171-175.
4. Bickelhaupt, S. Crohn's disease: small bowel motility impairment correlates with inflammatory-related markers C-reactive protein and calprotectin. / S.Bickelhaupt, S.Pazahr, N.Chuck et al. // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2013 Jun. – № 25 (6). – p. 467-73.
5. Bjarnason, I. The Use of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. / I.Bjarnason // *Gastroenterology & hepatology.* – 2017. – № 13 (1). – p. 53.
6. Boschetti, G. Levels of fecal calprotectin are

- associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. / G.Boschetti, M.Laidet, D.Moussata et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – № 110. – p. 865-872.
7. Committee Opinion. Guidelines for Diagnostic Imaging during Pregnancy. American Washington, DC, USA: College of Obstetricians and Gynecologists. – 2004.
8. Costa, F. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. / F.Costa, M.G.Mumolo, L.Ceccarelli et al. // *Gut.* – 2005 Mar. – № 54 (3). – p. 364-8.
9. Darr, U. Treat to Target in Inflammatory Bowel Disease: An Updated Review of Literature. / U.Darr, N.Khan // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* – 2017 Mar. – № 15 (1). – p. 116-125.
10. De Vos, M. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. / M.De Vos, E.J.Louis, J.Jahnsen et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2013. – № 19. – p. 2111-7.
11. De Vos, M. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. / M.De Vos, E.J.Louis, J.Jahnsen et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2013. – p. 19:2111-7.
12. D'Incà, R. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? / R.D'Incà, Dal E.Pont, V.Di Leo // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008 Aug. – № 103 (8). – p. 2007-14.
13. Fagerhol, M.K. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. / M.K.Fagerhol, I.Dale, T.Andersson // *Bull Eur. Physiopathol. Respir.* – 1980. – № 16 (Suppl). – p. 273-82.
14. García-Sánchez, V. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? / V.García-Sánchez, E.Iglesias-Flores, R.González et al. // *J. Crohns Colitis.* – 2010 Jun. – № 4 (2). – p. 144-52.
15. Gisbert, J.P. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. / J.P.Gisbert, F.Bermejo, J.L.Perez-Calle et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009 Aug. – № 15 (8). – p. 1190-1198.
16. Gomollón, F. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management. / F.Gomollón, A.Dignass, V.Annese et al. // *J. Crohns Colitis.* – 2017. – № 11 (1). – p. 3-25.
17. <http://ecco-jcc.oxfordjournals.org/content/ecco-jc/9/2/107.full.pdf>.
18. Johne, B. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. / B.Johne, M.K.Fagerhol, T.Lyberg et al. // *Mol. Pathol.* – 1997. – № 50. – p. 113-23.
19. Jones, J. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. / J.Jones, E.V.Jr.Loftus, R.Panaccione et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008 Nov. – № 6 (11). – p. 1218-24.
20. Julsgaard, M. Fecal Calprotectin Is Not Affected by Pregnancy: Clinical Implications for the Management of Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease. / M.Julsgaard, C.L.Hvas, R.B.Gearry et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2017 Jul. – № 23 (7). – p. 1240-1246.
21. Kallel, L. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. / L.Kallel, I.Ayadi, S.Matri et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009 Mar. – № 22 (3). – p. 340-345.
22. Kostas, A. Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. / A.Kostas, S.I.Siakavellas, C.Kosmidis et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2017 Nov 7. – № 23 (41). – p. 7387-7396.
23. Langhorst, J. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. / J.Langhorst, S.Elsenbruch, J.Koelzer et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008 Jan. – № 103 (1). – p. 162-9.
24. Lin, J.F. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. / J.F.Lin, J.M.Chen, J.H.Zuo et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2014 Aug. – № 20 (8). – p. 1407-15.
25. Liverani, E. How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. / E.Liverani, E.Scaiola, R.J.Digby et al. // *World Journal of Gastroenterology.* – 2016. – № 22 (3). – p. 1017-1033.
26. Louis, E. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. / E.Louis, J.Y.Mary, G.Vernier-Massouille et al. // *Gastroenterology.* – 2012 Jan. – № 142 (1). – p. 63-70. e5; quiz e31.
27. Magro, F. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. / E.Louis, J.Y.Mary, G.Vernier-Massouille et al. // *J. Crohns Colitis.* – 2017. – № 11. – p. 649-670.
28. McConnell, Ryan A. et al. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease. / Ryan A.McConnell, et al. // *Gastroenterology Clinics.* – 2016. – № 45 (2). – p. 285-301.
29. Molander, P. Does fecal calprotectin predict short-

- term relapse after stopping TNF $\alpha$ -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? / P.Molander, M.Farkkila, A.Ristimaki et al. // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2015. – № 9 (1). – p. 33-40.
30. Nguyen, G. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. / G.Nguyen, C.Seow, C.Maxwell et al. // *Gastroenterology*. – 2016 Mar. – № 150 (3). – p. 734-757.
31. O'Toole, A. Inflammatory bowel disease increases risk of adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. / A.O'Toole, O.Nwanne, T.Tomlinson // *Digestive diseases and sciences*. – 2015. – № 60 (9). – p. 2750-2761.
32. Roseth, A.G. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. / A.G.Roseth, E.Aadland, J.Jahnsen et al. // *Digestion*. – 1997. № 58. – p. 176-80.
33. Røseth, A.G. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. / A.G.Røseth, M.K.Fagerhol, E.Aadland et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1992 Sep. – № 27 (9). – p. 793-8.
34. Roseth, A.G. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. / A.G.Roseth, P.N.Schmidt, M.K.Fagerhol // *Scand J. Gastroenterol.* – 1999. – № 34. – p. 50-4.
35. Schoepfer, A. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. / A.Schoepfer, C.Beglinger, A.Straumann et al. // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2013. – № 19 (2). – p. 332-341.
36. Schoepfer, A.M. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAl. / A.M.Schoepfer, C.Beglinger, A.Straumann et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – № 105 (1). – p. 162-169.
37. Schweistein, H. Serum Chitinase 3-like-1 (CHI3L1) and Fecal Calprotectin Levels for Non-Invasive Disease Activity Assessment in IBD Patients During Pregnancy. / H.Schweistein, T.Adar, S.Shteingart et al. // *Gastroenterology*. – 2016. – № 150 (4). – S987.
38. Shitrit, A. Limitations in Using Fecal Calprotectin As a Biomarker of IBD Disease Activity During Pregnancy. / A.Shitrit, I.Miznikov, T.Adar et al. // *Gastroenterology*. – 2015. – № 148 (4). – S-452.
39. Sipponen, T. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. / T.Sipponen, K.L.Kolho // *Scand J. Gastroenterol.* – 2010 Aug. – № 45 (7-8). – p. 872-7.
40. Sipponen, T. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. / T.Sipponen, E.Savilahti, K.L.Kolho et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008 Jan. – № 14 (1). – p. 40-46.
41. Tibble, J.A. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. / J.A.Tibble, G.Sigthorsson, S.Bridger et al. // *Gastroenterology*. – 2000 Jul. – № 119 (1). – p. 15-22.
42. Van Rheenen, P.F. Fecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. / P.F.Van Rheenen, E.Van de Vijver, V.Fidler // *The BMJ*. – 2010. – № 341. – c3369.
43. Vermeire, S. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. / S.Vermeire, A.G.Van, P.Rutgeerts // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2004. – № 10. – p. 661-665.
44. Walkiewicz, D. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. / D.Walkiewicz, S.L.Werlin, D.Fish et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008 May. – № 14 (5). – p. 669-73.
45. Walsham, N.E. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. / N.E.Walsham, R.A.Sherwood // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2016. – № 9. – p. 21-29.



# ЛИКВИДАЦИЯ ДВУСТВОЛЬНЫХ ИЛЕОСТОМ (обзор литературы)

Ланцов И.С., Москалев А.И., Сушков О.И.

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

*[Ключевые слова: двуствольная илеостома, превентивная илеостома, закрытие илеостомы, ликвидация илеостомы, внутрибрюшное закрытие илеостомы]*

## LOOP ILEOSTOMY CLOSURE (review)

Lantsov I.S., Moskalev A.I., Sushkov O.I.

State Scientific Centre of Coloproctology named after A.N.Ryzhih, Moscow, Russia

*[Key words: loop ileostomy, preventive ileostomy, ileostomy closure, reversal ileostomy]*

*Адрес для переписки: Ланцов И.С., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423; e-mail: info@gnck.ru*

### **ПРЕВЕНТИВНАЯ ИЛЕОСТОМА. ЕЕ МЕСТО В ХИРУРГИИ КИШЕЧНИКА**

Медицинская реабилитация пациентов, перенесших различные оперативные вмешательства, является одной из приоритетных задач современной хирургии. Ввиду непрерывного роста заболеваемости раком толстой кишки, увеличивается и количество выполняемых оперативных вмешательств, которые заканчиваются формированием превентивной стомы. Принципиально кишечные стомы разделяют на постоянные и временные. Временные кишечные стомы, в основном, накладывают для отключения дистальных отделов кишечника из естественного пассажа на ограниченный период времени. Учитывая это обстоятельство, наиболее часто прибегают к формированию двуствольных (петлевых) кишечных стом. Техника их наложения наиболее проста, вмешательства по их ликвидации наименее травматичны и, в целом, легче переносятся пациентами [25,49]. Операция по закрытию двуствольной илеостомы является одной из ступеней, позволяющей пациенту преодолеть барьер социального, психологического дискомфорта и вернуться к привычному образу жизни. Среди общего спектра заболеваний выведение превентивной илеостомы в настоящее время стало рутинным элементом хирургического лечения пациентов: с опухолями прямой кишки низкой локализации, выполняемое в 49% случаев, со сформированным тонкокишечным резервуаром после удаления толстой кишки по поводу язвенного колита – в 35%, дивертикулярной болезнью ободочной

кишки – в 8%; патологическими изменениями, обусловленными болезнью Крона – в 1%, а также прочими состояниями, достигающими 7% [2, 25].

Основной целью формирования илеостомы является профилактика клинически значимой несостоятельности колоректального и колоанального анастомозов (НА), частота развития которой колеблется от 13,6% до 40% [29,34-36]. По данным литературы выведение превентивной илеостомы позволяет снизить частоту проявления НА практически в 8 раз – до 5,5% ( $p=0,02$ ), тем самым, благоприятно влияя на состояние пациента и его выздоровление [10].

Существовало предубеждение, что выведение петли терминального отдела подвздошной кишки сопровождается значительными нарушениями водно-электролитного и белкового балансов, необходимостью длительной инфузионной терапии, помимо этого – уход за илеостомой представлял существенные сложности, связанные с отсутствием адекватных технических средств реабилитации [44].

К настоящему времени стало понятным, что петлевая илеостома более предпочтительна и безопасна, чем колостома, вследствие меньшего числа гнойно-воспалительных осложнений, таких как: нагноение послеоперационной раны, парастомальные свищи [25,49]. Во-вторых, брыжейка тонкой кишки более мобильна, в отличие от брыжейки толстой кишки, что позволяет избежать ретракции кишки в раннем послеоперационном периоде и облегчить выведение илеостомы у пациентов с ожирением.

В-третьих, различные диаметры тонкой и толстой кишок диктуют необходимость формирования сопоставимых отверстий в толще мышц передней брюшной стенки для вывода стомы, что чревато формированием парастомальных грыж [1,25,49].

