



К ОЛОПРОКТОЛОГИЯ

научно-практический медицинский журнал

№ 3 (57) 2016

ISSN 2073-7556

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

Coloplast® Care



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

Центр поддержки пациентов компании «Колопласт»

8 800 700 11 26

Звонок бесплатный



**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
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 – 380 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 22.08.2016

Формат 200×280 мм

Усл. печ. л. 16,39

Тираж 1000 экз. Заказ № 00118-16

Отпечатано в ООО «Кедр».

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

КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

№ 3 (57) 2016

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

**Russian
Association of
Coloproctology**



KOLOPROKTOLOGIA

№ 3 (57) 2016

JOURNAL OF RUSSIAN
ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY

ISSN 2073-7556

Since 2002 year

EDITORIAL OFFICE

Saliyam Adil 2,
Moscow, Russia

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

E-mail: proctologia@mail.ru

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

Editor-in-Chief

Prof. Y.A. Shelygin, Moscow, Russia

Editorial board

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

EDITORIAL ADVISORY BOARD

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Борота А.В., Василенко И.В., Борота А.А., Базиян-Кухто Н.К.

ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ ЭЛЕКТРОТЕРМИЧЕСКАЯ МУКОЭКТОМИЯ КУЛЬТИ ПРЯМОЙ КИШКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ7

Васильев С.В., Попов Д.Е., Недозимованный А.И., Соколова О.С.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРОЯ В ДОРОДОВОМ И РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ 13

Грошили В.С., Черкасов М.Ф., Мирзоев Л.А., Швецов В.К.

ВЛИЯНИЕ ФЛЕБОТОНИКОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОРРОЯ 18

Князев О.В., Конопляников А.Г., Каграманова А.В., Хомерики С.Г., Фадеева Н.А., Карпеева А.А., Орлова Н.В., Павлов М.В., Носкова К.К., Кирова М.В., Парфенов А.И.

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ИНФЛИКСИМАБА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ (ЛЮМИНАЛЬНОЙ) ФОРМЕ БОЛЕЗНИ КРОНА 24

Коротких Н.Н., Ольшанский М.С., Казарезов О.В.

АНАТОМО-АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНГИОАРХИТЕКТониКИ ПРЯМОКИШЕЧНЫХ АРТЕРИЙ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ 31

Помазкин В.И.

ФАКТОРЫ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ ПРИ ОДНОСТВОЛЬНЫХ КОЛОСТОМАХ 37

Савушкин А.В., Хачатурова Э.А., Капитанов М.В., Ерошкина Т.Д.

ОЦЕНКА НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ. 43

*Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., Бирюков О.М.,
Мудров А.А., Белоусова С.В., Егорова Д.В.*

ДИАГНОСТИКА И КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ДЕФЕКАЦИИ 48

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Гиберт Б.К., Матвеев И.А., Хасия Д.Т., Матвеев А.И., Калиниченко А.П.

СПОСОБЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НЕПРЕРЫВНОСТИ КИШЕЧНИКА 55

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Ачкасов С.И., Назаров И.В., Майновская О.А.,
Семёнова И.И., Орлова Л.П., Скридловский С.Н.*

ИШЕМИЧЕСКИЙ КОЛИТ (клиническое наблюдение)61

Ненарокомов А.Ю., Ермаков М.В.

УСПЕШНАЯ МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПРИ РАКЕ СИГМОВИДНОЙ
КИШКИ У БОЛЬНОГО СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (клинические наблюдения) 68

*Терюшкова Ж.И., Васильев В.С., Казачков Е.Л., Васильев С.А., Карпов И.А.,
Шишменцев Н.Б., Васильев Ю.С., Васильев И.С., Димов Г.П., Маркина Т.Н.*

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПОЛНОГО ЗАКРЫТИЯ
ПОСТЛУЧЕВОГО РЕКТОВАГИНАЛЬНОГО СВИЩА МЕТОДОМ
МИКРОИНЪЕКЦИОННОЙ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ 70

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Васильев С.В., Попов Д.Е., Семенов А.В., Савичева Е.С.

РАННИЙ РАК ПРЯМОЙ КИШКИ:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы)76

Садыгова Г.Г.

АНЕМИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА (обзор литературы) 84

Хомяков Е.А., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г.

НЕОСТИГМИН В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАРЕЗА ЖЕЛУДОЧНО-
КИШЕЧНОГО ТРАКТА (метаанализ и систематический обзор литературы).....91

Шапина М.А., Халиф И.Л., Нанаева Б.А.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРТОЛИЗУМАБА ПЭГОЛА
ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (обзор литературы) 102

Публикационная активность журнала:

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 1,553

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ – 0,979

CONTENTS

<i>Borota A.V., Vasylenko I.V., Borota O.O., Basiyan-Kuhto N.K.</i> HIGH-FREQUENCY ELECTROTHERMAL MUCOSECTOMY OF THE RECTAL CUFF IN THE ULCERATIVE COLITIS SURGICAL TREATMENT: RESULTS	7
<i>Vasiliev S.V., Popov D.E., Nedoziemovany A.I., Sokolova O.S.</i> MODERN POSSIBILITIES TO PREVENTION AND TREATMENT OF HEMORRHOIDS IN PRENATAL AND EARLY POSTNATAL PERIOD.....	13
<i>Groshilin V.S., Cherkasov M.F., Mirzoev L.A., Shvetsov V.K.</i> IMPROVING THE EFFICIENCY OF MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF HEMORRHOIDS USING PHELEBOTONICS	18
<i>Knyazev O.V., Konoplyannikov A.G., Kagramanova A.V., Khomeriki S.G., Fadeeva N.A., Karpeeva A.A., Orlova N.V., Pavlov M.V., Noskova K.K., Kirova M.V., Parfenov A.I.</i> COMBINATION THERAPY OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND INFlixIMAB IN UNCOMPLICATED (LUMINAL) CROHN DISEASE.....	24
<i>Korotkikh N.N., Olshanskiy M.S., Kazarezov O.V.</i> ANATOMO-ANGIOGRAPHIC FEATURES OF RECTUM BLOOD SUPPLY AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE	31
<i>Pomazkin V.I.</i> RISK FACTORS OF COMPLICATIONS IN RECONSTRUCTIVE OPERATIONS AFTER HARTMANN PROCEDURE	37
<i>Savushkin A.V., Khachaturova E.A., Kapitanov M.V., Eroshkina T.D.</i> ASSESSMENT OF MALNUTRITION IN ELDERLY AND SENIOR PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER	43
<i>Fomenko O.U., Titov A.U., Birukov O.M., Mudrov A.A., Belousova S.V., Egorova D.V.</i> DIAGNOSIS AND CONSERVATIVE TREATMENT OF FUNCTIONAL DISORDERS OF DEFECATION.....	48
<i>Gibert B.K., Matveev I.A., Hasia D.T., Matveev A.I., Kalinichenko A.P.</i> METHODS OF RECONSTRUCTION OF THE INTESTINE CONTINUITY	55
<i>Achkasov S.I., Nazarov I.V., Mainovskaya O.A., Semenova I.I., Orlova L.P., Skridlevskiy S.N.</i> ISCHEMICCOLITIS (case report)	61

CONTENTS

Nenarokomov A.Yu., Ermakov M.E.

SUCCESSFUL MULTIVISCERAL RESECTION OF THE SIGMOID COLON CANCER IN A ELDERLY PATIENT (case report) 68

Teryushkova Z.I., Vasilyev V.S., Kazachkov E.L., Vasilyev S.A., Karpov I.A., Shishmentsev N.B., Vasilyev Y.S., Vasilyev I.S., Dimov G.P., Markina T.N.

COMPLETE HEALING OF POSTIRRADIATION RECTOVAGINAL FISTULA WITH AUTOLOGOUS FAT GRAFTING (case report) 70

Vasiliev S.V., Popov D.E., Semenov A.V., Savicheva E.S.

EARLY RECTAL CANCER: THE STATE OF THE PROBLEM (review) 76

Sadigova G.H.

ANEMIA OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (review) 84

Khomyakov E.A., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G.

NEOSTIGMINE FOR TREATMENT AND PROPHYLACTIC OF POSTOPERATIVE ILEUS (a meta-analysis and systematic review) 91

Shapina M.V., Khalif I.L., Nanaeva V.A.

CERTOLIZUMAB PEGOL IN CHOHN'S DISEASE (review) 102

Уважаемые читатели!

Архив журнала «Колопроктология» за 2002-2015 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/>

ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ ЭЛЕКТРОТЕРМИЧЕСКАЯ МУКОЗЭКТОМИЯ КУЛЬТЫ ПРЯМОЙ КИШКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Борота А.В., Василенко И.В., Борота А.А., Базиян-Кухто Н.К.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, кафедра общей хирургии №1, г. Донецк

(заведующий кафедрой – д.м.н., профессор А.В. Борота)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью исследования явилась разработка способа мукозэктомии культуры прямой кишки, снижающего риск возникновения резидуального колита и динамическое морфологическое исследование ткани культуры прямой кишки от момента её мукозэктомии в течение 1,5 – 2 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. После стандартной колпроктэктомии и формирования илеального резервуара культуры прямой кишки выворачивается наружу слизистой оболочкой, выполняется поэтапная высокочастотная электротермическая мукозэктомия. Формируется механический циркулярный илео-поуч-ректальный анастомоз и протективная илеостома. Такой способ мукозэктомии культуры прямой кишки выполнен 13 пациентам. С целью динамического наблюдения за состоянием культуры прямой кишки всем пациентам проводили биопсию культуры прямой кишки с последующим морфологическим исследованием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. За время динамического наблюдения клинических явлений культита у пациентов не возникало.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Предложенный новый вариант хирургического лечения язвенного колита, заключающийся в колпроктэктомии с формированием J-образного илеального резервуара, илео-поуч-ректального анастомоза, высокочастотной электротермической мукозэктомией культуры прямой кишки и анального канала и протективной илеостомией, позволяет полностью удалить слизистую оболочку культуры прямой кишки, что исключает риск возникновения культита, как проявлений резидуального ЯК, как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Функциональные результаты при этом не ухудшаются.

[Ключевые слова: язвенный колит, высокочастотная электротермическая мукозэктомия культуры прямой кишки, биопсия]

HIGH-FREQUENCY ELECTROTHERMAL MUCOSECTOMY OF THE RECTAL CUFF IN THE ULCERATIVE COLITIS SURGICAL TREATMENT: RESULTS

Borota A.V., Vasylenko I.V., Borota O.O., Basiyan-Kuhto N.K.

Donetsk National medical university named after M.Gorky

AIM: To advance the rectal cuff mucosectomy method, reducing the risk of residual cuff it is. The aim of biopsy morphological study of rectal tissue were changes tracking dynamics, starting from the mucosectomy moment up to 1.5-2 years after the surgery.

METHODS: After colproctectomy and J-pouch forming the rectal cuff turns inside out with mucous layer and high frequency electrothermal mucosectomy performs. Stapling IPAA and protective ileostomy are formed. This method of rectal cuff mucosectomy was performed in 13 patients. All patients under went rectal cuff biopsy for dynamic pathological examination.

RESULTS: During dynamic monitoring there were no clinical evidence of cuff it is in this patients.