### **СПОСОБЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТОНКОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ. ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ**

Восстановительная операция при двуствольных превентивных илеостомах принципиально включает три этапа: выделение петли кишки, несущей стому, из тканей передней брюшной стенки, формирование илео-илеоанастомоза и ушивание раны. Как правило, большинство восстановительных операций выполняют местным парастомальным доступом. Однако, нередко возникают ситуации, когда использование местного доступа невозможно, а порой – нецелесообразно. К таким факторам относятся: выраженный рубцово-спаечный процесс в брюшной полости, необходимость полноценной ревизии органов брюшной полости для исключения рецидива основного заболевания, выполнение повторной обширной резекции тонкой кишки. Таким образом, относительно простая операция ликвидации двуствольной илеостомы может перерасти в довольно сложную, что влечет за собой скрытые трудности и может привести к последующим осложнениям.

Существует большое число модификаций и вариантов межкишечных анастомозов. По используемым средствам различают ручные и механические швы; по числу рядов швов – однорядные и многорядные; по способу формирования – «конец-в-конец», который может быть циркулярным и в  $\frac{3}{4}$  по Мельникову, «бок-в-бок», «конец-в-бок»; по отношению к направлению кишечной струи – изоперистальтические и антиперистальтические.

Ручное формирование кишечного шва позволяет достигать прецизионного сопоставления кишечной стенки, придавать разнообразные формы шву (что важно при разнице в диаметре анастомозируемых отделов), контролировать состояние кишки при наложении каждого шва. К отрицательным сторонам следует отнести длительность этой манипуляции и субъективный фактор в виде невозможности наложения всех швов с одинаковой и адекватной компрессией сопоставляемых тканей на одном расстоянии друг от друга и от края пересеченной кишки.

Механический шов даёт возможность максимально стандартизировать и ускорять процесс наложения анастомоза, этот метод прост в исполнении. Применение линейных сшивающих аппаратов при ликвидации петлевой илеостомы позволяет накла-

дывать анастомоз, ширина просвета которого в 2-3 раза превосходит ширину просвета обоих анастомозируемых отделов и сужение анастомоза не развивается даже при выраженной воспалительной реакции в этой зоне. Казалось бы, такой способ должен полностью исключать возможность развития нарушений проходимости в сегменте кишки с анастомозом, тем не менее, подобное осложнение всё-таки развивается и составляет, по данным разным авторам, 1,0-4,3% [33, 38]. Кроме того, известно, что степлерный способ формирования анастомоза приводит к редукации кровотока в области металлических скрепок, который может снижаться более, чем на 40%, тогда как при ручном способе этот показатель не превышает 10%. Возможно, этот факт является доказательством того, почему аппаратные анастомозы чаще имеют исходы в фиброз и стриктуры [50,53]. Данную особенность механического шва следует рассматривать как фактор риска развития осложнений со стороны анастомоза. К отрицательным сторонам также нужно отнести увеличение стоимости вмешательства за счёт применения двух и более кассет [16,19,42].

По числу рядов швов анастомозы подразделяют на одно- и многорядные. Формирование однорядных анастомозов, по мнению сторонников этого метода, предполагает более точное сопоставление подслизистого слоя, не образует вала тканей и не суживает просвет кишки, требует меньше времени и расхода шовного материала. Использование двухрядного шва подразумевает формирование первого ряда швов в качестве гемостатического, второго – в качестве основного механического – удерживающего.

Экспериментальные исследования позволили установить, что однорядный шов не приводит к нарушению кровообращения в области межкишечного соустья, а его эпителизация происходит быстрыми темпами. Также при сравнительном изучении обоих вариантов анастомозов на герметичность установлено, что однорядный шов уступает двухрядному шву только в течение первых суток послеоперационного периода в давлении, которое необходимо для нарушения герметичности анастомоза – 183 и 213 мм рт. ст., соответственно. На 3-и сутки после операции прочность однорядного анастомоза уже превосходит прочность двухрядного – 123 и 102 мм рт. ст. На 7-е сутки достоверных различий по этому показателю не наблюдается – 276 и 240 мм рт. ст. Данные получены на собаках в ходе последовательного раздувания воздухом анастомоза до нарушения его герметичности. Некоторые хирурги предпочитают накладывать второй ряд серозно-мышечных швов, тем самым увеличивая площадь соприкосновения серозных оболочек,

однако, необходимо учесть тот факт, что исходя из биомеханики швов и прочностных характеристик стенки кишки, при увеличении внутрикишечного давления возможно прорезывание швов 2-го ряда с развитием НА [50,53].

### **ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛИКВИДАЦИИ ПЕТЛЕВОЙ ИЛЕОСТОМЫ**

Наличие петлевой илеостомы предполагает через некоторое время операцию по её ликвидации. Несмотря на кажущуюся простоту выполнения данного вмешательства, различные исследования демонстрируют высокую частоту осложнений, что связано с внутрибрюшным расположением илео-илеоанастомоза, которая достигает 30%. Летальность при этом колеблется в пределах 0,1-4,0%. Структура осложнений, в основном, представлена несостоятельностью тонкокишечных анастомозов (НА), нарушением проходимости кишечника, обусловленной спаечной непроходимостью (СН), анастомозитом, послеоперационным парезом ЖКТ (ПП ЖКТ), а также инфекцией в области хирургического вмешательства (ИОХВ) [9,11,14, 15,17,18, 30,39-41,46,51,54].

Наиболее грозным осложнением является несостоятельность илео-илеоанастомоза. НА может реализоваться в виде: перитонита, внутрибрюшного абсцесса или наружного свища тонкой кишки. Частота НА может достигать 8% [14,17,25,30,40,41]. Развитие НА при закрытии петлевой стомы лишает смысла все усилия, предпринятые в ходе многоэтапного лечения, вносит существенные коррективы в план лечения и реабилитации пациентов, демотивирует как больного, так и хирурга. В связи с этим, любой уровень несостоятельности, помимо нулевого, следует считать неприемлемым.

Значительно более распространённым осложнением является нарушение кишечной проходимости в послеоперационном периоде, достигающей 17% [14,17,25,30,40,41].

Одной из основных причин непроходимости может быть механическая, при которой нарушение проходимости развивается вследствие сужения просвета кишки в области анастомоза. Помимо субъективного фактора в виде технических ошибок при наложении межкишечного соустья, также существуют и объективные причины возникновения данного осложнения. Известно, что заживление кишечного шва протекает согласно тем же самым закономерностям репаративной регенерации, что и заживление любой другой раны. Сначала развиваются явления экссудации и отёка в зоне кишечного шва, максимально выраженные на 2-4 сутки после операции и вызывающие перекрытие просвета кишки. Постепенно явления отёка уменьшаются,

экссудация сменяется явлениями пролиферации и происходит восстановление кишечной проходимости. Кроме того, за время существования петлевой стомы, в отключенной части тонкой кишки возникают атрофические и воспалительные изменения её стенки, часто приводящие к сужению её просвета. Несоответствие ширины просветов функционирующей и отключённой частей подвздошной кишки на фоне развития отёка в зоне кишечного шва приводят к образованию временного механического препятствия в зоне анастомоза.

Другой причиной нарушений проходимости кишечника после закрытия петлевой илеостомы следует считать ПП ЖКТ, представляющий собой одну из главных проблем в хирургии, частота развития которого составляет 3-17% [3,5,9,12,14,16,17,19,21-23,27,28,30-32,55].

В основе патогенетического механизма развития ПП ЖКТ лежит множество факторов, среди которых основными являются: операционная травма, нарушение гуморальной регуляции кишечника, угнетение спинномозговых рефлексов, повышенная активность симпатической иннервации, назначение опиоидных препаратов, которые воздействуют на одноименные рецепторы, а также нарушения водно-электролитного и белкового балансов. Нарушение проходимости кишечника приводит к неспособности усвоения нутриентов, что становится причиной преобладания процессов катаболизма [12]. Все вышеуказанные обстоятельства требуют коррекции плана лечения, что неизменно увеличивает сроки пребывания в стационаре и расходы на лечение.

Дифференцировать, что именно стало причиной нарушения проходимости кишечника – сужение в области анастомоза или же ПП ЖКТ – затруднительно, ведь это возможно достоверно установить только при рентген-контрастном исследовании, что технически затруднено на фоне данного состояния. При этом оба варианта развития нарушения проходимости кишечника клинически протекают одинаково и требуют идентичных первоначальных лечебных мероприятий, что при анализе данных литературы позволяет их объединить в одну группу.

Большинство исследователей совершенно обосновано считают основной и очевидной причиной развития послеоперационного нарушения проходимости – механическое препятствие в области тонко-тонкокишечного соустья. Так, Hasegawa et al. [40] отмечает, что развитие пареза ЖКТ в группе аппаратного способа формирования илео-илеоанастомоза практически в 5 раз ниже, чем в группе ручного способа закрытия стомы и составляет 3% против 14% в группе ручного способа ( $p=0,01$ ), что

связывает с фиксированной шириной просвета анастомоза, который даже на фоне отека не приводит к снижению пропускной способности анастомоза.

Необходимо отметить, что изучению характеристик и особенностей анастомозов посвящено большое число клинических и экспериментальных исследований. При этом, разнообразие в сочетании приведённых характеристик существенно снижает гомогенность сравниваемых групп и затрудняет анализ материала. Так, в одном из первых, посвященных этому вопросу проспективных исследований, Hull T.L. et al. [55] провели сравнение ручного и механического методов. В основной группе закрытие петлевой илеостомы проводилось аппаратным способом по типу «бок-в-бок» (31 пациент), в контрольной группе – ручным способом по типу «конец-в-конец» (30 пациентов). Нарушение кишечной проходимости было отмечено у 2 (6,7%) пациентов контрольной группы и у 1 (3,2%) – основной, еще 1 (3,2%) пациент из группы аппаратного закрытия и 2 (6,6%) больных из группы ручного закрытия были оперированы на 8-е и 10-е сутки по поводу ранней кишечной непроходимости, которую не удалось разрешить консервативными мероприятиями. Аппаратная методика потребовала, в среднем, на 15 минут меньше времени для закрытия стомы. Авторы пришли к выводу, что степлерный метод реже сопровождается нарушениями проходимости кишечника в послеоперационном периоде, но это не влияет на послеоперационный койко-день и частоту повторных госпитализаций. К недостаткам работы следует отнести малое число наблюдений.

В аналогичное исследование Hasegawa et al. [40] был включен 141 пациент. Группы были гомогенны, в том числе по технике вмешательства и квалификации оперирующего хирурга. Нарушение проходимости кишечника достоверно чаще развивалось при формировании ручного анастомоза (14% против 3%,  $p=0,01$ ). Это повлияло на длительность пребывания пациента в стационаре, которое при степлерной методике было меньше на 2 дня ( $p=0,09$ ). Время операции было статистически значимо меньше при выполнении аппаратного способа ( $p=0,03$ ), однако разница составила всего 4 минуты, что оказывается не столь существенным. Тем не менее, авторы пришли к заключению о необходимости более широкого применения аппаратного метода.

Чернышовым С.В. и соавт. [4] было проведено проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнивались двухрядный ручной и степлерный анастомозы при закрытии петлевых илеостом у 119 пациентов. Частота развития наруше-

ния проходимости кишечника при использовании ручного способа была достоверно выше и составила 16,7%. Не было отмечено ни одного случая ПП ЖКТ в группе аппаратного способа формирования анастомоза ( $p=0,04$ ). При этом, сами авторы отмечают, что использование аппарата минимизирует риски возникновения осложнений, связанных с анастомозом, в отличие от анастомоза, сформированного ручным способом.