CONCLUSION: The new surgical treatment method of ulcerative colitis, including colproctectomy, stapled IPAA with protective ileostomy and high-frequency electro thermal mucosectomy of the rectal cuff, allows to completely remove the mucous the rectal cuff, that eliminates risk of cuffitis as residual manifestations of ulcerative colitis, both in short- and long-term results. Functional results with out deteriorating.

[Key words: ulcerative colitis, high-frequency electro thermal mucosectomy of the rectal cuff, biopsy]

Адрес для переписки: Борота Александр Александрович, Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, пр. Ильича, д. 16, Донецк, 83003, тел. +38050 910 06 09, e-mail: oleksandr.borota@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Из множества вариантов реконструктивно-пластическая хирургия язвенного колита (ЯК) определила наиболее оптимальный вид оперативного вмешательства – колпроктэктомия с формировани-

ем J-образного тонкокишечного резервуара, илео-ректального анастомоза. Данный вид вмешательства, безусловно, несколько компромиссен в связи с необходимостью оставления части слизистой прямой кишки для формирования резервуаро-ректального механического анастомоза, что всегда

несет угрозу обострения в виде резидуального ЯК в сохраненной слизистой культе прямой кишки (так называемый культит или каффит) с необходимостью проведения постоянной противорецидивной специальной терапии [9].

Несмотря на то, что данная операция существенно улучшает качество жизни этой категории пациентов, в зоне сформированного резервуаро-ректального анастомоза возникает ряд воспалительных осложнений, среди которых резервуарит, культит, синдром раздраженного резервуара, болезнь Крона илеального резервуара [3, 10].

Культит может поддаваться терапии 5-ASA/стероидами в 30% таких случаев, в 20% случаев он является 5-ASA/стероидозависимым и в 50% случаев – 5-ASA/стероидо-рефрактерным [8], что иногда служит поводом для экстирпации культы прямой кишки с илеальным резервуаром.

ЦЕЛЬ

Целью исследования явилась разработка способа мукозэктомии культы прямой кишки, снижающего риск возникновения резидуального колита и динамическое морфологическое исследование ткани культы прямой кишки от момента её мукозэктомии в течение 1,5-2 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2012 по 2016 гг. в клинике общей хирургии №1 Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького на базе



Рисунок 1. Интраоперационная фотография. Поэтапная высокочастотная электротермическая мукозэктомия культы прямой кишки при помощи инструмента LigaSure Precise Plus (Covidien)

Донецкого колопроктологического центра пролечено 189 пациентов с диагнозом ЯК, из которых 68 (35,9%) были оперированы в один (реконструктивно-восстановительное вмешательство) или несколько этапов (субтотальная колэктомия с отдельной илео-сигмо-стомией с последующим реконструктивно-восстановительным вмешательством). Возраст пациентов составил 18-71 год. Длительность заболевания составила 2 мес. (острые формы) – 20 лет. 22 пациентам выполнена стандартная колпроктэктомия с формированием J-образного резервуара, илео-ректального анастомоза, протективной илеостомией.

Начиная с 2013 года, мы перешли на другой, принципиально новый вариант выполнения данных вмешательств. Данный способ был выполнен 13 пациентам. Средний возраст составил 39±6,5 лет. 7 (53,8%) пациентов были мужского пола, и 6 (46,2%) – женского. Средняя длительность заболевания от момента установки первичного диагноза составила 3,5±1,2 года.

Выполняли колпроктэктомии. Учитывая важность тазового нервного сплетения, образованного при слиянии гипогастральных и сакральных нервов, участвующих в функции органов малого таза (мочеиспускание, фертильность), выполняли нервосберегающий вариант мобилизации прямой кишки, оставляя мезоректальную фасцию на стенках таза. После мобилизации прямой кишки до тазового дна, последнюю пересекали на уровне среднеампулярного отдела (6-8 см от зубчатой линии) линейным сшивающим аппаратом. Формировали стандартный J-образный резервуар протяженностью 16 см. Со стороны промежности ректальным зеркалом разводили анальный канал и с помощью зажимов Алиса захватывали верхушку культы прямой кишки. Культю прямой кишки выворачивали и поэтапно выполняли высокочастотную электротермическую мукозэктомию при помощи инструмента LigaSure Precise Plus (Covidien) (Рис. 1). После тотальной мукозэктомии культю прямой кишки дополнительно прошивали линейным сшивающим аппаратом в 2-3 см от зубчатой линии, отсекали верхушку и погружали в полость малого таза. Затем формировали стандартный резервуаро-ректальный механический циркулярный анастомоз и протективную илеостому.

При отсутствии осложнений пациентам выполняли закрытие илеостомы через 6-8 недель.

С целью динамического наблюдения за состоянием культы прямой кишки всем пациентам проводили биопсию культы прямой кишки с последующим морфологическим исследованием. Первую биопсию проводили непосредственно после выполнения высокочастотной электротермической мукоз-

эктомии культи прямой кишки. Состояние прямой кишки также исследовали через 1 и 2 недели после выполнения вмешательства. Затем плановую биопсию производили через 12-16 недель, когда пациенты находились в клинике на осмотре в рамках программы динамического наблюдения. Биопсию также производили в каждый последующий визит через 6 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За время динамического наблюдения клинических явлений культига у пациентов, перенесших кол-проктэктомию с формированием резервуаро-ректального анастомоза, высокочастотной электротермической мукозэктомией культи прямой кишки и протективной илеостомией, не возникало.

В 1 случае наблюдали стеноз анастомоза, который удалось разрешить путем бужирования.

По результатам морфологического исследования биопсийных препаратов получены следующие данные:

– Непосредственно после момента выполнения мукозэктомии культи прямой кишки в глубоких отделах стенки кишки среди гладкомышечных клеток отмечены признаки хронического воспаления с лимфогистиоцитарным инфильтратом вокруг сосудов, единичными лейкоцитами среди пучков мышц, жировая клетчатка подслизистого слоя не замечена (Рис. 2). Среди мышечного слоя слизистой оболочки также встречаются признаки негнойного хронического воспаления, видно дно нескольких кишечных крипт без секреции

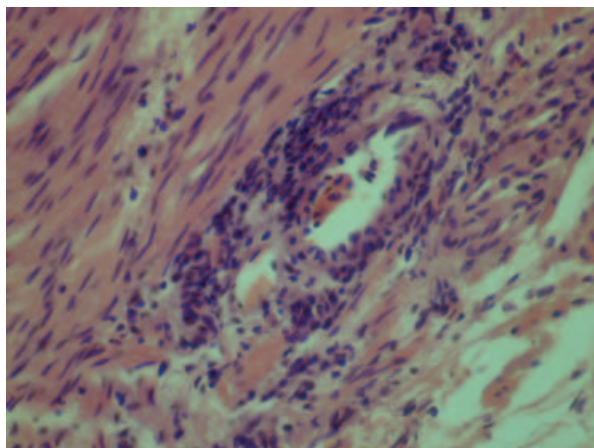


Рисунок 2. Микрофотография. Крупный лимфогистиоцитарный инфильтрат вокруг сосудов с единичными лейкоцитами между пучками мышц в момент мукозэктомии, $\times 400$, гематоксилин-эозин

муцина.

– Через 8 дней после мукозэктомии на раневой поверхности обнаружилась кровь, скопление полиморфноядерных лейкоцитов, то есть гнойный экссудат и пласты отторгающегося многослойного плоского эпителия анального канала (слизистой оболочки прямой кишки).

– Через 4 месяца после мукозэктомии обнаружена выраженная пролиферация многослойного плоского эпителия с признаками его незрелости – преобладание ядра на цитоплазме и появление секреторной активности: в цитоплазме клеток обнаруживаются сульфатированные гликозаминогликаны, дающие окраску альциановым синим при pH 2,5 и представленные, в основном, гиалуроновой кислотой (Рис. 3). Такая резкая пролиферация, очевидно, обусловлена процессом регенерации для закрытия дефекта слизистой оболочки, а продукция муцина необходима для функционирования слизистой оболочки кишки, хотя она и не свойственна этому типу эпителия.

Следует отметить важную морфологическую особенность: здесь гиалуроновая кислота не образует четко отграниченных вакуолей, как в бокаловидных клетках тонкой и толстой кишок, где она выделяется в просвет кишки; а располагается диффузно в цитоплазме, попадая и в межклеточное пространство, и даже в строму (см. справа внизу, рис. 3). Гиалуроновая кислота может связываться с трансмембранными протеинами (например, CD 44), идентифицированными в раковых стволовых клетках, ответственных за пролиферацию и рост опухоли, в частности, при раке молочной железы [7]. По другим данным, гиалуроновая кислота про-

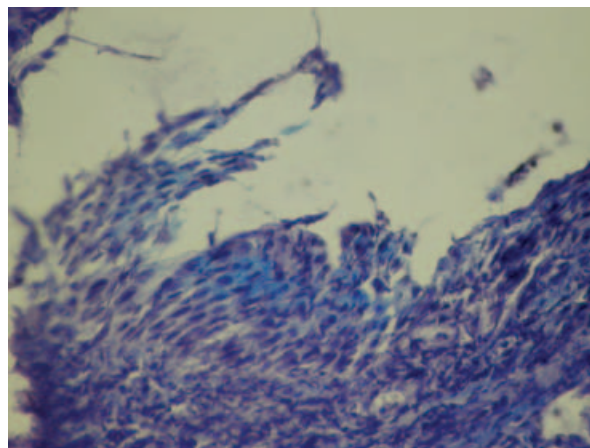


Рисунок 3. Микрофотография. Слизистая оболочка прямой кишки через 4 месяца после мукозэктомии: резко выраженная пролиферация многослойного плоского эпителия и появление признаков секреции кислого муцина, содержащего несulfатированные гликозаминогликаны, $\times 400$, альциановый синий pH 2,5

дуцируется раково-ассоциированными фибробластами плоскоклеточного рака полости рта, которые могут способствовать инвазии опухолевых клеток [6]. Можно предполагать, что в наших наблюдениях продукция незрелыми регенерирующими клетками многослойного плоского эпителия гиалуриновой кислоты будет способствовать движению пласта эпителия на поверхность и, являясь составной частью муцина, выполнять функцию кишечного эпителия.

Через 4 месяца после операции в биоптатах двух разных больных видна примерно одинаковая картина: в пласте уже зрелого многослойного плоского эпителия с вакуолизацией клеток обнаруживается секрета несультатированного кислого муцина, красящегося альциановым синим при pH 2,5, то есть гиалуриновой кислоты с тенденцией к формированию полостей. При том же сроке после операции у другого больного среди пласта многослойного плоского эпителия видны четко сформированные крипты с продукцией муцина почти всеми клетками, которые сходны с бокаловидными.

Через 1 год после операции в биоптатах видны четко сформированные крипты среди созревающей грануляционной ткани с минимально выраженным воспалительным клеточным инфильтратом. В крипте – клетки с крупными вакуолями типа бокаловидных.

При PAS-реакции, выявляющей нейтральный муцин, бокаловидные клетки дают интенсивную окраску практически всех клеток крипт, между которыми определяется созревающая грануляционная ткань с продукцией волокон, формирующих тонкие пучки (Рис. 4).

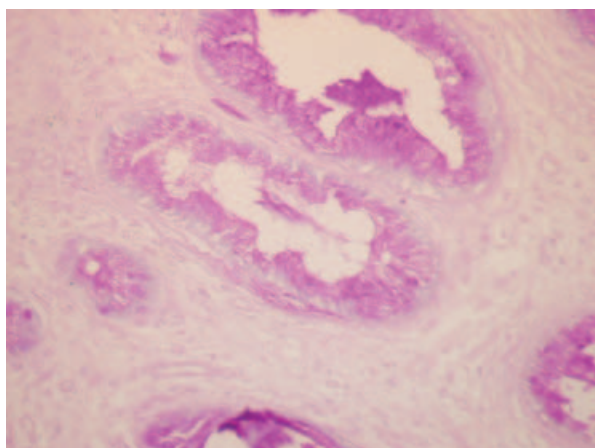


Рисунок 4. Микрофотография. 1 год после операции. Кишечные крипты, выстланные бокаловидными клетками с выраженной продукцией нейтрального муцина и появлением тонких пучков волокон среди грануляционной ткани, $\times 200$, PAS

Обнаруженные крипты напоминают толстокишечные. В толстой кишке количество слизепroduцирующих клеток в криптах в 4 раза превышает количество абсорбтивных, зрелые бокаловидные клетки содержат вакуоль с муцином. Обычно муцин бокаловидных клеток дает интенсивную PAS-реакцию. Мелкое ядро оттеснено базально [1].

Причина и механизм развития толстокишечных крипт среди многослойного эпителия прямой кишки в наших случаях не ясна. Скорее всего, речь идет о метаплазии эпителия. Хорошо известна метаплазия цилиндрического эпителия в дыхательных путях при хроническом воспалении.

Здесь обратный процесс – переход многослойного плоского эпителия в цилиндрический, вероятно, все-таки – метапластический, так как формированию крипт в пласте многослойного эпителия предшествует появление гликозаминогликанов типа гиалуриновой кислоты в цитоплазме клеток многослойного плоского эпителия.

В пользу такой точки зрения свидетельствует факт сохранения стромы толстой кишки после мукоэктомии, морфологическое влияние которой может быть значительным и определяющим.

Чрезвычайно интересным и важным, в практическом отношении, является факт сохранения высокой продукции муцина во вновь сформированных толстокишечных криптах среди многослойного плоского эпителия анального канала.

Характерной морфологической особенностью ЯК является угнетение секреции и изменение состава слизи, продуцируемой бокаловидными клетками, резко снижается интенсивность PAS-реакции в слизи [1,2].

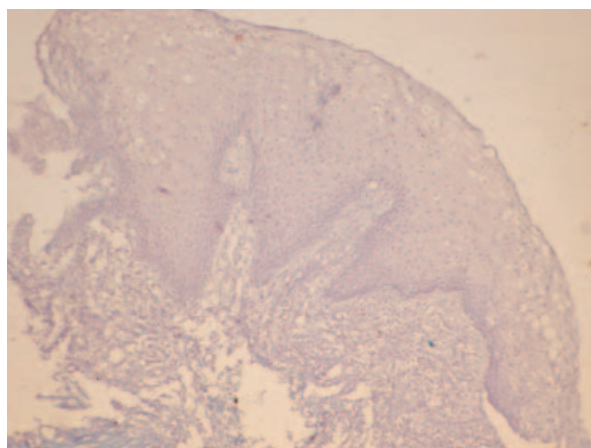


Рисунок 5. Микрофотография. 1,5 года после операции. Пласт многослойного плоского эпителия покрывает поверхность с грануляционной тканью и умеренно выраженным воспалением. Следы альцианофилии в подлежащей строме, $\times 100$, альциановый синий pH 2,5

Считают, что генетически обусловленный дефект слизистого барьера кишечника при ЯК играет важную роль в патогенезе заболевания. Повышение кишечной проницаемости для антигенов способствует развитию дисбактериоза из-за снижения поступления в просвет кишки муцина, являющегося питательной средой для нормальной пристеночной микрофлоры [5].

Через полтора года после операции биоптаты слизистой оболочки культи прямой кишки показали продолжающийся процесс роста многослойного плоского эпителия над поверхностью с грануляционной тканью и умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией (Рис. 5).

При этом, в поверхностных отделах эпителия отмечена резкая вакуолизация клеток, в базальных отделах пласта многослойного эпителия сохраняется наличие несulfатированных гликозаминогликанов (гиалуриновой кислоты) и переход их в подлежащую строму, уже образующую пучки волокон со снижением воспалительной инфильтрации. У этого больного имеются очаги снижения продукции гиалуриновой кислоты в эпителии и подлежащей волокнистой соединительной ткани с уменьшением воспалительного инфильтрата, и, лишь в глубоких отделах, с сохранением полосы грануляционной ткани. У другой больной в биоптате, взятом через 1,5 года после операции, при сохранении небольшого очага экссудата на поверхности и созревании грануляционной ткани в волокнистую, отмечается покрытие дефекта эпителием толстой кишки, представленным бокаловидными клетками с выраженной секрецией муцина, особенно интенсивно красящимся в дне крипты.

Через 2 года после операции лишь в одном случае сохранился очаг неэпителизированной грануляционной ткани, с гнойным экссудативным колитом

на поверхности и между капиллярами с набухшим эндотелием. При PAS-реакции полиморфноядерные нейтрофильные лейкоциты содержат большое количество гликогена в цитоплазме (Рис. 6).

Наличие гликогена в нейтрофилах служит показателем остроты процесса. Отмечено, что лейкоциты из костного мозга выходят с большим количеством гликогена в цитоплазме, в процессе воспаления в тканях происходит «респираторный взрыв» с выделением активных форм кислорода, губящего микроорганизмы [4]. Следовательно, присутствие гликогена в лейкоцитах служит показателем высокой активности их с сохранением защитного потенциала, ограничением микробной флоры от глубокого проникновения в стенку кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уже в первые дни после выполнения высокочастотной электротермической мукоэктомии культи прямой кишки гнойный экссудат помогает отторжению поврежденного эпителия и очищению раны. В первые месяцы после операции происходит выраженная пролиферация многослойного плоского эпителия анального канала для закрытия дефекта слизистой оболочки и одновременная перестройка его с появлением несвойственной ему функции продукции муцина, с формированием в пласте многослойного плоского эпителия, подобия кишечных крипт с большим числом бокаловидных клеток.

Через 1-1,5 года кишечные крипты толстокишечного типа появляются вне пласта многослойного плоского эпителия среди созревающей грануляционной ткани.

Во вновь сформированных толстокишечных криптах нет признаков неспецифического язвенного колита: они отличаются обильной продукцией муцина, как нейтрального PAS-положительного, так и кислого с альцианофилией при pH 2,5.

Предложенный новый вариант хирургического лечения язвенного колита, заключающийся в колпроктэктомии с формированием J-образного резервуара, резервуаро-ректальной анастомоза, высокочастотной электротермической мукоэктомией культи прямой кишки и анального канала и протективной илеостомией, позволяет полностью удалить слизистую оболочку культи прямой кишки, что исключает риск возникновения культига, как проявлений резидуального ЯК, как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

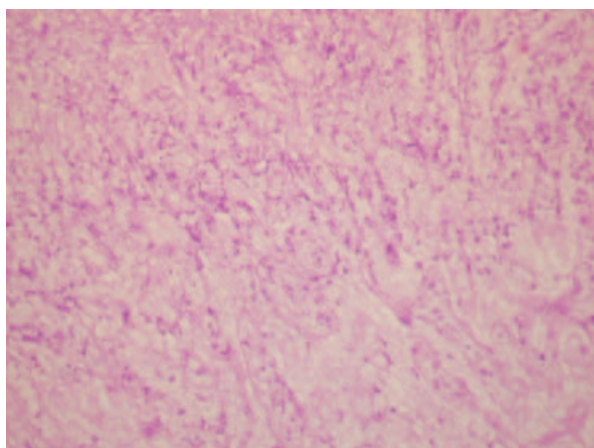


Рисунок 6. Микрофотография. 2 года после операции. Большое количество гранул гликогена в полиморфноядерных лейкоцитах, $\times 200$, PAS

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
2. Василенко И.В., Дорофеев А.Э., раздел V. Морфологические изменения у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (стр. 122-148). КК: Дорофеев А.Э., Звягинцева Т.Д., Харченко К.В., Донецк. – 2010, с. 532.
3. Кашников В.Н., Ачкасов С.И., Сушков О.И. и соавт. Осложнения тонкокишечных резервуаров и их влияние на функциональные результаты и качество жизни больных, оперированных по поводу язвенного колита (обзор литературы). Колопроктология. – 2015. – №3 (53). – с. 84-91.
4. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, 1983. – с. 283.
5. Филин В.А., Салмова В.С., Вартапетова Е.Е. Современные аспекты этиологии и патогенеза неспецифического язвенного колита. Педиатрия. – 2000. – №6. – с. 95-99.
6. Costea D.E., Hills A., Osman A.H. et al. Identification of two distinct carcinoma-associated fibroblast subtypes with differential tumor-promoting abilities in oral squamous cell carcinoma. *Cancerres.* – 2013 Apr. 18.
7. Schmitt F., Ricardo S., Vieira A.F. et al. Cancer stem cell markers in breast neoplasias: their relevance and distribution in distinct molecular subtypes *Virchows Arch.* – 2009:545-553.
8. Shen B.I., Fazio V.W., Renzi F.H. et al. Comprehensive evaluation of inflammatory and non-inflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses. *American Journal of Gastroenterology.* – 2005 Jan. 100 (1):93-101.
9. Shen B.I., Lashner B.A., Bennett A.E. et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *American Journal of Gastroenterology.* – 2004 Aug. 99 (8):1527-31.
10. Wu B., Lian L., Li Y. et al. Clinical course of cuff it is in ulcerative colitis patients with restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomoses. *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2013 Feb. 19 (2): 404-10.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРОЯ В ДОРОДОВОМ И РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Васильев С.В., Попов Д.Е., Недозимованый А.И., Соколова О.С.

ГБОУ высшего профессионального образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П.Павлова» МЗ РФ
(ректор – академик РАН, проф. С.Ф.Багненко),
кафедра хирургических болезней с курсом колопроктологии
(заведующий кафедрой – д.м.н., профессор С.В.Васильев),
г. Санкт-Петербург, Россия

ЦЕЛЬ. Поиск оптимального подхода к профилактике и лечению геморроя у беременных в дородовом периоде и у родильниц в раннем послеродовом периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. На основании сравнительных результатов лечения геморроя с использованием топических и системных лекарственных препаратов у 113 беременных определена эффективность профилактической и лечебной тактики при геморроидальной болезни во время беременности и в раннем послеродовом периоде. Разработаны оптимальные по эффективности и безопасности схемы лечения обострений геморроя у этой категории пациенток.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Применение представленных схем лечения и профилактики позволяет значительно снизить риск обострения геморроя и уменьшить сроки купирования симптомов у беременных и родильниц. Опыт применения препарата Детралекс свидетельствует об эффективности и хорошей переносимости данного средства при использовании у беременных, как с целью лечения, так и профилактики послеродовых обострений геморроя.

[Ключевые слова: геморрой, беременность, профилактика, лечение, Детралекс]

MODERN POSSIBILITIES TO PREVENTION AND TREATMENT OF HEMORRHOIDS IN PRENATAL AND EARLY POSTNATAL PERIOD

Vasiliev S.V., Popov D.E., Nedozimovany A.I., Sokolova O.S.
Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

AIM. To work up the optimal approach to the prevention and treatment of hemorrhoids in pregnant women in antenatal and postpartum women in the immediate postpartum period.