Markides G.A. et al. [21] выполнили мета-анализ, в который включили 4508 пациентов из 4 проспективных рандомизированных и 10 нерандомизированных сравнительных исследований. Авторы пришли к выводу о предпочтении степлерного анастомоза ручному. Тем не менее, необходимость выработки собственного взгляда на данную проблему стала причиной проведения этой же группой авторов самостоятельного исследования, посвящённого рассматриваемой проблеме. В 2015 г. проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое были включены 108 пациентов. Результаты лечения больных в группах с ручными и степлерными анастомозами были сопоставимы по времени операции ( $p=0,35$ ), летальности ( $p=0,44$ ), частоте НА ( $p=1,00$ ), частоте выявления скопления жидкости в брюшной полости ( $p=0,65$ ), случаям развития нарушений кишечной проходимости ( $p=1,00$ ), выполнения повторных операций ( $p=0,65$ ), общей частоте осложнений ( $p=0,08$ ). При этом длительность пребывания пациентов в стационаре после операции была достоверно больше в группе больных с аппаратным швом (4 против 3 дней, соответственно,  $p=0,009$ ). Результаты исследования, однозначно, говорили в пользу приоритета ручного способа формирования анастомоза [20]. Отсутствие отличий между ручным и аппаратными способами закрытия петлевой илеостомы по уровню осложнений и послеоперационному койко-дню было обнаружено в ретроспективном сравнительном исследовании с высокой степенью доказательности, проведённом в Кливлендской клинике. В исследование были включены 1504 пациента после формирования тонкокишечных резервуаров в 1983-2002 гг. Более чем в 85% наблюдений анастомоз формировался ручным способом и результаты исследования не заставили авторов сменить свои предпочтения, так как достоверной разницы в результатах лечения при использовании шивающего аппарата отметить не удалось [30].

В аналогичном ретроспективном исследовании Horisberger et al. [13] ручной и аппаратный способы закрытия петлевых илеостом отличались только по времени операции на 17 минут и были сопоставимы по частоте развития осложнений и длительности пребывания в стационаре после операции.



В исследовании Poskus E. et al. [23] не было получено достоверных различий между закрытием илеостомы в  $\frac{3}{4}$  и формированием циркулярного анастомоза, уровень осложнений составил 6,9% и 6,7%, соответственно. Однако, авторы выявили один интересный фактор – опыт хирурга. Сравнению подверглись результаты операций одного опытного и 14-ти молодых хирургов (медиана количества выполненных операций каждым хирургом – 5). Частота возникновения послеоперационных осложнений среди молодых докторов составила 19,8%, у опытного врача – 4,9% ( $p=0,03$ ).

Ретроспективный анализ влияния способа закрытия петлевой илеостомы на результаты лечения был проведён в клинике Мейо за период с 2005 по 2010 гг. В исследование были включены 944 пациента. Восстановительную операцию по ликвидации стомы осуществляли тремя способами формирования анастомоза: в  $\frac{3}{4}$  по Мельникову – 49,3%, аппаратным способом по типу «бок-в-бок» – 33,4%, ручным способом по типу «конец-в-конец» с резекцией сегмента кишки, несущего стому – 17,3% наблюдениях [37]. Общий уровень осложнений достиг 21,5%, при этом нарушение кишечной проходимости составило более половины из них – 12,7%. При ручном способе закрытия илеостомы в  $\frac{3}{4}$  нарушение проходимости кишечника развилось в 13,9% наблюдений, при аппаратном способе – в 6,7% случаев, при ручном способе по типу «конец-в-конец» – у 20,9% оперированных больных ( $p<0,001$ ). Длительность госпитализации в группе закрытия илеостомы в  $\frac{3}{4}$  составила 5,1 дней, с использованием сшивающе-режущего аппарата – 4,7 дня, при анастомозе по типу «конец-в-конец» – 6,2 дней ( $p<0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что если возникает необходимость резекции сегмента подвздошной кишки, несущего стому, то вариант формирования степлерного анастомоза предпочтительнее ручного способа «конец-в-конец», так как формирование аппаратного анастомоза более быстрое, сопровождается меньшим пребыванием пациента в стационаре. Если нет такой необходимости, закрытие илеостомы в  $\frac{3}{4}$  вполне оправдано и сопоставимо по результатам с аппаратным способом. Несмотря на обширный клинический материал, данная работа имеет все недостатки, присущие ретроспективному исследованию, сужая доказательную базу. Более того, одним из значимых моментов, на который указывали авторы, оказался тот факт, что именно на эти годы пришлось внедрение программы ускоренного выздоровления у данной категории пациентов, что само по себе может влиять на восстановление функции кишечника в послеоперационном периоде и нивелировать различия по способу формирования

анастомоза. Оказалось, что в случае неосложненного течения послеоперационного периода длительность госпитализации пациента составляет 4 дня и многие пациенты могли бы быть выписаны ранее указанного срока [8,37]. Сократить средний послеоперационный койко-день до 48 часов удалось Bracey et al. путем внедрения программы ускоренного выздоровления. Частота повторной госпитализации при этом достоверно не увеличилась [7,8].

Необходимость расширения доказательной базы – стала причиной проведения международного мультицентрового рандомизированного исследования NASTA-Trial [17]. В него было включено 337 пациентов, перенесших восстановительные операции в 27 специализированных отделениях. Частота развития нарушений кишечной проходимости достоверно не различалась между группами ручного и аппаратного закрытия илеостом ( $p=0,1$ ). При кажущейся однородности групп необходимо обратить внимание на технику формирования как степлерных, так и ручных анастомозов. При аппаратном способе дополнительное укрепление механической линии швов выполнялось в 91% случаев. При ручном закрытии илеостомы применялись способы по типу «конец-в-конец» и «бок-в-бок», при этом использовался непрерывный двухрядный шов в 31% случаев и непрерывный однорядный шов – в 45% наблюдений, двухрядный шов отдельными узловыми швами – у 3% оперированных больных, однорядный шов отдельными узловыми швами – у 20% пациентов, а также комбинированный двухрядный непрерывный с отдельными узловыми швами – лишь в 1% операций. При этом достоверно значимых различий в частоте развития осложнений достигнуто не было. По мнению авторов, ручной метод формирования тонкокишечного анастомоза является одним из самых удобных способов закрытия илеостомы и служит хорошим опытом для отработки навыков молодых хирургов [17,23]. Тем не менее, нельзя считать не обоснованной позицию некоторых исследователей, полагающих, что формирование аппаратного анастомоза представляет собой более стандартную, технически простую и быструю методику выполнения операции [55].

Другую проблему восстановительных операций составляет ИОХВ, что связано с транслокацией бактериальной внутрипросветной флоры за пределы кишечной стенки [52]. Общая частота гнойно-воспалительных осложнений, по данным различных авторов, достигает 30% [43,45,47,48,58]. Развитие ИОХВ также, как и нарушение кишечной проходимости сопровождаются увеличением длительности пребывания в стационаре и удорожа-

нием лечения [40]. Микрофлора осложнённых ран при закрытии илеостом представлена, в основном, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *St. aureus* [15].

В клинике Мейо частота ИОХВ составила 3,6-6,1% среди групп пациентов с различными способами формирования анастомоза ( $p=0,7$ ). Данные NASTA-Trial свидетельствуют о развитии раневой инфекции в 11,7-15,2% случаев в группах ручного и аппаратного закрытия, также без достоверных различий между ними [17,18].

Высокий уровень ИОХВ продемонстрирован в проспективном исследовании Hasegawa et al. [40]: 8,5% и 10% в аппаратной и ручной группах закрытия илеостомы, соответственно, без статистически достоверных различий между группами по этому показателю. В тоже время, ряд авторов получили низкие показатели развития гнойно-воспалительных осложнений со стороны раны – 1,6-4,6%, что может свидетельствовать о недостаточном количестве наблюдений [19,21,38,55]. К основным факторам риска развития ИОХВ относят послеоперационную химиотерапию ( $p=0,017$ ), гипоальбуминемию и ожирение ( $p<0,001$ ) [11,15,25,56,57].

Немаловажным фактором в развитии ИОХВ является способ закрытия кожного раневого дефекта. Установлено, что ушивание кожи, непосредственно после оперативного вмешательства, имеет частоту развития нагноительных осложнений в 2 раза меньше, чем при позднем его закрытии (4-е сутки), достигающую 10%. При анализе данных установлено, что линейное ушивание раны сопровождается большим числом ИОХВ – 21,8%, в отличие от кيسетообразного ушивания, где частота развития нагноительных осложнений оказалась в 9 раз ниже ( $p=0,021$ ), а удовлетворенность пациента видом раны после кисетообразного ушивания – выше ( $p=0,043$ ) [6,15].

Другим осложнением при операциях ликвидации петлевых илеостом является кровотечение из области анастомоза. По данным различных авторов, его частота колеблется в пределах 1,6-8,0%, в среднем, составляя 2,2%. Ни в одном из исследований нет достоверных различий по частоте кровотечений в зависимости от способа формирования анастомоза [9,11,25,27,30,40].

### **ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИКВИДАЦИИ ДВУСТВОЛЬНЫХ ИЛЕОСТОМ**

Важным аспектом восстановительного лечения у пациентов с превентивными петлевыми илеостомами является вопрос его стоимости. Просчитать финансовую целесообразность каждого из способов закрытия илеостом при этом достаточно сложно, так как в разных странах действуют свои индивидуальные модели здравоохранения и политика

ценообразования. Тем не менее, принципиально при оценке стоимости лечения можно выделить два фактора: затраты на сшивающие аппараты и на лечение осложнений. По данным Senagore et al. [26], средняя стоимость пребывания пациента с осложнениями в 2007 г. составила 18000 \$ при среднем сроке пребывания больного в стационаре в течение 9,3 дней и 11700 \$ при отсутствии данного осложнения и пребывании пациента в стационаре в течение 5,3 дней.

В другом исследовании на стоимость лечения также оказывала влияние длительность операции. Так, применение сшивающего аппарата, сокращая время операции даже на 15 минут, позволило уменьшить расходы, в среднем, на 241 \$, что само по себе свидетельствует о предпочтении степлерного метода, несмотря на увеличение затрат на материальное обеспечение хирургического вмешательства [55]. К сожалению, данная модель актуальна в системе здравоохранения США и не может быть применена в системе здравоохранения Российской Федерации в виду развитой структуры страховой медицины.

Аппаратный способ оказался экономически более целесообразным и в исследовании Horisberger et al. [13]. Окончательная стоимость лечения с учетом времени работы операционной, стоимости расходных материалов, количества дней пребывания в стационаре составила, в среднем, 4703 € при использовании степлерного способа формирования анастомоза и 5355 € – при ручном.

Шельгиным Ю.А. и соавт. [27] была представлена гипотетическая модель возможной экономии денежных средств. Учитывая, что среднее время госпитализации пациента в группе аппаратного закрытия илеостомы было на 2 дня меньше, чем в группе ручного способа, потенциальная экономия денежных средств могла составить около 100 € на пациента.

Возможность оптимизации лечения и экономии средств была оценена в работе Peacock et al. [22]. В исследование было включено 96 пациентов. При наличии условий к выписке всех пациентов в день выполнения операции, вероятность экономии денежных средств могла бы составить порядка 72.000 £. Однако, как указали авторы, выгоды от столь быстрой выписки могут нивелироваться увеличением стоимости за счет увеличения частоты повторных госпитализаций, достигающей 10,7%. Закрытие илеостомы менее, чем через 2 недели после ее формирования, также позволяет сокращать расходы (13724 против 16728 €,  $p=0,01$ ), однако уровень осложнений достоверно увеличивается [11,24].

К сожалению, в настоящее время нельзя экстрапо-

лизовать результаты, полученные американским и европейским сообществом хирургов, на территорию Российской Федерации, так как различие экономических систем, производства, школ хирургов, социальных условий проживания пациентов – безусловно, накладывают свой отпечаток на качество и уровень хирургии в нашей стране.

Как видно из представленного обзора литературы проблема выбора способа ликвидации петлевой илеостомы до сих пор актуальна. Различные аудиты, международные исследования не могут дать конкретного ответа на вопрос: какой же из способов ликвидации двустольной илеостомы наиболее целесообразен с учетом возможного развития послеоперационных осложнений, а также медико-экономической эффективности лечения?

Возможно, в погоне за эфемерной экономической выгодой мы жертвуем качеством хирургии, выбирая не оптимальный для конкретной ситуации способ ликвидации илеостомы, что порой приводит к осложнениям, которых можно было бы избежать, а на их ликвидацию приходится тратить средства, несоизмеримо большие. Или же наоборот: использование методик равнозначно с точки зрения затрат и частоты развития осложнений и отдавать предпочтение в настоящее время стоит методу, наиболее экономически эффективному, что является приоритетной задачей текущего момента в нашей стране с учетом сокращения расходов на здравоохранение в условиях перманентного экономического кризиса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев, Г.И. Выбор оптимального вида превентивной кишечной стомы / С.В.Чернышов, Г.И.Воробьев, С.И.Севостьянов // Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2007. – т. 2. – с. 69-74.
2. Лихтер, М.С. Мультидисциплинарный подход к лечению больных колоректальным раком с вовлечением органов мочевыделительной системы / М.С.Лихтер, Ю.А.Шельгин, С.И.Ачкасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – т. 12. – с. 34-39.
3. Хомяков, Е.А. Неостигмин в лечении и профилактике послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта (Метаанализ и систематический обзор литературы) / Е.Г.Рыбаков, Е.А.Хомяков, А.А.Пономаренко // Колопроктология. – 2016. – т. 3. – № 57. – с. 91-102.
4. Чернышов, С.В. Аппаратный и ручной шов при закрытии превентивных илеостом / С.В.Чернышов, В.Н.Кашников, Е.Г.Рыбаков и

- соавт. // Колопроктология. – 2008. – т. 2. – № 24. – с. 40-43.
5. Чернышов, С.В. Показания и выбор вида превентивной стомы при плановых хирургических вмешательствах по поводу рака прямой кишки / С.В.Чернышов, С.И.Севостьянов, В.Н.Кашников // Колопроктология. – 2005. – т. 2. – № 3 (13). – с. 33-38.
6. Alvandipour, M. Purse-String Versus Linear Conventional Skin Wound Closure of an Ileostomy: A Randomized Clinical Trial / M.Alvandipour, B.Gharedaghi, H.Khodabakhsh et al. // Ann. Coloproctol. – 2016. – v. 32. – № 4. – p. 144-149.
7. Baraza, W. Postoperative management after loop ileostomy closure: are we keeping patients in hospital too long? / W.Baraza, J.Wild, W.Barber et al. // Ann. R. Coll Surg. Engl. – 2010. – v. 92. – № 1. – p. 51-55.
8. Bracey, E. Ileostomy closure in an enhanced recovery setting / E.Bracey, H.Chave, A.Agombar et al. // Color. Dis. – 2015. – v. 17. – № 10. – p. 917-921.
9. Feinberg, S.M. Complications of loop ileostomy. / S.M.Feinberg, R.S.McLeod, Z.Cohen // Am. J. Surg. – 1987. – v. 153. – № 1. – p. 102-107.
10. Ulrich, A.B. Diverting stoma after low anterior resection: more arguments in favor. / A.B.Ulrich, C.Seiler, N.Rahbari et al. // Dis. Colon Rectum. – 2009. – v. 52. – № 3. – p. 412-418.
11. Wong, K.S. Loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy: outcome in 1,504 patients. / K.S.Wong, F.H.Remzi, E.Gorgun et al. // Dis. Colon Rectum. – 2005. – v. 48. – № 2. – p. 243-250.
12. Gong, J. Stapled vs hand suture closure of loop ileostomy: a meta-analysis / J.Gong, Z.Guo, Y.Li et al. // Color. Dis. – 2013. – v. 15. – № 10. – p. 561-568.
13. Horisberger, K. Loop ileostomy closure: comparison of cost effectiveness between suture and stapler / K.Horisberger, G.Beldi, D.Candinas // World J. Surg. – 2010. – v. 34. – № 12. – p. 2867-2871.
14. Sajid, M.S. Systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials comparing purse-string vs conventional linear closure of the wound following ileostomy (stoma) closure / M.S.Sajid, M.I.Bhatti, W.F.Miles // Gastroenterol. Rep. – 2015. – v. 3. – № 2. – p. 156-161.
15. Lahat, G. Wound infection after ileostomy closure: a prospective randomized study comparing primary vs. delayed primary closure techniques / G.Lahat, H.Tulchinsky, G.Goldman et al. // Tech. Coloproctol. – 2005. – v. 9. – № 3. – p. 206-208.
16. Leung, T.T. Comparison of stapled versus handsewn loop ileostomy closure: a meta-analysis / T.T.Leung, A.R.MacLean, W.D.Buie et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2008. – v. 12. – № 5. – p. 939-944.
17. Loffler, T. HAnd Suture Versus STAppling for

- Closure of Loop Ileostomy (HASTA Trial): results of a multicenter randomized trial (DRKS00000040) / T.Loffler, I.Rossion, T.Bruckner et al. // *Ann. Surg.* – 2012. – v. 256. – № 5. – p. 826-828.
18. Luglio, G. Ileostomy reversal with handsewn techniques. Short-term outcomes in a teaching hospital / G.Luglio, F.Terracciano, M.C.Giglio et al. // *Int. J. Color. Dis.* – 2017. – v. 32. – № 1. – p. 113-118.
19. Mansfield, S.D. Complications of loop ileostomy closure: a retrospective cohort analysis of 123 patients / S.D.Mansfield, C.Jensen, A.S.Phair et al. // *World J. Surg.* – 2008. – v. 32. – № 9. – p. 2101-2106.
20. Markides, G.A. Reversal of loop ileostomy under an Enhanced Recovery Programme – Is the stapled anastomosis technique still better than the handsewn technique? / G.A.Markides, I.Wijetunga, M.McMahon et al. // *Int. J. Surg.* – 2015. – v. 23. – №A. – p. 41-45.
21. Markides, G.A. Meta-analysis of handsewn versus stapled reversal of loop ileostomy / G.A.Markides, I.U.Wijetunga, S.R.Brown et al. // *ANZ J. Surg.* – 2015. – v. 85. – № 4. – p. 217-224.
22. Peacock, O. Closure of loop ileostomy: potentially a daycase procedure? / O.Peacock, C.I.Law, P.W.Collins et al. // *Tech. Coloproctol.* – 2011. – v. 15. – № 4. – p. 431-437.
23. Poskus, E. Complications after Loop Ileostomy Closure: A Retrospective Analysis of 132 Patients / E.Poskus, E.Kildusis, E.Smolskas et al. // *Viszeralmedizin.* – 2014. – v. 30. – № 4. – p. 276-280.
24. Robertson, J. Cost analysis of early versus delayed loop ileostomy closure: a case-matched study / J.Robertson, H.Linkhorn, R.Vather et al. // *Dig. Surg.* – 2015. – v. 32. – № 3. – p. 166-172.
25. Saha, A.K. Morbidity and mortality after closure of loop ileostomy / A.K.Saha, C.R.Tapping, G.T.Foley et al. // *Color. Dis.* – 2009. – v. 11. – № 8. – p. 866-871.
26. Senagore, A.J. Pathogenesis and clinical and economic consequences of postoperative ileus / A.J.Senagore // *Am. J. Heal. Syst Pharm.* – 2007. – v. 64. – № 20 Suppl 13. – p. 3-7.
27. Shelygin, Y.A. Stapled ileostomy closure results in reduction of postoperative morbidity / Y.A.Shelygin, S.V.Chernyshov, E.G.Rybakov // *Tech. Coloproctol.* – 2010. – v. 14. – № 1. – p. 19-23.
28. Khomyakov, E.A. Postoperative paresis of the gastrointestinal tract / E.A.Khomyakov, E.G.Rybakov // *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I.Pirogova.* – 2017. – № 3. – p. 76.
29. Akhmetzyanov, F.S. Colorectal Anastomosis Failure (Literature Review) / F.S.Akhmetzyanov, V.I.Egorov // *Sib. J. Oncol.* – 2016. – v. 15. – № 2. – p. 107-112.
30. Bain, I.M. Comparison of sutured and stapled closure of loop ileostomy after restorative proctocolectomy / I.M.Bain, R.Patel, R.B.Keighley // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1996. – v. 78. – № 6. – p. 555-556.
31. Baker, L.W. Postoperative intestinal motility. An experimental study on dogs. / L.W.Baker, D.R.Webster // *Br. J. Surg.* – 1968. – v. 55. – № 5. – p. 374-378.
32. Böhm, B. Postoperative intestinal motility following conventional and laparoscopic intestinal surgery. / B.Böhm, J.W.Milsom, V.W.Fazio // *Arch. Surg.* – 1995. – v. 130. – № 4. – p. 415-419.
33. Borowski, D.W. Volume-outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes. / D.W.Borowski, D.M.Bradburn, S.J.Mills // *British Journal of Surgery.* – 2010. – v. 97. – № 9. – p. 1416-1430.
34. Boyle, N.H. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection. / N.H.Boyle, D.Manifold, M.H.Jordan et al. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2000. – v. 191. – № 5. – p. 504-510.
35. Branagan, G. Prognosis After Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery / G.Branagan, D.Finnis // *Dis. Colon Rectum.* – 2005. – v. 48. – № 5. – p. 1021-1026.
36. Eckmann, C. Anastomotic leakage following low anterior resection: Results of a standardized diagnostic and therapeutic approach / C.Eckmann, P.Kujath, H.K.Schiedeck et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2004. – v. 19. – № 2. – p. 128-133.
37. Gaetano, L. Loop Ileostomy Reversal After Colon and Rectal Surgery / P.L.Gaetano, D.Stefan, R.R.Cima et al. // *Arch. Surg.* – 2011. – v. 146. – № 10. – p. 113-118.
38. Van de Pavoordt, V.W. The outcome of loop ileostomy closure in 293 cases / V.W.F.H.D.W.M. van de Pavoordt, D.G.Jagelman, I.C.Lavery et al. // *Color. Dis.* – 1987. – v. 2. – p. 214-217.
39. Harris, D. Complications and mortality following stoma formation / D.Harris, D.Egbeare, S.Jones et al. // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2005. – v. 87. – № 6. – p. 427-431.
40. Hirotooshi H. Stapled Versus Sutured Closure of Loop Ileostomy A Randomized Controlled Trial / H.Hirotooshi, S.Radley, G.Dion, et al. // *Ann. Surg.* – 2000. – v. 231. – № 2. – p. 202-204.
41. Kann, B. Early Stomal Complications / B.Kann // *Clin. Colon Rectal Surg.* – 2008. – v. 21. – № 1. – p. 023-030.
42. Kimura, M. Improving the side-to-side stapled anastomosis: comparison of staplers for robust crotch formation / M.Kimura, Y.Kuwabara, S.Taniwaki et al. // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2018. – v. 14. – № 1. – p. 16-21.
43. Lee, F.M. Antimicrobial prophylaxis may not be the answer: Surgical site infections among patients receiving care per recommended guidelines. / F.M.Lee, S.Trevino, E.Kent-Street et al. // *Am. J.*