MATERIAL AND METHODS. Based on the comparative results of treatment of hemorrhoids using topical and systemic medicinal drugs in 113 pregnant women determined the effectiveness of preventive and therapeutic tactics in respect of haemorrhoidal disease in pregnancy and the early postpartum period. Treatment schemes designed for optimum efficiency and safety of treatment of acute hemorrhoids in this patient's category.

RESULTS. The use of investigated schemes for treatment and prevention can significantly reduce the risk of exacerbation of the hemorrhoids and reduce the terms of relief of symptoms in pregnant and postpartum women. The experience of the Detralext (Daflon 500) demonstrates the effectiveness and good tolerability of this product when used in pregnant women for treatment and prevention of postpartum exacerbation of hemorrhoids.

[Key words: hemorrhoids, pregnancy, prevention, treatment, Detralext (Daflon 500)]

Адрес для переписки: Соколова Ольга Сергеевна, ПСПбГМУ им акад. И.П.Павлова, e-mail: sokolova3109557@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Беременные женщины являются весьма уязвимой группой с очень высоким риском развития геморроя. Доказано, что беременность и роды являются одним из основных провоцирующих факторов развития геморроя у женщин. На фоне беременности, а именно, в 3 триместре, эти факторы максималь-

но усугубляются. Ведущую роль при этом играет постоянное и нарастающее сдавление маткой сосудов таза и, в связи с этим, частое расширение вен прямой кишки.

По данным медицинской литературы, у женщин, не имевших в анамнезе беременностей, геморрой диагностируется в 7,7%, тогда как при беременности он выявляется в 25-50% случаев, а у родиль-

ниц – в 50-80% случаев, причем с увеличением возраста беременных женщин частота выявления геморроя достоверно возрастает [2,4,7,14].

Полученные к настоящему времени данные позволяют предположить, что медикаментозное лечение с использованием флеботропных препаратов, топических средств и назначение диеты с высоким содержанием клетчатки является предпочтительной тактикой лечения хронического геморроя начальных стадий и острого тромбоза геморроидальных узлов. В частности, накопленная доказательная база по применению Детралекса (Daflon 500) – микронизированной очищенной флавоноидной фракции, включающей микронизированный диосмин, гесперидин, диосметин, линарин и изодрофоллин, убедительно доказывает не только его эффективность, но и безопасность применения во время беременности [3,6,10,12,13,16-19,22,24-26]. В настоящее время большинство врачей старается по возможности не применять никаких лекарственных препаратов у беременных, объясняя это возможными негативными воздействиями на плод. В свою очередь, многие беременные женщины также стремятся оградить себя от приема лекарств по тем же соображениям. Очевидно, что эта позиция оправдана по отношению к лекарственным препаратам, не прошедшим клинических исследований на беременных. Но, к сожалению, эта практика распространяется и на лекарственные препараты, разрешенные к применению во время беременности, в частности на флеботоники. Следствием такого подхода является ситуация, при которой, несмотря на большое количество публикаций, посвященных различным аспектам геморроидальной болезни, многие вопросы профилактики и лечения геморроя и его осложнений у беременных до настоящего времени продолжают оставаться дискуссионными.

Необходимость проведения профилактических мероприятий, своевременного выявления и медикаментозного лечения заболевания у беременных являются важным звеном обеспечения нормального течения беременности и снижения риска развития послеродовых осложнений. Необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на поиск оптимальных путей ведения беременных с геморроем для выработки рекомендаций по осуществлению комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у этих женщин осуществлено в нашей работе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск оптимального подхода к профилактике

и лечению геморроя у беременных в дородовом периоде и у рожавших в раннем послеродовом периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на кафедре хирургических болезней с курсом колопроктологии ПСПбГМУ им акад. И.П.Павлова. В работу включены 113 пациенток в возрасте от 21 до 35 лет, наблюдавшихся в женской консультации в процессе беременности и/или рожавших в период с 2009 по 2015 гг., и обратившихся к проктологу в 3 триместре беременности с жалобами либо с целью профилактического осмотра.

Всем пациенткам проведено стандартное обследование в объеме пальцевого обследования и аноскопии. После подтверждения диагноза хронического геморроя и уточнения его стадии, пациенткам предлагалось принять участие в исследовании.

В зависимости от согласия либо отказа пациентки от предложенного лечения, они были распределены в две группы:

- группа 1 (контрольная) – 58 женщин, получивших стандартный курс консервативного лечения геморроя с использованием только препаратов местного воздействия (топические средства, разрешенные к применению в период беременности);
- группа 2 (основная) – 55 женщин, получивших стандартный курс лечения геморроя с дополнительным использованием препарата Детралекс.

Детралекс назначался на 35-36 неделе беременности, независимо от жалоб, в течение 2-х недель по 2 таблетки 2 раза в день (Табл. 1).

Таблица 1. Частота стадий хронического геморроя у пациенток разных групп

Стадия	Группа 1 (сравнения) (n=58)		Группа 2 (основная) (n=55)	
	Абс.	%	Абс.	%
1	14	24,1	12	21,8
2	38	65,6	40	72,8
3	6	10,3	3	5,4
4	0		0	

Анализ распределения пациенток по стадиям геморроя показал, что у большинства женщин была выявлена 2 стадия заболевания: у 65,6% женщин в 1 группе и у 72,8% женщин 2 группы. Доля пациенток с 1 стадией заболевания была ниже, составив в 1 группе 24,1% и во 2 группе – 21,8%. Количество женщин с геморроем 3 стадии было минимальным

в обеих группах: 1 – 10,3 %, в группе 2 – 5,4 %.
В рамках исследования в группах обследуемых пациенток учитывали и сравнивали следующие показатели:

- наличие и степень тромбоза;
- выраженность болевого синдрома, оцененную по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ);
- выраженность отека, оцененную по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Сравнение вышеприведенных показателей в группах пациентов проводили непосредственно после проведенного лечения в предродовом периоде, и в раннем послеродовом периоде.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена при помощи компьютерной программы STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США). Для всех количественных параметров вычисляли средние значения и стандартные ошибки средних. Нормальность распределения показателей в группах проверяли с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При оценке статистической значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, при сравнении показателей одной группы на разных этапах наблюдения – критерий Уилкоксона. Для определения различий частоты проявлений признаков в группах обследуемых больных рассчитывали показатель χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая частота тромбозов в основной группе была достоверно ниже, чем в группе сравнения и составила, соответственно, 10,9% и 39,7% ($p < 0,05$, табл. 2).

Таблица 2. Частота выраженности тромбоза у пациенток разных групп

Степень	Группа 1 (сравнения) (n=58)		Группа 2 (основная) (n=55)	
	Абс.	%	Абс.	%
1	5	8,6	2	3,6
2	16	27,6	4	7,3*
3	2	3,5	-	-
Всего	23	39,7	6	10,9*

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с 1 группой

При этом у пациенток основной группы тромбоз также статистически достоверно протекал в более легкой степени: тромбоз 3 степени не отмечалось ни у одной пациентки, а тромбоз 2 степени был диагностирован лишь в 7,3% случаев.

Анализ проявлений болевого синдрома у беременных с геморроем показал, что в III триместре выраженность боли пациентки 1 группы оценили на $3,3 \pm 0,5$ балла (Табл. 3). У женщин основной группы болевые ощущения были оценены на $1,2 \pm 0,3$ балла, значение этого показателя было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Таблица 3. Сравнительная оценка болевого синдрома по ВАШ (баллы)

Срок	Группа 1 (сравнения) (n=58)	Группа 2 (основная) (n=55)
III триместр (38 недель)	$3,3 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,3^*$
Послеродовый период	$4,2 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3^*$

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой 1

В послеродовом периоде обследуемые пациентки с геморроем 1 группы оценили болевые ощущения на $4,2 \pm 0,3$ балла. В то же время женщины основной группы в этот срок исследования оценили степень выраженности болевого синдрома на $1,1 \pm 0,3$ балла, что было достоверно ниже соответствующих значений у пациентов группы сравнения.

Таблица 4. Сравнительная оценка выраженности отека по ВАШ (баллы)

Срок	Группа 1 (сравнения) (n=58)	Группа 2 (основная) (n=55)
III триместр	$4,6 \pm 1,1$	$2,0 \pm 0,4^*$
Послеродовый период	$5,1 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,3^*$

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой 1

Анализ выраженности отека у беременных с геморроем показал, что в III триместре у пациенток группы сравнения значение этого показателя было на уровне $4,6 \pm 1,1$ балла (Табл. 4). Существенно ниже был уровень этого параметра у женщин основной группы – отек пациентки оценили на $2,0 \pm 0,5$ балла, значение этого показателя было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в 1 группе.

В послеродовом периоде обследуемые пациентки с геморроем группы 1 оценили отек на $5,1 \pm 0,7$ балла. В то же время женщины группы 2 в этот срок исследования оценили отек на $1,8 \pm 0,3$ балла, что было значимо ниже соответствующих значений у пациентов группы сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что применение препарата Детралекс в лече-