- Infect. Control. – 2013. – v. 41. – № 9. – p. 799-802.
44. Livingston, E.H. Postoperative ileus. / E.H.Livingston, E.P.Passaro // Dig. Dis. Sci. – 1990. – v. 35. – № 1. – p. 121-32.
45. Lutfiyya, W.A. colorectal «care bundle» to reduce surgical site infections in colorectal surgeries: a single-center experience. / W.Lutfiyya, D.Parsons, J.Breen // Perm. J. – 2012. – v. 16. – № 3. – p. 10-16.
46. Kock, N.G. Intra-abdominal «reservoir» in patients with permanent ileostomy: Preliminary observations on a procedure resulting in fecal «continence» in five ileostomy patients / N.G.Kock // Arch. Surg. – 1969. – v. 99. – № 2. – p. 223-231.
47. Oshima, T. Preoperative oral antibiotics and intravenous antimicrobial prophylaxis reduce the incidence of surgical site infections in patients with ulcerative colitis undergoing IPAA. / T.Oshima, Y.Takesue, H.Ikeuchi et al. // Dis. Colon Rectum. – 2013. – v. 56. – № 10. – p. 1149-1155.
48. Pendlimari, R. Diagnoses influence surgical site infections (SSI) in colorectal surgery: a must consideration for SSI reporting programs? / R.Pendlimari, R.R.Cima, B.G.Wolff et al. // J. Am. Coll. Surg. – 2012. – v. 214. – № 4. – p. 574-581.
49. Platell, C. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery / C.Platell, N.Barwood, G.Dorfmann et al. // Color. Dis. – 2007. – v. 9. – № 1. – p. 71-79.
50. Roberts, P.L. Pitfalls in Use of Stapler in Gastrointestinal Tract Surgery / P.L.Roberts, W.A.Williamson, L.B.Sanders // Surg. Clin. North Am. – 1991. – v. 71. – № 6. – p. 1247-1257.
51. Robertson, I. Prospective analysis of stoma-related complications / I.Robertson, E.Leung, D.Hughes et al. // Color. Dis. – 2005. – v. 7. – № 3. – p. 279-285.
52. Rovera, F. Infectious complications in colorectal surgery. / F.Rovera, G.Dionigi, L.Boni et al. // Surg. Oncol. – 2007. – v. 16 Suppl. 1. – p. 121-124.
53. Scott-Conner, C. Neovascularization of canine sutured and stapled small intestinal anastomoses. / C.Scott-Conner, D.L.Dawson, J.M.Bennett // Am. Surg. – 1993. – v. 59. – № 10. – p. 645-649.
54. Amin, S.N. Defunctioning loop ileostomy and stapled side-to-side closure has low morbidity / S.N.Amin, N.C.Armitage, J.H.Scholefield // R. Coll. Surg. Engl. – 2001. – v. 83. – p. 246-249.
55. Hull, T.L. Comparison of Handsewn with Stapled Loop Ileostomy Closures / L.T.Hull, I.Kobe, V.W.Fazio. // Dis. Colon Rectum. – 1996. – v. 39. – № 10.
56. Yin, T.C. Early closure of defunctioning stoma increases complications related to stoma closure after concurrent chemoradiotherapy and low anterior resection in patients with rectal cancer. / T.C.Yin, H.L.Tsai, P.F.Yang et al. // World J. Surg. Oncol. – 2017. – v. 15. – № 1. – p. 80.
57. Zhou, M.W. Advantages of Early Preventive Ileostomy Closure after Total Mesorectal Excision Surgery for Rectal Cancer: An Institutional Retrospective Study of 123 Consecutive Patients. / M.W.Zhou, Z.H.Wang, Z.Y.Chen et al. // Dig. Surg. – 2017. – v. 34. – № 4. – p. 305-311.
58. Kalashnikova, I. The development and use of algorithms for diagnosing and choosing treatment of ostomy complications: results of a prospective evaluation. / I.Kalashnikova, S.Achkasov, S.Fadeeva et al. // Ostomy. Wound. Manage. – 2011. – v. 57. – № 1. – p. 20-27.

# РОЛЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА В РАЗВИТИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (обзор литературы)

Шубин В.П.<sup>1</sup>, Шелыгин Ю.А.<sup>1,2</sup>, Сушков О.И.<sup>1</sup>, Цуканов А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва (директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва (ректор – академик РАН, профессор Л.К.Мошетова)

*[Ключевые слова: эпителиально-мезенхимальный переход, колоректальный рак, метастазирование]*

## THE ROLE OF THE EPITHELIALLY-MESENCHYMAL TRANSITION IN THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER (review)

Shubin V.P.<sup>1</sup>, Shelygin Yu.A.<sup>1,2</sup>, Sushkov O.I.<sup>1</sup>, Tsukanov A.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

*[Key words: epithelial-mesenchymal transition, colorectal cancer, metastasis]*

*Адрес для переписки: Шубин Виталий Павлович, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423; тел.: +7 (499) 199-34-92; e-mail: shwit@mail.ru*

Колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости в России среди всех злокачественных новообразований. По распространенности заболевания (2016 г.) на 100000 населения насчитывается ~238 больных КРР (~61000 среди всего населения России). В 2016 году КРР (морфологически подтверждено 93%) выявлен на I стадии в 10% случаев, на II стадии – в 39% случаев; на III стадии – в 24% случаев; на IV – в 25% случаев и у 2% стадия не установлена. Летальность от данного заболевания составляет 25% [2]. Основная причина высокой летальности – поражение органов метастазами. После оперативного лечения КРР в первые годы наблюдения чаще всего отмечается метастатическое поражение печени (~50%) [7], легких (~20%) [10] и париетальной и висцеральной брюшины (перитонеальный карциноматоз) (5-15%) [9]. Между «крайними» точками сложного процесса метастазирования – инвазией первичной опухоли в окружающие ткани и формированием метастатических фокусов – существует несколько этапов, прохождение которых строго обязательно для развития и последующей прогрессии опухолевого роста: интравазация, выживание и циркуляция в системном кровотоке, экстравазация с последующей колонизацией органов опухолевыми клетками и формирование определяемого клинически мета-

стаза [3]. В этом многоступенчатом процессе важную роль играет эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП).

### ЭМП

Все клетки человека содержат одну и ту же нуклеотидную последовательность в структуре ДНК. Однако функционально клетки могут иметь существенные различия. Одни выполняют секреторную функцию, другие защитную и т.д. Это происходит из-за разной активности генов. В 1991 году Uwe H. Frixen и соавт., изучая клеточные линии карцином человека с разной нозологией (мочевого пузыря, молочной железы, легких и поджелудочной железы) показали, что клетки карциномы с эпителиальным фенотипом не обладают инвазивными свойствами, в то время как с фибробластоидным фенотипом способны к метастазированию. Более того, клетки с фибробластоидным фенотипом не экспрессируют специфическую для эпителиальных клеток белковую молекулу E-cadherin, отвечающую за межклеточную адгезию (способность клеток избирательно связываться между собой) [25]. Позже Nau E.D. предположил, что эпителиальные клетки могут активировать некоторые гены, отвечающие за мезенхимальный фенотип, последние, в свою очередь, отключают гены эпителиального

фенотипа и приобретают механизмы моторики. Это позволяет им взаимодействовать с внеклеточным матриксом через сеть актина. Одним из интересных примеров, который приводится в работе [28] – создание из эпителиальных инвазивных клеток метастатической карциномы с помощью «эпителиально-мезенхимальной трансформации». В настоящее время этот термин используется, как эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП).

ЭМП – это сложный процесс изменения клетками эпителиального фенотипа на мезенхимальный, происходящий в процессе эмбрионального развития, при заживлении ран, а также при ряде патологических процессов [35].

Основными генами, характеризующими эпителиальный фенотип (совокупность признаков эпителия) являются *CDH1*, *OCLN*, *CLDN1*, *CTNNB1*, *LAMA1*, *LAMB1*, *LAMC1*, обуславливающие плотные связи клеток между собой и с базальной мембраной (бесклеточный слой, отделяющий эпителий от соединительной ткани). Эпителиальные клетки не образуют кровеносных сосудов и межклеточные вещества, т.е. клетки примыкают плотно одна к другой [35].

Клетки с мезенхимальным фенотипом характеризуются отсутствием межклеточных взаимодействий между собой, биполярностью (наличие двух полюсов, способных образовывать взаимодействия с другими клетками, в том числе и эпителиальными).

Во время развития ЭМП в клетках опухоли происходит изменение транскрипционного профиля значительного числа генов – гиперэкспрессируются мезенхимальные маркеры – *SNAIL1/2*, *TWIST*, *ZEB1/2*, *VIM* и др. и супрессируются маркеры эпителиального фенотипа – E-cadherin и др. [31,48]. Эпителиальные клетки с изменённым мезенхимальным фенотипом теряют свойства адгезии,

плотные контакты и начинают мигрировать. Чтобы образовать вторичный очаг в органе-мишени, включается альтернативный ЭМП процесс – мезенхимально-эпителиальный переход (МЭП), в ходе которого мигрировавшие клетки приобретают исходный эпителиальный фенотип (Рис. 1.) [52]. Снижение адгезии между клетками в первичном очаге является одним из главных событий для ЭМП. Можно предположить, что эпигенетические изменения генов в первичной опухоли, в частности *CDH1* и *CTNBB1*, могут быть связаны с мутациями, приводящими к инактивации их продукта – белка. Однако в работе Busch E.L. и соавт. на 13 типах карцином (мочевого пузыря, молочной железы, ободочной/прямой кишки, эндометрия, пищевода, почки, легкого, яичника, поджелудочной железы, простаты, кожи (не меланома), желудка, щитовидной железы) было показано, что соматические мутации в первичной опухоли в этих генах у пациентов с отдаленными метастазами имеют низкую частоту (4% и 1%, соответственно) [18]. Поэтому потеря адгезивных свойств между клетками опухоли не связана с мутациями в генах маркерах эпителиального фенотипа, в частности *CDH1* и *CTNBB1*, а возможно имеет другие эпигенетические и молекулярные проявления или даже комплекс мероприятий.

Все ли клетки инвазивной опухоли толстой кишки с отдаленными метастазами имеют фенотип ЭМП? Для ответа на этот вопрос необходимо понимание строения слизистой оболочки толстой кишки на клеточном уровне. Слизистая оболочка толстой кишки состоит из определенных структурных единиц – либеркюновых крипт, которые представлены разными типами клеток (энтероциты, бокаловидные клетки и т.п.). В исследовании Sadanandam A. и соавт. показано, что из крипты может развиваться 6 подтипов опухолей с разным прогнозом [46]. Самый неблагоприятный прогноз имеют опухоли, развивающиеся из клеток, расположенных на минимальном расстоянии от подслизистого слоя и характеризующиеся высоким уровнем экспрессии генов *SFRP2* и *ZEB1*, а также отличающихся высокой активностью Wnt-пути («стволовоподобный» («stem-like») подтип). В отличие от других подтипов опухолей при «стволовоподобном» («stem-like») подтипе высока вероятность того, что клетки опухоли могут участвовать в процессе ЭМП, так как отличаются высокой экспрессией генов-маркеров, характерных для мезенхимальных клеток.

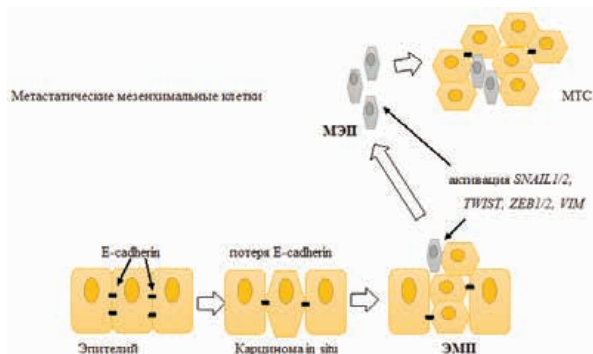


Рисунок 1. Превращение нормального эпителия в злокачественную опухоль с последующим образованием метастаза. ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход; МЭП – мезенхимально-эпителиальный переход; МТС – метастатический узел

### ЭМП И ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ (ЦОК)

В 50-х годах XX века впервые удалось выделить циркулирующие опухолевые клетки из перифери-

ческой крови [23]. ЦОК представляют собой популяцию клеток опухоли, которые попали в кровеносное русло. Следует подчеркнуть, что ЦОК являются гетерогенной популяцией клеток. Поэтому в зависимости от применяемых для их поиска и анализа маркеров могут наблюдаться значительные колебания в их количестве при определении на одних и тех же стадиях развития опухоли. Особый интерес среди ЦОК вызывают так называемые стволовые опухолевые клетки и клетки, прошедшие ЭМП. Предполагается, что именно эти клетки являются основой для развития метастазов при переносе ЦОК с током крови в отдаленные органы, а обнаружение ЦОК напрямую связано с прогнозированием протекания болезни [1]. Присутствие ЦОК в крови свидетельствует о распространении опухолевых клеток гематогенным путем и является прогностическим фактором плохого прогноза для пациентов с колоректальным раком [51]. Количество ЦОК находится в прямой зависимости от маркеров апоптоза (p53) ( $p=0.0383$ ), микрососудистой инвазии (CD31) ( $p=0.00001$ ), ММП-2 ( $p=0.0001$ ) и повышенное их содержание связано с возникновением в более ранние сроки метастазов и рецидивов [6].

#### **ЭМП И МУТАЦИИ В ГЕНАХ СЕМЕЙСТВА RAS И RAF**

Соматические мутации генов семейства RAS (*KRAS*, *NRAS* и *HRAS*) приводят к активации MAPK-пути и как следствие связаны с неконтролируемым ростом клеток, нарушением процесса апоптоза и другими событиями канцерогенеза КРР [58]. MAPK-путь (также известный, как путь Ras-Raf-MEK-ERK) представляется собой цепочку белков в клетке, которая передает сигнал от рецептора на поверхности клетки к ДНК в ядре клетки. Основное число активирующих мутаций при КРР обнаруживают в гене *KRAS* (2, 3 и 4 экзоны) и *NRAS* (2 и 3 экзоны), в 35-46% и в 5-10%, соответственно [8, 12, 14, 32, 56]. Мутации в гене *HRAS* при данной нозологии находят редко, ~ в 1% случаев [20]. Тем не менее на клеточных линиях человека показано, что при мутации этого гена в 12 кодоне опухолевые клетки не отвечают на действие ингибиторов тирозинкиназы (MET ингибиторы) [37].

Из всех генов семейства RAS чаще всего мутации обнаруживают в гене *KRAS* (90-95%) [29, 50]. В исследовании [30] показана зависимость общей выживаемости пациентов с метастатическим КРР от типа мутации. Худший прогноз показали пациенты с мутацией p.G12V (с.35G/T) или p.G12C (с.34G/T) [30]. Считается, что мутация p.G12V (с.35G/T) может индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход и усиливать миграцию клеток опухоли [24, 40]. Однако в одной из работ

[16] при использовании ткани колоректального рака, выращенной с помощью мышинных моделей ксенографтов показано, что опухолевые клетки с активированным MAPK путем и высоким уровнем бета-катенина на инвазивном краю опухоли, перестали пролиферировать и подверглись эпителиально-мезенхимальному переходу. Причем не важно, какая мутация в гене RAS присутствовала в опухоли. Более того, опухолевые клетки с RAS мутациями остаются чувствительны к внешним воздействиям, которые могут активировать ген EGFR [16].

Кроме генов семейства RAS и *EGFR*, активация MAPK пути может осуществляться за счет мутирования генов семейства RAF. Известны три гена кодирующие одноименные белки: *ARAF*, *BRAF* и *CRAF*. Ключевым для канцерогенеза злокачественных опухолей, в частности эпителиального происхождения, из этих трех генов является ген *BRAF* [21]. Мутации в гене *BRAF* часто встречается в зубчатой аденоме, из которой в дальнейшем развивается КРР [22]. Чаще всего при раке толстой кишки в гене *BRAF* мутация обнаруживается в 600 кодоне [11, 45] (в 90-96% случаев p.V600E). При этом опухоли располагаются преимущественно в проксимальных отделах толстой кишки [11]. Интересно, что опухоли с мутациями в гене семейства RAS или RAF, входящих в состав одного MAPK пути, имеют разное прогностическое значение. Так опухоли с мутацией в гене *BRAF* имеют худший прогноз в сравнении с мутантной опухолью по гену семейства RAS [11]. Более того, в исследовании Shelygin Y.A. и соавт. мутации в гене *BRAF* имели высокую ассоциацию с опухолями, имеющими мезенхимальный фенотип и осложненными перитонеальным карциноматозом брюшины [48]. На клеточных линиях КРР, с мутацией p.V600E (ген *BRAF*), продемонстрирована высокая инвазивная и миграционная активность клеток [40]. Важно отметить, что опухоли толстой кишки с мутацией в гене *BRAF* можно разделить на две группы по статусу микросателлитной нестабильности: микросателлитностабильные (MCC, MSS) и микросателлитнонестабильные (MCH, MSI-H). Микросателлитнонестабильные опухоли имеют более благоприятный прогноз, низкую частоту рецидивов и метастазов [36]. В то время как *BRAF*-мутированные опухоли с MCC статусом являются наиболее агрессивными [44] и чаще ассоциированы с эпителиально-мезенхимальным переходом [48].

#### **ЭМП И МИКРОРНК**

С момента открытия микроРНК в клетках млекопитающих [15], они стали изучаться не только в качестве регуляторов экспрессии белков, но и



как перспективные ранние биомаркеры заболеваний и потенциальные мишени для разработки лекарственных средств. МикроРНК – это короткие (18-22 нуклеотидов) некодирующие РНК, которые транскрибируются из собственных генов, либо из кодирующих генов или интронов [13]. По разным оценкам, мишенями микроРНК являются от 30 до 60% генов человека, кодирующих белок [43]. МикроРНК участвуют в подавлении активности генов: комплементарно спариваются с участками мРНК и ингибируют их трансляцию [13,53] (Рис. 2). В настоящее время известно 1881 микроРНК, с расшифрованной последовательностью нуклеотидов, которые участвуют в регуляции генов различных биологических процессов человека. При КРР микроРНК регулируют активность генов основных сигнальных путей – Wnt [19], MAPK [41], TGF- $\beta$  [57], а также канцерогенез метастазов и эпителиально-мезенхимальный переход [27].

Как упоминалось ранее, ЭМП сложный процесс, связанный с изменением функционирования генов и их регуляцией. Одним из регуляторов генов выступает микроРНК. Дисбаланс между микроРНК и её геном-мишенью имеет двусмысленность. В одних случаях низкая экспрессия микроРНК приводит к активации ЭМП, в других высокая. Например, низкая экспрессия микроРНК семейства 200, включающее микроРНК 200а, микроРНК 200б, микроРНК 200с, микроРНК 141 и микроРНК 429, приводит к высокой экспрессии генов *ZEB1/ZEB2*, что косвенно снижает экспрессию гена *CDH1* [17,49] и, тем самым, активируется процесс ЭМП. Другой случай, высокая экспрессия микроРНК 23а снижает экспрессию гена-супрессора опухоли – *CDH1* и активирует Wnt/ $\beta$ -catenin сигнальный путь [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эпителиально-мезенхимальный переход является сложным мультифакториальным процессом, несомненно, играющим важную роль для канцерогенеза колоректального рака. Несмотря на достаточно большое число работ, остается много открытых вопросов в понимании регуляции процесса эпителиально-мезенхимального перехода. Более углубленное молекулярно-генетическое изучение отдельных клеток либеркуновой крипты, сигнальных путей, межклеточных взаимодействий, а также регуляции экспрессии генов и их продуктов может пролить свет на понимание метастазирования опухоли эпителиального происхождения и улучшить результаты лечения пациентов с КРР.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зубцов, Д.А. Циркулирующие опухолевые клетки (цок) при раке молочной железы: прогностическая значимость и методы выделения / Д.А.Зубцов, Ж.И.Зубцова, А.В.Лавров, и соавт. // Труды Московского физико-технического института. – 2012. – № 3 (4). – с. 18-26.
2. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (Заболеваемость и смертность) / А.Д.Каприн, В.В.Старинский, Г.В.Петрова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
3. Крахмаль, Н.В. Инвазия опухолевых эпителиальных клеток: механизмы и проявления / Н.В.Крахмаль, М.В.Завьялова, Е.В.Денисов и