нии геморроя у беременных является клинически эффективным и безопасным методом лечения и профилактики обострений заболевания в раннем послеродовом периоде. Использование Детралекса статистически достоверно способствует уменьшению частоты и степени тромбозов, выраженности отека и болевого синдрома, кровоточивости геморроидальных узлов и уменьшению сроков реабилитации после обострения геморроя. Следует также отметить, что в нашем исследовании ни в одном случае не наблюдалось побочных явлений, описанных в медицинской литературе [4,23] и в инструкции к применению препарата. Таким образом, результаты нашего исследования позволяют рекомендовать применение Детралекса при геморрое у беременных с целью лечения и профилактики послеродовых обострений геморроя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благодарный Л.А. Эффективность флеботропных препаратов. Результаты метаанализа (на основе Кокрановского центрального реестра контролируемых исследований, Cochrane Central Register of Controlled Trials). – М., 2015. – 24 с.
2. Елохина Т.Б., Тютюнник В.Л., Балущкина А.А. Геморрой: принципы терапии в акушерской практике. Русский медицинский журнал. – 2010. – т. 18. – №4. – с. 200-203.
3. Allegra C., Bartolo M., Carioti B. et al. An original microhaemorheological approach to the pharmacological effects of Daflon 500 mg in severe chronic venous insufficiency. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* – 1995. – vol. 15, Suppl. 1. – p. 50-54.
4. Annoni F., Boccasanta P. Treatments of acute symptoms of haemorrhoidal disease with 0-(B-hydroxyethyl)-rutosides at high oral doses. *Minerva Medica.* – 1986 – vol. 77 (37). – p. 1663-1668.
5. Babaikere M.M., Huang H.G., Re W.N. et al. How we can improve patients' comfort after Milligan-Morgan open haemorrhoidectomy. *World Journal of Gastroenterology.* – 2011. – vol. 17 (11). – p. 1448-1456.
6. Basile M., Gidaro S., Pacella M. et al. Parenteral Troxerutin and Carbazochrome Combination in the Treatment of Posthemorrhoidectomy Status: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase IV Study. *Current Medical Research And Opinion.* – 2001. – vol. 17 (4). – p. 256-261.
7. Basile M., Gidaro S., Pacella M. et al. Troxerutin Carbazochrome Combination Versus Placebo in the Treatment of Posthemorrhoidectomy Symptoms: A Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Current Therapeutic Research.* – 2002. – vol. 63 (9). – p. 527-535.
8. Belcaro G., Cesarone M.R., Errichi B. et al. Pycnogenol Treatment of Acute Hemorrhoidal Episodes. *Phytotherapy Research.* – 2010. – vol. 24. – p. 438-444.
9. Chauvenet M., Libeskind M. Interest of hemisynthesis diosmin in the hemorrhoidal crisis: double blind randomized multicentric trial versus placebo. *Revue Francaise de Gastroenterologie.* – 1994. – vol. 30. – p. 642-647.
10. Colak T., Akca T., Dirlik M. et al. Micronized Flavonoids in Pain Control After Hemorrhoidectomy: A Prospective Randomized Controlled Study. *Surgery Today.* – 2003. – vol. 33. – p. 828-832.
11. Cospite M., Cospite V. Treatment of Haemorrhoids with Daflon 500 mg. *Phlebology Suppl.* – 1992. – vol. 2. – p. 53-56.
12. Cospite M. Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of Clinical Activity and Safety of Daflon 500 mg in the Treatment of Acute Hemorrhoids. *Angiology June.* – 1994. – vol. 6 (2). – p. 566-573.
13. Debien P., Denis J. Treatment of functional signs of acute hemorrhoidal crisis: A multicenter, randomized, diosmine semisynthetic combination Ginkgobiloba extract-heptaminol-troxerutin. *Actualites Therapeutiques.* – 1996. – vol. 25. – p. 259-264.
14. Derbyshire E., Davies J., Costarelli V. et al. Diet, physical inactivity and the prevalence of constipation throughout and after pregnancy. *Matern. Child. Nutr.* – 2006. – vol. 2. – p. 127-134.
15. Dimitroulopoulos D., Tsamakidis K., Xinopoulos D. et al. Prospective, Randomized, Controlled, Observer-Blinded Trial of Combined Infrared Photocoagulation and Micronized Purified Flavonoid Fraction Versus Each Alone for the Treatment of Hemorrhoidal Disease. *Clinical Therapeutics.* – 2005. – vol. 6. – p. 746-754.
16. Godeberge P. Daflon 500 mg in the Treatment of Hemorrhoidal Disease: A demonstrated efficacy in comparison with placebo. *Angiology.* – 1994. – vol. 45 (6, Part 2). – p. 574-578.
17. Guillhou J.J., Dereure O., Marzin L. et al. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology.* – 1997. – vol. 48 (1). – p. 77-85.
18. Ho Y.H., Foo C.L., Seow-Choen F. et al. Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after haemorrhoidectomy. *British Journal of Surgery.* – 1995. – vol. 82. – p. 1034-1035.
19. Ho Y.H., Tan M., Seow-Cheon F. Micronized Purified Flavonoid Fraction Compared Favorably with Rubber Band Ligation and Fiber Alone in the

- Management of Bleeding Hemorrhoids. Diseases of the Colon & the rectum. – 2000. – vol. 43 (1). – p. 66-69.
20. Ibegbuna V., Nicolaidis A.N., Sowade O. et al. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. Angiology. – 1997. – vol. 48 (1). – p. 45-49.
21. Jiang Z.M., Cao J.D. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes. Current Medical Research and Opinion. – 2006. – vol. 22 (6). – p. 1141-1147.
22. La Torre F., Nicolai A.P. Clinical Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction for the Treatment of Symptoms After Hemorrhoidectomy: Results of a Randomized, Controlled, Clinical Trial. Diseases of the Colon & Rectum. – 2004. – vol. 47. – p. 704-710.
23. Mentis B.B., Gorgul A., Tatlicioglu E. et al. Efficacy of Calcium Dobesilate in Treating Acute Attacks of Hemorrhoidal Disease. Diseases of the Colon & Rectum. – 2001. – vol. 44 (10). – p. 1489-1495.
24. Misra M.C., Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. British Journal of Surgery. – 2000. – vol. 87. – p. 868-872.
25. Pecking A.P., Fovrier B., Wargon C. et al. Efficacy of Daflon 500 mg in the treatment of lymphedema (secondary to conventional therapy of breast cancer). Angiology. – 1997. – vol. 48 (1). – p. 93-98.
26. Rovenskic J., Stancokovic M., Rovenskic E. et al. Treatment of rat adjuvant arthritis with flavonoid (Detralex), methotrexate, and their combination. Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2009. – vol. 1173. – p. 798-804.
27. Wijayanegara H., Mose J., Achmad L. et al. A Clinical Trial of Hydroxyethylrutosides in the Treatment of Haemorrhoids of Pregnancy. The Journal of International Medical Research. – 1992. – vol. 20. – p. 54-60.

ВЛИЯНИЕ ФЛЕБОТОНИКОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОРРОЯ

Грошили В.С., Черкасов М.Ф., Мирзоев Л.А., Швецов В.К.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

В статье описан опыт применения малоинвазивных методов лечения хронического геморроя II-III стадии. Проведен анализ эффективности методик как изолированных, так и при комбинировании способов после лечения 493 пациентов. Проведен анализ показаний к применению, клинической эффективности и недостатков отдельных малоинвазивных методик. Обоснована клиническая эффективность применения венотоников (микронизированной флавоноидной фракции) в периоперационном лечении при применении малоинвазивных методик лечения хронического геморроя. Определена необходимость дифференцированного подхода к определению показаний и выбору метода малоинвазивной операции в зависимости от выраженности стадий заболевания (формы, стадии, воспалительных изменений, кровотечения).

[Ключевые слова: геморрой, малоинвазивные методы лечения, кровотечения]

IMPROVING THE EFFICIENCY OF MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF HEMORRHOIDS USING PHLEBOTONICS

Groshilin V.S., Cherkasov M.F., Mirzoev L.A., Shvetsov V.K.
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The article describes the experience of application of minimally invasive methods of treatment chronic hemorrhoids stages II-III. The analysis of the effectiveness of methods and stand-alone when combining methods on the basis of the treatment and dynamic follow-up of 493 patients. The analysis of the indications for use, clinical effectiveness and disadvantages of minimally invasive techniques. Substantiated the clinical efficacy of venotonics (micronized flavonoid fraction) in the pre- and postoperative treatment in the application of minimally invasive methods of treatment chronic hemorrhoids. Identified the need for a differentiated approach to the definition of indications and choice of a method of minimally invasive surgery depending on the clinical picture of the disease (type, stage, presence of inflammatory changes, bleeding).

[Keywords: hemorrhoids, minimally invasive methods, bleeding]

**Адрес для переписки: Мирзоев Левон Альбертович, пр-т 40 лет Победы, д. 87/1, кв. 94, Ростов-на-Дону, 344011,
e-mail: lamirzoev@mail.ru;**

**Грошили Виталий Сергеевич, ул. Гагаринская, д. 7, кв. 130, Ростов-на-Дону, 344016,
e-mail: groshilin@yandex.ru, vsgrs@mail.ru**

ВВЕДЕНИЕ

Геморроидальная болезнь является одной из самых распространенных болезней человека. Заболеваемость геморроем составляет около 140-160 случаев на 1000 человек взрослого населения [1,3]. На долю геморроя приходится от 34 до 41% от общего количества колопроктологических больных. Несмотря на многочисленные клинические разработки и исследования, посвященные выбору хирургической тактики при геморрое, повышение эффективности лечения данной патологии по-прежнему остается одной из актуальных проблем колопроктологии.

В России до настоящего времени наиболее распространенным способом хирургического лечения является геморроидэктомия, выполняемая

у 75-79% пациентов [4], а малоинвазивные способы применяют лишь у 5%. Однако в проведении традиционной операции нуждаются лишь 20% [2,7]. Не имеющий тенденции к снижению удельный вес рецидивов и послеоперационных осложнений после геморроидэктомии указывает на необходимость более тщательного выбора показаний к оперативному лечению и служит поводом для поиска альтернативных методов, а также совершенствования известных способов лечения геморроя [3,5]. Широкое распространение в современной клинической практике методик малоинвазивного лечения пациентов с хроническим геморроем, разработка и внедрение все более новых технологий и современных технических устройств позволили значительно улучшить результаты лечения этого самого распространенного проктологическо-

го заболевания. Преимущества малоинвазивных методов известны и очевидны, важнейшими из них являются: возможность амбулаторного лечения, минимальная травматичность, отсутствие болевого синдрома, сохранение работоспособности [3]. Накопленный опыт применения малоинвазивных методов лечения начальных стадий хронического геморроя показывает, что далеко не всегда нас удовлетворяют полученные результаты, а часто осложнения не имеет тенденции к снижению. В сложившейся ситуации важным представляется как анализ результатов применения методов малоинвазивного лечения геморроя, так и выработка четких дифференцированных показаний к их использованию [3]. Разработка комплексного алгоритма лечения геморроя II-III стадии с определением показаний к применению каждого из малоинвазивных методов (в том числе, при осложненном течении геморроя – кровотечениях, анемии, неэффективности консервативного лечения), в сочетании с определением места фармакотерапии, позволит улучшить результаты и снизить риск осложнений лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние флеботоников на результаты лечения больных геморроем II-III стадии за счет разработки, внедрения дифференцированного подхода к применению способов малоинвазивного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 493 пациентов, перенесших малоинвазивные оперативные вмешательства при хроническом геморрое II-III стадии в клинике РостГМУ и ГАУ РО «Областной



Рисунок 1. Структура выполненных операций

консультативно-диагностический центр», в период с 2010-2016 гг. Алгоритм обследования включал: пальцевое исследование, аноскопию, ректоскопию, при необходимости колоноскопию (ректальные кровотечения) и лабораторное обследование (согласно действующим стандартам). Контрольный осмотр проводился на 1,3,7,14 сутки после операции и спустя 6 месяцев.

Методом случайной выборки составлены 2 группы клинических наблюдений. В первую (основную) группу включено 248 пациентов, которым в течение недели до операции и на протяжении 3-х недель после операции назначали венотоники (микронизированную флавоноидную фракцию). В качестве венотонизирующих препаратов использован «Детралекс» в дозировках до операции – по 2 таб. × 2 раза в сутки; после вмешательства – по 2 таб. × 3 раза в сутки в течение 4 дней, затем по 2 таб. × 2 раза в сутки). В контрольной группе, включавшей 245 пациентов, венотоники не назначали. Распределение пациентов по характеру метода малоинвазивного лечения геморроя соответствовало таковому в общем пуле.

Амбулаторно оперированы 395 пациентов, в «стационаре одного дня» – 98. Все вмешательства выполнены под местной параректальной блокадой и анестезией сфинктера.

Структура выполненных операций включала (Рис. 1):

- диатермокоагуляция – 67 (13,6%) пациентов, из них 33 (6,9%) пациента из I группы, 34 (6,7%) пациента из II группы.
- склерозирование – 80 (16,2%) пациентов, I группа – 41 (8,7%) пациент, II группа – 39 (7,5%) пациентов.
- лигирование внутренних геморроидальных узлов латексными кольцами – 116 (23,5%) пациентов, из них 57 (11,6%) пациентов из I группы, 59 (11,9%) пациентов из II группы.
- ультразвуковая кавитация со склерозированием с использованием хирургического комплекса «Проксон» – 85 (17,2%) пациентов, I группа – 42 (8,5%) пациента, II группа – 43 (8,7%) пациента.
- дезартеризация внутренних геморроидальных узлов со склерозированием, либо лифтингом слизистой – 145 (29,4%) пациентов, из них 75 (15,2%) пациентов из I группы, 70 (14,2%) пациентов из II группы.

Критерии оценки результатов лечения:

- Хорошие результаты – полное исчезновение основных симптомов заболевания и отсутствие профильных жалоб.
- Удовлетворительные – значительное уменьшение выраженности основных симптомов забо-

левания (частоты и интенсивности кровотечений, степени выпадения узлов).

- Неудовлетворительные результаты – сохранение выраженности симптомов заболевания на том же уровне, что и до лечения, появление новых симптомов, развитие воспалительных и геморрагических осложнений.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы «Statistica 6.0». Обработка результатов велась с применением статистики малых выборок. Для определения значимости различий средних величин применяли *t*-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$. При оценке данных, не отвечающих нормальному распределению, использованы непараметрические методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диатермокоагуляция выполнена 67 (13,6%) пациентам с II-III стадией хронического геморроя при отсутствии кровотечения, выраженности воспалительных изменений (Табл. 1).

У 41 (61,2%) пациента достигнут хороший результат.

В 14 (20,9%) случаях – удовлетворительный результат у этих пациентов после операции отмечен в 9 (64,3%) случаях, явления острого проктита – у 5 (35,7%) больных. Поэтому в схему лечения включили препараты НПВП и анальгетики, боль купирована на $3,2 \pm 1,1$ сутки.

У 12 (17,9%) пациентов с III стадией малоинвазивное лечение оказалось не эффективным. Недостатком метода, при использовании аппарата Visar, является длительная экспозиция электрода на поиске геморроидального узла (10-15 мин.). За этот период лечения устает как пациент, так и врач, проводящий процедуру. Электрокоагуляция позволяет получить хорошие результаты только у пациентов с I-II стадией геморроя. Наиболее эффективен метод для купирования геморроидального кровотечения при ранних стадиях геморроя.

Склеротерапия произведена 80 (16,2%) пациентам с II-III стадией геморроя, осложненного кровотечением, в том числе, 58 (72,5%) пациентам со II стадией хронического геморроя и 22 (27,5%) пациентам при III стадии (Табл. 2).

Хорошие результаты получены у 46 (57,5%) пациентов.

Удовлетворительные отмечены в 15 (18,7%) случаях в связи с продолжающимся выделением крови из заднего прохода у 7 (46,7%) больных при акте дефекации, 6 (40%) пациентов предъявляли жалобы на сохранившееся выпадение геморроидальных

узлов.

Неудовлетворительный результат отмечен в 19 (23,8%) наблюдениях. Из них у 4 (21,1%) пациентов оставались жалобы на выпадение геморроидальных узлов, 7 (36,8%) больных предъявляли жалобы на дискомфорт при акте дефекации. В 6 (31,6%) случаях послеоперационный период осложнился кровотечением, что потребовало прошивания ножки геморроидального узла.

Выраженная болевая реакция может быть связана с введением препарата не в просвет геморроидального узла, а в мышечный слой кишки, а также с введением концентрированного склерозирующего препарата в объеме больше 2 мл.

При контрольном осмотре на 12-14 день после процедуры, в анальном канале определяется плоский, округлый безболезненный склерозированный участок кавернозной ткани.

Склеротерапия геморроидальных узлов наиболее эффективна при I-II стадии геморроя. При увеличении стадии заболевания, уменьшается количество хороших результатов, и возрастает число рецидивов. Хорошие отдаленные результаты лечения наблюдались лишь у 57,5 % больных.

Латексное лигирование выполнено 116 (23,5%) пациентам при хроническом геморрое II-III ст., при четких границах между наружными и внутренними узлами (Табл. 3).

У 87 (75%) пациентов достигнут хороший результат. Удовлетворительные результаты получены у 17 (14,7%) пациентов. В сроки свыше 6 месяцев у 10 (58,9%) больных отмечена тенденция к возобновлению жалоб. В 3 (17,7%) случаях отмечались кровотечения в связи с ранним отхождением латексных колец, и у 2 (11,7%) пациентов зарегистрирован тромбоз наружных геморроидальных узлов. Эти осложнения купированы консервативно. Причины болевого синдрома у 2 (11,7%) больных в раннем послеоперационном периоде – избыточное натяжение слизистой, технические погрешности в выполнении.

Неудовлетворительный результат отмечен в 12 (10,3%) случаях. Выраженный болевой синдром, потребовавший инъекционного назначения анальгетиков, развился у 4 (33,3%) пациентов. Возникновение геморроидального кровотечения в 5 (41,7%) случаях было связано с ранним отхождением латексных колец и потребовало прошивания «сосудистой ножки» внутреннего геморроидального узла. Тромбозы отмечены у 3 (25%) больных.

Ультразвуковая кавитация со склерозированием произведена 85 (17,2%) пациентам с хроническим геморроем II-III ст., в том числе, у 52 (61,2%) пациентов при первичных и рецидивных кровотечениях (после курсов консервативной терапии), при разме-

Таблица 1. Сравнительная оценка результатов диатермокоагуляции геморроидальных узлов

Результаты	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные	Осложнения
I группа, n=33	22 (66,7%)	6 (18,2%)	5 (15,1%)	3 (9%)
II группа, n=34	19 (55,8%)	8 (23,5%)	7 (20,5%)	4 (11,8%)

Таблица 2. Сравнительная оценка результатов применения склеротерапии

Результаты	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные	Осложнения
I группа, n=41	26 (63,4%)	7 (17,1%)	8 (19,5%)	2 (4,9%)
II группа, n=39	20 (51,3%)	8 (20,5%)	11 (28,2%)	3 (7,7%)

Таблица 3. Сравнительная оценка результатов латексного лигирования геморроидальных узлов

Результаты	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные	Осложнения
I группа, n=57	46 (80,7%)	6 (10,5%)	5 (8,8%)	3 (5,3%)
II группа, n=59	43 (72,9%)	9 (15,3%)	7 (11,8%)	5 (8,5%)

Таблица 4. Сравнительная оценка результатов УЗ-склерозирования геморроидальных узлов

Результаты	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные	Осложнения
I группа, n=42	38 (90,5%)	3 (7,1%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)
II группа, n=43	35 (81,4%)	5 (11,6%)	3 (7,0%)	3 (7,0%)

Таблица 5. Сравнительная оценка результатов дезартеризации геморроидальных узлов

Результаты	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные	Осложнения
I группа, n=75	70 (93,3%)	2 (2,7%)	3 (4%)	1 (1,3%)
II группа, n=70	63 (90,0%)	3 (4,3%)	4 (5,7%)	2 (2,9%)

рах узлов до 1,5 см (Табл. 4).

Хорошие результаты – у 73 (86,0%) пациентов.

Удовлетворительные – в 8 (9,4%) случаях. У 2 (2,4%) пациентов отмечен острый тромбоз геморроидальных узлов. У 2 (2,4%) пациентов – явления острого проктита. Все осложнения излечены консервативными методами.

Неудовлетворительный результат отмечен в 4 (4,7%) случаях. У пациентов с III стадией развился рецидив кровотечения, что потребовало прошивания внутреннего геморроидального узла.

Ультразвуковая «сварка» приводит к фиксации геморроидального узла к мышечному слою прямой кишки. Образующийся канал в геморроидальном узле за счет термического воздействия боковых стенок инструмента способствует декомпрессии геморроидального узла и эксфузии избытка склерозанта в просвет кишки, что снижает болевой эффект, чувство дискомфорта, препятствует развитию осложнений.

Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов со склерозированием либо лифтингом слизистой выполнена 145 (29,5%) пациентам при узлах размером более 1,5 см и профузных кровотечениях (Табл. 5).

Хорошие результаты отмечены у 133 (91,7%) пациентов.

В 7 (4,8%) случаях методика оказалась неэффективной. У 4 (2,8%) пациентов в послеоперационном периоде отмечилось выпадение внутренних геморроидальных узлов. У 3 (2,1%) пациентов с III стадией хронического геморроя после операции

отмечались периодические выделения крови.

В 5 (3,5%) наблюдениях – отмечалось выпадение внутренних геморроидальных узлов (спустя 2-6 месяцев), которая потребовали выполнения геморроидэктомии в плановом порядке.

Методика позволила блокировать и устранить избыточное кровоснабжение внутренних геморроидальных узлов и достичь фиксации их в анальном канале. Дезартеризация наиболее эффективна при I-III стадиях геморроя, но выполняется и при IV стадии, дополняясь лифтингом слизистой.

К числу функциональных расстройств отнесены задержка мочеиспускания, чувство дискомфорта в области анального канала в течение 2-3 дней после процедуры. Шовное лигирование геморроидальных артерий под контролем УЗ доплерометрии является перспективным малоинвазивным методом лечения геморроя. Однако, для оценки эффективности этого метода, как и других методик, необходимо изучение отдаленных результатов лечения.

При лечении геморроидальной болезни с использованием малоинвазивных технологий, необходимо четко определять показания к операции, выбирать способ и точно соблюдать технику операции. Ошибки и осложнения вызваны неправильным выбором показаний и способа операции. Анализ результатов позволил уточнить показания к применению различных малоинвазивных методик.

Результаты малоинвазивных методик позволили определить показания к разным методам лечения хронического геморроя.

Таблица 6. Сравнительная частота осложнений в основной и контрольной группах

	I группа (основная, с флеботониками)		II группа (контрольная)	
	II стадия	III стадия	II стадия	III стадия
Тромбоз геморроидальных узлов	1	1	2	4
Кровотечения	-	2	1	3
Некроз	-	1	1	1
Болевой синдром	2	2	2	2
Дизурические расстройства	-	1	1	-

Таблица 7. Сравнительные результаты малоинвазивного лечения геморроя в основной и контрольной группах

Результаты	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные	Осложнения
I группа (с применением флеботоников)	203 (81,8%)	23 (9,3%)	22 (8,9%)	10 (4%)
-II стадия	98 (39,5%)	13 (5,2%)	10 (4%)	4 (1,6%)
-III стадия	105 (42,4)	10 (4%)	12 (4,8%)	6 (2,4%)
II группа (без флеботоников)	179 (73,1%)	33 (13,4%)	32 (13%)	17 (6,9%)
-II стадия	88 (35,9%)	15 (6,1%)	13 (5,3%)	6 (2,4%)
-III стадия	91 (37,1%)	18 (7,3%)	19 (7,7%)	11 (4,5%)

Диатермокоагуляция показана при хроническом геморрое II стадии при наличии кровотечений, отсутствии выраженных воспалительных изменений.

Латексное лигирование выполняется при хроническом геморрое II-III стадии при четких границах между наружными и внутренними узлами, отсутствие анемии.

УЗ-склерозирование показано при хроническом геморрое II-III стадии, в том числе, при геморрое, осложненным кровотечением при узлах размером до 1,5 см, без выраженных склеротических изме-

нений в узлах.

Дезартеризация выполняется при хроническом геморрое II-III стадии при размерах узлов более 1,5 см и невыраженных кровотечениях.

Лучшие результаты получены в I клинической группе, благодаря периоперационному использованию микронизированной флавоноидной фракции (Табл. 7). Вероятность развития осложнений при использовании Детралекса также была достоверно ниже – $2,9 \pm 0,35\%$. Отметим, что указанная закономерность в равной степени подтверждена как при II, так и при III стадии хронического геморроя.