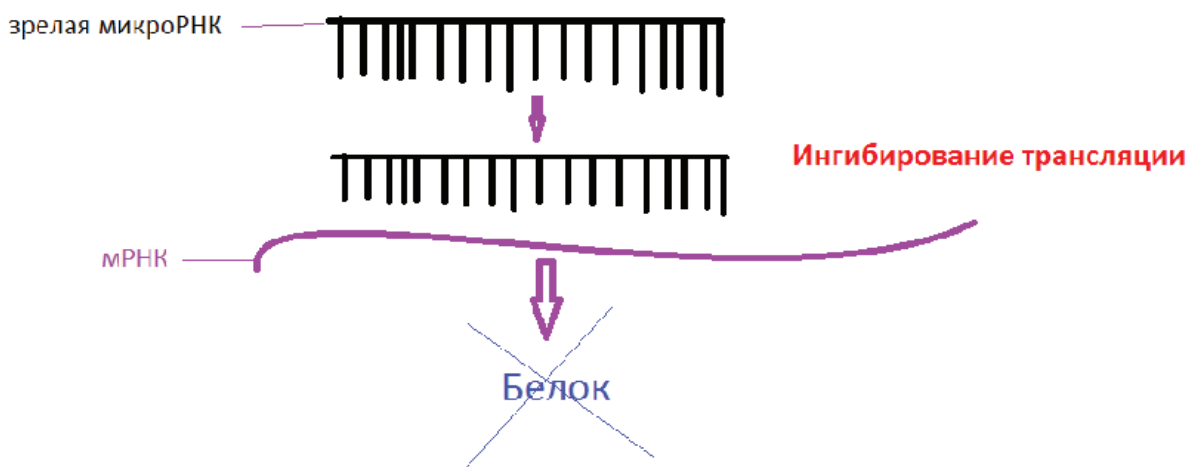


Рисунок 2. Схематическое изображение ингибирования процесса трансляции микроРНК

- соавт. // *Acta Naturae*. – 2015. – т. 7. – № 2 (25). – с. 18-31.
4. Логинов, В.И. Метилирование генов микроРНК и онкогенез (обзор) / В.И.Логинов, С.В.Рыков, М.В.Фридман и соавт. // *Биохимия*. – 2015. – т. 80. – № 2. – с. 184-203.
  5. Макарова, Ю.А. Некодирующие РНК (обзор) / Ю.А.Макарова, Д.А.Крамеров // *Биохимия*. – 2007. – т. 72. – № 11. – с. 1427-1448.
  6. Непомнящая, Е.М. Циркулирующие опухолевые клетки и некоторые морфо-иммуногистохимические показатели при колоректальном раке / Е.М.Непомнящая, О.И.Кит, О.В.Нистратова и соавт. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 2. – с. 140.
  7. Патютко, Ю.И. Непосредственные результаты резекций печени по поводу метастазов колоректального рака / Ю.И.Патютко, А.Г.Котельников, К.Г.Мамонтов и соавт. // *Онкологическая колопроктология*. – 2014. – № 1. – с. 14-20.
  8. Писарева, Е.Е. Анализ мутаций в генах *Kras* и *Braf* при раке толстой и прямой кишки в российской популяции / Е.Е.Писарева, Л.Н.Любченко, С.П.Коваленко и соавт. // *Сибирский онкологический журнал*. – 2016. – № 2 (15). – с. 36-41.
  9. Сушков, О.И. Перитонеальный карциноматоз при раке толстой кишки. Подходы к лечению. (Обзор литературы) / О.И.Сушков, С.И.Ачкасов // *Колопроктология*. – 2016. – № 4 (58). – с. 69-79.
  10. Тюлюсов, А.М. Результаты лечения больных с метастазами колоректального рака в легкие / А.М.Тюлюсов // *Аспирантский вестник Поволжья*. – 2014. – № 5-6. – с. 116-118.
  11. Федянин, М.Ю. Перспективы лечения больных раком толстой кишки с мутацией в гене *BRAF* / М.Ю.Федянин, А.А.Трякин, С.А.Тюляндин // *Онкологическая Колопроктология*. – 2014. – № 3. – с. 9-16.
  12. Шубин, В.П. Частота и спектр мутаций в гене *KRAS* при раке толстой кишки разной локализации и раке анального канала / В.П.Шубин, Н.И.Поспехова, А.С.Цуканов и соавт. // *Медицинская генетика*. – 2014. – № 5 (13). – с. 31-35.
  13. Щербо, С.Н. Биомаркеры персонализированной медицины часть 5. Некодирующие РНК и микроРНК/ С.Н.Щербо, Д.С.Щербо, М.Ю.Кралин // *Медицинский алфавит*. – 2015. – № 11 (3). – с. 5-11.
  14. Amado, R.G. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer / R.G.Amado, M.Wolf, M.Peeters et al. // *J.Clin. Oncol*. – 2008. – № 26. – p. 1626-1634.
  15. Ambros, V. The functions of animal microRNAs / V.Ambros // *Nature*. – 2004. – № 7006 (431) – p. 350-5.
  16. Blaj, C. Oncogenic Effects of High MAPK Activity in Colorectal Cancer Mark Progenitor Cells and Persist Irrespective of RAS Mutations. / C.Blaj, E.M.Schmidt, S.Lamprecht et al. // *Cancer Res*. – 2017. – № 7 (77). – p. 1763-1774.
  17. Burk, U. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells / U.Burk, J. Schubert, U. Wellner et al. // *EMBO Rep*. – 2008. – № 6 (9). – p. 582-589.
  18. Busch, E.L. Somatic mutations in *CDH1* and *CTNNB1* in primary carcinomas at 13 anatomic sites / E.L.Busch, J.L.Hornick, R.Umeton et al. // *Oncotarget*. – 2017. – 8 (49). – p. 85680-85691.
  19. Cao, J. MicroRNA-552 promotes tumor cell proliferation and migration by directly targeting *DACH1* via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in colorectal cancer/ J.Cao, X.R.Yan, T.Liu et al. // *Oncol. Lett*. – 2017. – № 3 (14). – p. 3795-3802.
  20. Chang, Y.Y. Mutation spectra of RAS gene family in colorectal cancer / Y.Y.Chang, P.C.Lin, H.H.Lin et al. // *Am. J. Surg*. – 2016. – № 3 (212). – p. 537-544.
  21. Davies, H. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer / H.Davies, G.R.Bignell, C.Cox et al. // *Nature*. – 2002. – № 417. – p. 949-54.
  22. De Sousa, E.M.F. Poor prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions/ E.M.F.De Sousa, X.Wang, M.Jansen et al. // *Nat.Med*. – 2013. – № 19. – p. 614-8.
  23. Engell, H.C. Cancer cells in the circulating blood: A clinical study on the occurrence of cancer cells in the peripheral blood and in venous blood draining the tumour area at operation/ H.C.Engell// *Acta Chir. Scand*. – 1955. – № 201. – p. 1-70.
  24. Fensterer, H. Expression profiling of the influence of RAS mutants on the TGFB1-induced phenotype of the pancreatic cancer cell line PANC-1. / H.Fensterer, K.Giehl, M.Buchholz et al. // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2004. – № 3 (39). – p. 224-35.
  25. Frixen, U.H. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells/ U.H.Frixen, J.Behrens, M.Sachs et al. // *J. Cell Biol*. – 1991. – № 1 (113). – p. 173-85.
  26. Grasselli, J. Concordance of blood- and tumor-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer / J.Grasselli, E.Elez, G. Caratù et al. // *Ann. Oncol*. – 2017. – № 6 (28). – p. 1294-1301.
  27. Guo, Y. Regulatory miRNAs in Colorectal Carcinogenesis and Metastasis / Y.Guo, Y.Bao, W.Yang // *Int. J. Mol. Sci*. – 2017. – № 4 (18). – pii: E890.
  28. Hay, A.D. An overview of epithelio-mesenchymal transformation / A.D.Hay // *Acta Anat (Basel)*. –

1995. – № 1 (154). – p. 8-20.
29. Janakiraman, M. Genomic and biological characterization of exon 4 KRAS mutations in human cancer / M.Janakiraman, E.Vakiani, Z.Zeng et al. // *Cancer Res.* – 2010. – № 70. – p. 5901-5911.
30. Jones, R.P. Specific mutations in KRAS codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer / R.P.Jones, P.A.Sutton, J.P.Evans et al. // *Br. J. Cancer.* – 2017. – № 7 (116). – p. 923-929.
31. Kalluri, R. The basics of epithelial-mesenchymal transition / R.Kalluri, R.A.Weinberg // *J. Clin. Invest.* – 2009. – № 6 (119). – p. 1420-8.
32. Kit, O.I. KRAS gene mutations and gender differences in colorectal cancer / O.I.Kit, D.I.Vodolazhskiy, Yu.A.Gevorkyan, et al. // *International Journal of Biomedicine.* – 2015. – № 1 (5). – p. 11-15.
33. Knijn, N. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients / N.Knijn, L.J.M.Mekenkamp, M.Klomp et al. // *Br. J. Cancer.* – 2011. – № 6 (104). – p. 1020-1026.
34. Kozomara, A. Mirbase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. / A.Kozomara, S.Griffiths-Jones // *Nucleic Acids Research.* – 2011. – № 39. – p. 152-7.
35. Lamouille, S. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition/ S.Lamouille, J.Xu, R.Derynck. // *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* – 2014. – № 15. – p. 178-96.
36. Landau, M.S. BRAF-mutated microsatellite stable colorectal carcinoma: an aggressive adenocarcinoma with reduced CDX2 and increased cytokeratin 7 immunohistochemical expression / M.S.Landau, S.F.Kuan, S.Chiosea et al. // *Hum. Pathol.* – 2014. – № 45. – p. 1704-12.
37. Leiser, D. KRAS and HRAS mutations confer resistance to MET targeting in preclinical models of MET-expressing tumor cells / D.Leiser, M.Medová, K.Mikami et al. // *Mol. Oncol.* – 2015. – № 7 (9). – p. 1434-46.
38. Luzzi, K.J. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases / K.J.Luzzi, I.C.MacDonald, E.E.Schmidt et al. // *Am J Pathol.* – 1998. – № 3 (153). – p. 865-73.
39. Ma, F. MiR-23a promotes TGF- $\beta$ 1 induced EMT and tumor metastasis in breast cancer cells by directly targeting CDH1 and activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling / F.Ma, W.Li, W.Liu et al. // *Oncotarget.* – 2017. – № 4 (18). – p. 69538-69550.
40. Makrodouli, E. BRAF and RAS oncogenes regulate RhoGTPase pathways to mediate migration and invasion properties in human colon cancer cells: a comparative study / E.Makrodouli, E.Oikonomou, M.Koc et al. // *Mol. Cancer.* – 2011. – № 118 (10).
41. Nawshad, A. Transforming growth factor-beta signaling during epithelial-mesenchymal transformation: implications for embryogenesis and tumor metastasis / A.Nawshad, D.Lagamba, A.Polad et al. // *Cells Tissues Organs.* – 2005. – № 179. – p. 11-23.
42. Nowell, P.C. The clonal evolution of tumor cell populations / P.C. Nowell // *Science.* 1976. – V. 194. – p. 23-28.
43. Peterson, S.M. Common features of microRNA target prediction tools / P.C.Nowell, J.A.Thompson, M.L.Ufkin et al. // *Front Genet.* – 2014. – № 23 (5). – p. 1-10.
44. Popovici, V. Identification of a poor-prognosis BRAF-mutant-like population of patients with colon cancer / V.Popovici, E.Budinska, S.Tejpar et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – № 30. – p. 1288-95.
45. Roskoski, R.Jr. RAF protein-serine/threonine kinases: structure and regulation / R.Jr.Roskoski // *Biochem. Biophys Res. Commun.* – 2010. – № 3 (399). – p. 313-7.
46. Sadanandam, A. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. / A.Sadanandam, C.A.Lyssiotis, K.Homicisko et al. // *Nat. Med.* – 2013. – № 5 (19) – p. 619-25.
47. Scheel, C. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: concepts and molecular links / C.Scheel, R.A.Weinberg // *Semin. Cancer Biol.* – 2012. – № 5-6 (22). – p. 396-403.
48. Shelygin, Y.A. Epithelial-mesenchymal transition and somatic alteration in colorectal cancer with and without peritoneal carcinomatosis / Y.A.Shelygin, N.I.Pospekhova, V.P.Shubin et al. // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – v. 2014. – Article ID 629496.
49. Shelygin, Y.A. The analysis of micrornas mir-200c and mir-145 expression in colorectal cancer of different molecular subtypes / Y.A.Shelygin, V.P.Shubin, S.A.Frolov et al. // *Doklady Biochemistry and Biophysics.* – 2015. – № 1 (463). – p. 243-246.
50. Tan, C. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer / C.Tan, X.Du // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – № 37 (18). – p. 5171-80.
51. Tan, Y. The significant prognostic value of circulating tumor cells in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis / Y.Tan, H.Wu // *Curr. Probl. Cancer.* – 2017. – S0147-0272 (17). – p. 30129-0.
52. Thiery, J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression / J.P.Thiery // *Nat. Rev. Cancer.* – 2002. – № 6 (2). – p. 442-54.
53. Valencia-Sanchez, M.A. Control of translation

- and mRNA degradation by miRNAs and siRNAs. / M.A.Valencia-Sanchez, J.Liu, G.J.Hannon et al. // Genes and Development. – 2006. – № 20. – p. 515-24.
54. Van Eenennaam, H. Architecture and function of the human endonucleases RNase P and RNase MRP. / H.Van Eenennaam, N.Jarrous, W.J.Van Venrooij et al. // IUBMB Life. – 2000. – № 49. – p. 265-272.
55. Vasudevan, S. Switching from Repression to Activation: MicroRNAs Can Up-Regulate Translation / S.Vasudevan, Y.Tong, J.A.Steitz // Science. – 2007. – № 5858 (318). – p. 1931-4.
56. Vaughn, C.P. Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS mutations in colorectal cancer / C.P.Vaughn, S.D.Zobell, L.V.Furtado et al. // Genes Chromosomes Cancer. – 2011. – № 50. – p. 307-12.
57. Wei, Z.J. Up-regulation of microRNA-302a inhibited the proliferation and invasion of colorectal cancer cells by regulation of the MAPK and PI3K/Akt signaling pathways / Z.J.Wei, M.L.Tao, W.Zhang et al. // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – № 5 (8). – p. 4481-91.
58. Wood, L.D. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers / L.D.Wood, D.W.Parsons, S.Jones et al. // Science. – 2007. – № 318. – p. 1108-1113.