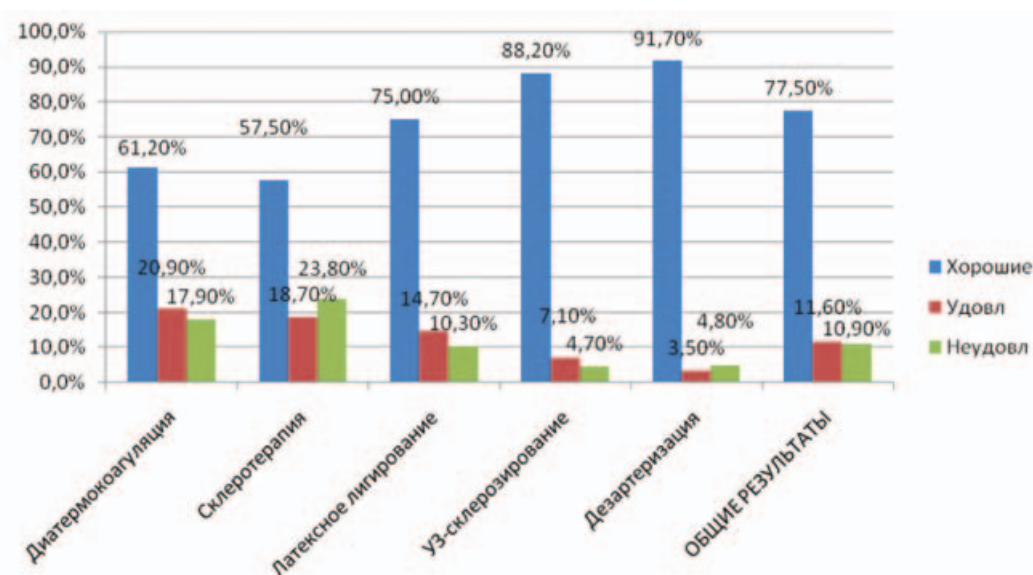


Рисунок 4. Сравнительная характеристика результатов малоинвазивных методик лечения геморроя

В послеоперационном периоде целесообразно назначать венотоники, топические препараты. Назначение «Детралекса» (диосмина с гесперидином) позволило сократить сроки восстановления и реабилитации и уменьшить послеоперационный болевой синдром, а сроки выздоровления сократить до 3 ± 5 дней. Непосредственным местом воздействия препарата является венозная стенка. Осложнений, связанных с применением микронизированной флавоноидной фракции, нами не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наилучшие результаты при геморрое III стадии получены при комбинировании методик дезартеризации со склеротерапией, либо с лифтингом слизистой. Данные методы высокоэффективны при геморрое III стадии, осложненном кровотечением.
2. Основными причинами выявленных осложнений считаем, в первую очередь, нарушения при выборе способа лечения.
3. Склеротерапия, как изолированная методика не позволяет радикально вылечить геморроидальную болезнь, однако ее эффективность высока для купирования кровотечения и подготовки к операции, позволяет купировать прогрессирование выпадения узлов.
4. Применение микронизированной флавоноидной фракции (Детралекс) в течение недели дооперационного периода и на протяжении 3 недель после вмешательства позволяет достоверно улучшить результаты применения малоинвазивных методов лечения хронического геморроя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. Руководство для врачей. – 2012.
2. Канаметов М.Х. Шовное лигирование терминальных ветвей прямокишечной артерии под контролем ультразвуковой доплерометрии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1974. – 36 с.
3. Загрядский Е.А. Малоинвазивная хирургия геморроидальной болезни. М., 2014. – 212 с.
4. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии: Учебное пособие. Ростов-на-Дону. – 2001. – 414 с.
5. Титов А.Ю., Мудров А.А., Костарев И.В. и соавт. Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов со склеротерапией при лечении больных хроническим геморроем. Медицинский совет. – 2012. – №9. – с. 94-96.
6. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. М.: Митра-Пресс, 2012. – 192 с.
7. Соловьев О.Л. Склерозирующая терапия в амбулаторном лечении геморроя. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1995.
8. Abcarion H., Alexander-Williams J., Christiansen J. Benign anorectal diseases: definition characterization and analysis treatment. Amer. J. Gastroenterol. – 1994. – vol. 89 (8). – p. 182-190.
9. Armstrong D.N. Multiple hemorrhoidal ligations: a prospective, randomized trial evaluating a new technique. Dis. Colon Rectum. – 2003. – vol. 46. – p. 179-186.
10. Morinaga K., Hasuda K., Ireda T. A novel therapy for internal haemorrhoids: ligation of the haemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter. Am.J.Gastroenterol. – 1995. – vol. 90 (4). – p. 610-613.

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ИНФЛИКСИМАБА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ (ЛЮМИНАЛЬНОЙ) ФОРМЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

Князев О.В.,¹ Конопляников А.Г.,² Каграманова А.В.,¹
Хомерики С.Г.,¹ Фадеева Н.А.,¹ Карпеева А.А.,¹ Орлова Н.В.,¹
Павлов М.В.,¹ Носкова К.К.,¹ Кирова М.В.,¹ Парфенов А.И.¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», г. Москва

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба, г. Обнинск

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение эффективности комбинированного применения мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга и инфликсимаба (ИФЛ) для достижения «глубокой ремиссии» у больных с люминальной формой болезни Крона (БК).
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование вошли 72 пациента в возрасте от 19 до 62 лет (Me=29) с люминальной формой БК. Больные 1-й группы (n=21) получали стандартную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и глюкокортикостероидами (ГКС) в сочетании с культурой МСК. Больным 2-й группы (n=32) назначали антицитокиновую терапию ИФЛ. Больные 3-й группы (n=19) получали ИФЛ и культуру МСК.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты клинических, иммунобиологических и гистологических показателей (С-реактивный белок – СРБ, фекальный кальпротектин – ФКП, индекс Гебса), свидетельствовали о более значимом уменьшении активности местного и системного воспалительного процесса у больных 3-й группы. В течение трех лет наблюдения у пациентов, получавших МСК и ИФЛ, наблюдалась более продолжительная ремиссия в сравнении с больными 1-й (p=0,04) и 2-й групп (p=0,038).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комбинированное применение МСК костного мозга и ИФЛ способствует достижению «глубокой ремиссии» у больных с люминальной формой БК и имеет более высокую прогностическую значимость для длительности безрецидивного течения БК.

[Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, инфликсимаб, мезенхимальные стромальные клетки]

COMBINATION THERAPY OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND INFlixIMAB IN UNCOMPLICATED (LUMINAL) CROHN DISEASE

Knyazev O.V.,¹ Konoplyannikov A.G.,² Kagramanova A.V.,¹ Khomeriki S.G.,¹ Fadeeva N.A.,¹
Karpееva A.A.,¹ Orlova N.V.,¹ Pavlov M.V.,¹ Noskova K.K.,¹ Kirova M.V.,¹ Parfenov A.I.¹

¹ Moscow Clinical Research Centre, Moscow, Russia

² Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

AIMS. To investigate the efficacy of combination therapy using bone marrow-derived mesenchymal stromal cells (MSC) and Infliximab (IFX) to achieve «deep remission» in patients with luminal Crohn disease (CD).

METHODS. Our study included 72 patients (19-62 y old) (Me=29) with luminal CD. Patients in 1 group (n=21) received standard 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and glucocorticosteroids (GCS) therapy in combination with MSC. Patients in 2 group (n=32) were prescribed anti-cytokine therapy IFX. Patients in 3 group (n=19) received MSC and IFX.

RESULTS. Clinical, immunobiological and histological results (C-reactive protein-CRP, fecal calprotectin-FCP, Gebs scale) showed more significant decrease of local and systemic inflammation activity in 3 group of patients. During 3-year follow-up we observed the longer duration of remission in patients, received MSC and IFX compared to 1 group of patients (p=0,04) and 2 group of patients (p=0,038).

CONCLUSIONS. Combination therapy of bone marrow-derived MSC and IFL provides «deep remission» in patients with luminal CD and has higher prognostic value in duration of CD remission period.

[Key words: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, infliximab, mesenchymal stromal cells]

Адрес для переписки: Князев О.В., ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», e-mail: oleg7@bk.ru

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – собирательный термин, которым обозначают группу хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующихся деструктивным неспецифическим иммунным

воспалением стенки кишки с развитием местных и системных осложнений [1].

К ВЗК относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), а также недифференцированный колит. Оба заболевания по морфологической картине вос-

паления, механизмам развития и клиническим проявлениям очень схожи. Однако, в отличие от ЯК, протекающего с изолированным поражением толстой кишки, при БК в патологический процесс могут вовлекаться любые отделы пищеварительного тракта – от полости рта до анального канала. Клиническая картина БК характеризуется большей мозаичностью. Различия выявляются также по видам осложнений, прогнозу и ответу на терапию.

В настоящее время заживление слизистой оболочки (СО) при ВЗК рассматривается как одна из ключевых конечных точек в клинических исследованиях, а достижение заживления СО в клинической практике – как реальная возможность изменить течение ВЗК и сохранить функции кишечника. В исследованиях последних лет показано, что заживление СО как при ЯК, так и при БК, достоверно связано с большей продолжительностью клинической ремиссии заболевания, более низкой частотой рецидивов, существенно меньшей частотой хирургических операций, более низким риском развития колоректального рака и более высоким качеством жизни [2,3]. Так, например, в популяционном когортном исследовании Frosile K.F. et al. [4] показано существенное снижение потребности в оперативных вмешательствах (колэктомия, резекция кишки) у больных ВЗК с полностью зажившей СО кишки. Colombel J.F. et al. [5] установили, что снижение частоты госпитализаций в течение года напрямую связано с достижением глубокой ремиссии на 12-й недели лечения адалимумабом. Показано, что полное заживление СО кишки также является одним из предикторов длительного безрецидивного течения заболевания [6].

В настоящее время еще нет валидированного определения «глубокой ремиссии» БК. Однако в ближайшем будущем должна сформироваться ее концепция, с включением понятий гистологических и иммунобиологических компонентов. Условием «глубокой ремиссии» БК должно служить отсутствие клинических, эндоскопических, иммунобиологических и гистологических признаков воспаления – «remission beyond symptoms» [7]. Она подразумевает также нормализацию сывороточных и фекальных биомаркеров активного воспаления. По данным рандомизированных клинических исследований, заживления СО у пациентов с БК удается добиться при использовании генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Применение ингибиторов фактора некроза опухоли (анти-ФНО) терапии изменило взгляд на возможности лечения БК. В доантицитокиновую эру целью терапии БК являлось лишь достижение клинической ремиссии и уменьшение использова-

ния глюкокортикостероидов, в настоящее время – индукция и поддержание ремиссии без стероидов, достижение и поддержание заживления слизистой оболочки кишки, профилактика осложнений, госпитализаций и хирургических вмешательств, улучшение качества жизни больных БК.

Одним из новых перспективных методов лечения БК также является клеточная терапия с применением мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга [8]. В ряде случаев, одновременно с МСК, больные получают сопутствующую иммуносупрессивную терапию. Установлено, что иммуномодулирующие препараты (азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин, ИФЛ), независимо от концентрации, не влияют на жизнеспособность, дифференцировку, фенотип и способность МСК подавлять пролиферацию моноклеарных клеток периферической крови [9]. Однако Huang H.R. et al. [10] продемонстрировали *in vitro*, что ИФЛ оказывал минимальное воздействие на пролиферацию МСК, апоптоз и их клеточный цикл, в то время как азатиоприн ингибировал пролиферацию клеток и индуцировал апоптоз МСК.