# ЮБИЛЕЙ

## К 60-ЛЕТИЮ

### АЛЕКСАНДРА АЛЕКСАНДРОВИЧА ЗАХАРЧЕНКО



ЗАХАРЧЕНКО АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ, 1958 года рождения, выпускник Красноярского государственного медицинского института 1981 года (специальность: лечебное дело, диплом с отличием). Стаж практической работы в колопроктологии – 37 лет.

После окончания института (за первые 20 лет практической работы) прошел путь от врача-интерна хирурга до колоректального хирурга высшей категории, руководителя Красноярского городского центра колопроктологии (на базе ГКБ № 20), главного колопроктолога г. Красноярска и Красноярского края. Под его руководством и непосредственном участии в городе и крае внедрены современные методы диагностики и лечения больных с заболеваниями толстой кишки, соответствующие технологиям ведущих стационаров колопроктологии РФ. С 1991 года принимал активное участие в становлении регионального отделения Ассоциации колопроктологов России.

В 1999 году инициировал создание региональной общественной некоммерческой организации инвалидов-стомированных пациентов Красноярского края «КрасСтом» (одну из первых в России).

В этот период, без отрыва от основной работы

(в качестве соискателя), защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук («Профилактика гнойно-воспалительных осложнений в колоректальной хирургии», Государственный Научный Центр колопроктологии, Москва, 1999).

С 2000 года продолжил практическую и научную работу в Дорожной клинической больнице на ст. Красноярск ОАО РЖД (база кафедры общей хирургии КрасГМУ). Под его руководством в ДКБ внедрены современные методы диагностики и лечения заболеваний толстой кишки, разработаны оригинальные эндоваскулярные методики лечения геморроя и рака прямой кишки. В 2009 году успешно защитил диссертацию доктора медицинских наук (Клиническое обоснование применения эндоваскулярных вмешательств в диагностике и лечении заболеваний прямой кишки, КрасГМУ, Красноярск). Эти разработки (по интервенционной радиологии) послужили основой для создания нового научно-практического направления в колоректальной хирургии.

В 2009 году начал педагогическую деятельность на кафедре общей хирургии в должности профессора, которую в настоящее время успешно совмещает

с лечебной работой в ДКБ на ст. Красноярск. Автор 215 печатных работ по различным проблемам колопроктологии, 6 учебных пособий, 6 методических рекомендаций, 5 патентов РФ на изобретения, 4 монографий.

Научный руководитель 3-х защищенных кандидатских диссертаций по различным проблемам колопроктологии. В настоящее время – руководитель еще 2-х кандидатских диссертаций. Руководит НИР студентов по колопроктологии в рамках СНО кафедры общей хирургии.

С 2010 года – член диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций при Красноярском государственном медицинском университете им. В.Ф.Войно-Ясенецкого. С 2013 года – председатель Проблемной комиссии КрасГМУ «Актуальные вопросы хирургии».

Постоянно выступает с докладами по различным проблемам колопроктологии на международных и всероссийских научных конференциях и съездах. За значительный вклад (на мировом уровне) в разработку методов эндоваскулярного лечения геморроидальной болезни и рака прямой кишки – приглашенный лектор-эксперт на Глобальный симпозиум по эндоваскулярным технологиям (GEST, май, 2016, Нью-Йорк, США).

За время работы в колопроктологии (37 лет) провел более 11 000 операций. Является ведущим колоректальным хирургом Красноярского края. Стажировался по специальности в Англии, Австрии, Германии, Дании, Тайланде, Южной Корее.

Продолжает активно заниматься практической деятельностью по специальности «Колопроктология». Имеет высшую квалификационную категорию. Выполняет весь стандартный объем хирургических вмешательств в колоректальной хирургии, имеет низкие цифры послеоперационных осложнений и летальности. Проводит нестандартные и высокотехнологичные операции на толстой кишке,

занимается разработкой и внедрением в практику современных методик диагностики и лечения колопроктологических заболеваний.

В 2013 году был инициатором создания в Дорожной клинической больнице научно-клинического отдела «Колопроктология», руководителем которого является по настоящее время.

Отмечен наградами: 2011 год – медаль Ассоциации колопроктологов России (в честь ее 20-летия); 2012, 2013 и 2017 год – Почетные грамоты Ученого совета, ректората и профсоюзного комитета КрасГМУ за многолетний добросовестный труд, активную научно-исследовательскую и общественную работу; 2012 год – Почетная грамота Министерства здравоохранения и социального развития РФ за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд; 2015 год – Благодарственное письмо Правления Красноярского научно-практического общества хирургов за вклад в развитие хирургии Красноярского края; 2017 год – Благодарность министра здравоохранения РФ (в честь 75-летия КрасГМУ) за многолетний добросовестный труд.

Пользуется заслуженным уважением и авторитетом у коллег колопроктологов г. Красноярска и Красноярского края, сотрудников кафедры общей хирургии КрасГМУ им. проф. М.И.Гульмана и хирургов Дорожной клинической больницы. Авторитетен среди ведущих российских колопроктологов.

**Редакция журнала «Колопроктология», коллектив кафедры общей хирургии им. проф. М.И.Гульмана Красноярского государственного медицинского университета им. проф. Войно-Ясенецкого поздравляют АЛЕКСАНДРА АЛЕКСАНДРОВИЧА ЗАХАРЧЕНКО с 60-летием. Желают здоровья, творческих успехов и долгих лет плодотворной работы!**

# ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ СТАТЕЙ, ПОДАННЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»

1. Рукопись научной статьи, поступившая в редакцию журнала «Колопроктология», рассматривается ответственным секретарем на предмет соответствия профилю журнала, регистрируется выпускающим редактором, авторам направляется уведомление по электронной почте о получении статьи. При необходимости, указываются имеющиеся несоответствия с требованиями к оформлению материала статьи: объем статьи, число иллюстраций, наличие резюме на русском и английском языках, наличие списка литературы и ссылок на него в тексте, контактной информации об авторах и др. Авторам рекомендуется привести манускрипт статьи в соответствие с требованиями на этапе до рецензирования и представить его повторно.

2. Ответственным секретарем и главным редактором принимается решение о направлении к одному или двум рецензентам.

3. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят независимое рецензирование. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии журнала «Колопроктология», так и сторонние ученые и специалисты, являющиеся экспертами в данной области.

4. Рецензирование проводится конфиденциально. Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению.

5. Если в рецензии на статью имеется указание на необходимость ее исправления, то статья направляется автору на доработку. В этом случае датой поступления в редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

6. Оригиналы рецензий хранятся в редакционной коллегии в течение пяти лет со дня публикации статей и по запросам предоставляются в экспертные советы ВАК.

7. Статья, направленная автору на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в течение 3 месяцев. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье.

8. Если статья по рекомендации рецензента подверглась значительной авторской переработке, она направляется на повторное рецензирование тому же рецензенту, который сделал критические замечания.

9. Редакция оставляет за собой право отклонения статей в случае неспособности или нежелания автора учесть пожелания редакции.

10. При наличии отрицательных рецензий на рукопись от двух разных рецензентов или одной рецен-

зии на ее доработанный вариант статья отвергается без рассмотрения другими членами редколлегии.

11. В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала. Статья может быть направлена на повторное рецензирование либо на согласование в редакционную коллегию.

12. Решение о целесообразности публикации после рецензирования принимается редколлекцией.

13. Ответственный секретарь доводит до сведения автора принятое решение. Максимальный срок рецензирования между датами поступления рукописи в редакцию и вынесения редколлекцией решения составляет 4 месяца.

## **Правила, предъявляемые к рецензиям на научную статью**

Задача рецензирования – способствовать строгому отбору авторских рукописей для издания и предлагать конкретные рекомендации по их улучшению. Рецензия должна объективно оценивать научную статью и содержать всесторонний анализ ее научных и методических достоинств и недостатков.

## **Требования к содержанию рецензии на научную статью**

Рецензент должен:

1. Определить соответствие материала, изложенного в статье, профилю журнала.

2. Оценить актуальность содержания статьи: соответствует ли уровень изложенного в ней материала современным достижениям науки и техники.

3. Оценить значимость полученных результатов исследований (научных, практических).

4. Дать качественную и/или количественную оценку приведенного в статье материала.

5. Оценить полноту и достоверность приводимых сведений.

6. Оценить правильность и точность используемых (или вводимых) определений и формулировок.

7. Дать оценку литературного стиля изложения материала.

8. Дать обоснованные выводы о статье в целом, замечания, при необходимости – рекомендации по ее улучшению.

9. Комплекс перечисленных вопросов носит общий характер. Каждая конкретная статья требует индивидуального подхода к выбору критериев для ее оценки.

10. В заключительной части рецензии по результатам анализа статьи должна быть дана четкая рекомендация об ее публикации в представленном виде, либо о необходимости ее доработки или переработки (с конструктивными замечаниями), или нецелесообразности ее издания в данном журнале.

# Alterna® нового поколения — надежность и комфорт

НОВИНКА  
СУПЕР ГИБКОСТЬ



Центр поддержки пациентов «Колопласт»

**8 800 700 11 26**

Звонок бесплатный

пн.-чт. с 08:00 до 20:00; пт. с 08:00 до 18:45 по московскому времени

[info@coloplast.ru](mailto:info@coloplast.ru)

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



# ДЕТРАЛЕКС® 1000 МГ

## В КОРНЕ ИНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ГЕМОРРОЕ



**Острый приступ  
геморроя  
до 3 таблеток в день<sup>1</sup>**



**Хронический геморрой  
и ХЗВ  
1 таблетка в день<sup>2</sup>**

Краткая инструкция по применению препарата ДЕТРАЛЕКС®

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

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата или получите консультацию специалиста.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Детралекс® №003635-130617. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Детралекс® №003635-170516.

АО «Сервье»: 125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На правах рекламы