Эти результаты важны для основания клинического применения МСК в комбинации с иммуносупрессивными и анти-ФНО препаратами. В настоящее время не изучена клиническая эффективность комбинированного применения МСК и анти-ФНО препаратов при лечении больных БК и их роль в достижении «глубокой ремиссии» БК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности комбинированного применения МСК костного мозга и ИФЛ для достижения «глубокой ремиссии» у больных с люминальной формой БК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больных с люминальной формой БК (n=72) разделили на три группы. Первая группа больных в возрасте от 32 до 54 лет (44,5±2,5) (n=21) получила стандартную противовоспалительную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероидами (ГКС) и культурой МСК. Культуру МСК вводили трижды в течение месяца с интервалом 1 неделя + через 6 месяцев с момента первого введения МСК.

Вторая группа больных БК (n=32) в возрасте от 38 до 60 лет (49,5±3,8) получала антицитокиновую терапию ИФЛ. Введение ИФЛ осуществляли согласно общепринятой схеме лечения больных

ВЗК (0-2-6 недели), затем каждые 8 недель не менее года.

Третья группа больных БК (n=19) в возрасте от 24 до 64 лет ($48,5 \pm 3,1$) получала антицитокиновую терапию ИФЛ в соответствии с рекомендуемой схемой и культуру МСК.

Методика получения МСК. Методика получения и размножения аутогенных МСК в необходимом для системной трансплантации количестве (150-200 млн. клеток) опубликована [11]. Метод разрешен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития МЗиСР РФ от 11.08.2006 г. (лицензия ФС-2006/206). Клетки костного мозга (0,5-1 мл) получали путем пункции грудины или гребня подвздошной кости здорового донора под местной анестезией в строго стерильных условиях, которые соблюдали в процессе всей дальнейшей работы с клетками в культуральном боксе. Донор перед процедурой подписывал «Приложение к заявлению о согласии участвовать в качестве донора костного мозга в проводимых в ГУ МРНЦ МЗиСР медицинских исследованиях по созданию культуры кардиомиоцитов из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и дальнейшему использованию культуры клеток в научных целях».

Культивирование МСК из клеток костного мозга пациента или донора проводили в специальном боксе для клеточных культур с использованием специального оборудования. За 17-18 последовательных удвоений (в течение 35-40 суток) из исходного количества недифференцированных МСК, содержащихся в полученном пунктате костного мозга пациента и составляющем примерно 10^3 клеток, продуцируется примерно $(2-3) \times 10^8$ МСК, необходимых для проведения успешной трансплантации стволовых клеток. Это количество клеток взвешивалось в 200 мл стерильного физиологического раствора (инструкция по применению утверждена Фармкомитетом МЗ РФ 26.12.2000, протокол №12), содержащего небольшое количество (1 ед/мл) разрешенного для медицинского применения гепарина (регистрационный номер 000116/01-2000).

Введение культуры МСК осуществляли на основании «Протокола ограниченных клинических испытаний метода системной трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом», утвержденному Ученым Советом и Локальным этическим комитетом Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы от 27 декабря 2007 года. Перед введением культуры МСК больные подписывали информированное согласие на участие

в настоящем исследовании.

Методика трансплантации. Культуру МСК вводили капельно внутривенно в дозе 1,5-2,0 млн. на 1 кг массы тела. Для осуществления системной трансплантации 120-160 млн. аллогенных МСК, размноженных в культуре, клетки взвешивали в 200 мл стерильного физиологического раствора, содержащего гепарин в концентрации 50 Ед/мл, и путем постановки капельницы вводили пациенту в течение 40-60 минут. С целью профилактики острых трансфузионных реакций и осложнений предварительно вводили 30 мг преднизолона и/или 2 мл супрастина внутривенно.

Клиническую эффективность терапии оценивали по индексу клинической активности болезни Крона (ИАБК) в баллах [12]. Иммунобиологическую активность оценивали по уровню СРБ и фекального кальпротектина (ФКП) (концентрация фекального кальпротектина в норме менее 50 мкг/г стула). Патоморфологическую оценку у больных БК в форме колита и илеоколита осуществляли по индексу Гебса СОТК – ИГ (Табл. 1) [13].

Оценку эффективности терапии осуществляли через 2, 12, 24 и 36 месяцев.

Исходный уровень ИАБК, в среднем, в 1-й группе составил $368,6 \pm 24,3$ баллов, во 2-й – $380,1 \pm 30,1$ баллов. Статистической разницы по исходным индексам клинической активности заболевания в 1-й и 2-й группах не было ($p=0,15$). В 3-й группе средний ИАБК – $398,6 \pm 28,9$ балла, что было достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p=0,04$). Исходный уровень СРБ в период обострения заболевания в 1-й группе составил $28,6 \pm 2,4$ мг/л, во 2-й – $28,0 \pm 3,0$ мг/л, в 3-й – $29,6 \pm 2,9$ мг/л ($p=0,55$ и $p=0,07$, соответственно). Исходный уровень ФКП в 1-й группе составил $804,8 \pm 88,8$ мкг/гр, во 2-й – $848,3 \pm 83,9$ мкг/гр ($p=0,086$), в 3-й – $937,5 \pm 125,6$ мкг/гр ($p=0,004$). Исходный ИГ в 1-й группе составил $4,4 \pm 0,2$ балла, во 2-й – $4,35 \pm 0,2$ балла ($p=0,107$), в 3-й – $4,6 \pm 0,3$ балла ($p < 0,001$).

Более высокий уровень клинической, иммунобиологической и патогистологической активности в 3-й группе пациентов связан с тем, что в ней было наибольшее количество больных с тяжелым и высокоактивным течением заболевания, требующих интенсификации противовоспалительной терапии.

Клинические и демографические характеристики больных БК представлены в таблице 2.

Статистический анализ. Для оценки эффективности лечения заболевания (в данном случае – продолжительность ремиссии) использовали кривую Каплана и Майера [14], отражающую вероятность пережить определенное время без отрицательного

Таблица 1. Гистологическая шкала Гебса: степени воспаления слизистой оболочки толстой кишки

Патогистологические показатели	Баллы
Структурные изменения	Степень 0
Нормальная структура	0.0
Незначительные патологические изменения	0.1
Умеренные диффузные или мультифокальные изменения	0.2
Выраженные диффузные или мультифокальные изменения	0.3
Хроническая воспалительная инфильтрация	Степень 1
Не повышена	1.0
Незначительная	1.1
Умеренная	1.2
Значительная	1.3
Нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация собственной пластинки	Степень 2
Нет	2А (эозинофилы)
Не повышена	2А.0
Незначительная	2А.1
Умеренная	2А.2
Значительная	2А.3
Нейтрофилы в собственной пластинке	2В (нейтрофилы)
Отсутствуют	2В.0
Незначительное увеличение	2В.1
Умеренное увеличение	2В.2
Значительное увеличение	2В.3
Межэпителиальные нейтрофилы	Степень 3
Отсутствуют	3.0
Вовлечено менее 5 % крипт	3.1
Вовлечено менее 50 % крипт	3.2
Вовлечено более 50 % крипт	3.3
Деструкция крипт	Степень 4
Отсутствует	4.0
Возможно локальное повышение количества нейтрофилов в части крипт	4.1
Возможны признаки истончения	4.2
Явная деструкция крипт	4.3
Эрозирование или изъязвление, грануляции	Степень 5
Отсутствие эрозий, язв и грануляций	5.0
Пролиферация эпителия в области воспаления	5.1
Возможно эрозирование — очаговая отслойка	5.2
Явные эрозии	5.3
Язва или грануляционная ткань (псевдополипы)	5.4

события, в нашем случае – без рецидива заболевания. Точка начала отсчета — дата включения в исследование, точка окончания отсчета — дата последнего наблюдения или отрицательное событие — рецидив заболевания. При сравнении двух выборок разного объема использовался ранговый критерий Манна-Уитни. Сравнение кривых выживаемости проводилось с использованием лорангового теста и применением поправки Йетса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинических, эндоскопических, иммунобиологических и морфологических исследований СО толстой кишки нами проведен сравнительный анализ эффективности различных схем биологической терапии больных БК через 2, 12, 24 и 36 месяцев от начала терапии. Через 2 месяца уровень СРБ у больных 1-й группы составил $9,8 \pm 1,1$ мг/л, 2-й группы – $8,4 \pm 1,3$ мг/л ($p < 0,001$), 3-й группы – $7,9 \pm 0,9$ мг/л ($p = 0,15$). Достоверно значимое снижение уровня СРБ произошло во 2-й и 3-й группах больных, получавших ИФЛ. Это объясняется более высокой специфической активностью препарата и систематическим его введением в течение первых двух месяцев (0-2-6 недели).

Уровень ФКП у больных 1-й группы снизился до $88,8 \pm 5,3$ мкг/гр, у больных 2-й группы – до $96,6 \pm 6,8$ мкг/гр ($p = 0,31$), 3-й группы – до $68,8 \pm 3,3$ мкг/гр ($p < 0,001$), что подтверждает более значимое уменьшение воспалительного процесса при комбинированном применении таргетных анти-ФНО препаратов и МСК, обладающих, помимо противовоспалительного эффекта, большим регенеративным потенциалом.

Наиболее объективную информацию о степени заживления СО кишки дают гистологические методы исследования. В 1-й группе ИГ через 2 мес. составил $0,7 \pm 0,1$ баллов, во 2-й – $0,66 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,16$), в 3-й – $0,5 \pm 0,06$ ($p < 0,001$). Достоверное уменьшение ИГ в 3-й группе пациентов с БК еще раз подтверждает предположение о том, что МСК обладают не только выраженными иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами, но и способностью инициировать васкуляризацию поврежденных тканей, активировать резидентные стволовые клетки к пролиферации и миграции в зону повреждения, что делает их применение при клеточной терапии дегенеративных процессов в организме человека перспективным направлением [15].

Динамика основных клинических, иммунобиологических и гистологических показателей через 2, 12, 24 и 36 мес. наблюдения представлена в таблице 3.

Таблица 2. Клинические и демографические характеристики больных

Показатели	Группы больных		
	1-я группа: МСК (n=21)	2-я группа: ИФЛ (n=32)	3-я группа: ИФЛ+МСК (n=19)
Пол (м/ж), n (%)	11 (52,4%)/ 10 (47,6%)	15 (46,8%)/ 17 (53,2%)	8 (42,1%)/ 11 (57,9%)
Возраст (лет)	44,5±2,5 (32-54)	49,5±3,8 (38-60)	48,5±3,1 (24-64)
Длительность заболевания (годы)*	6,0±0,6 (3-10)	7,1±1,1 (3-12)	7,2±1,1 (5-14)
ИАБК до начала терапии, баллы	368,6±24,28	380,1±30,1	392,6±28,9
Характер течения			
Хроническое непрерывное течение, n (%)	7 (33,3%)	20 (62,5%)	9 (47,4%)
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	14 (66,7%)	12 (27,5%)	10 (52,6%)
Распространенность поражения			
Терминальный илеит, n (%)	4 (19,0%)	8 (25,0%)	3 (15,8%)
Колит, n (%)	6 (28,6%)	6 (18,75%)	6 (31,6%)
Илеоколит, n (%)	11 (52,4%)	18 (56,25%)	10 (52,6%)
Сопутствующая терапия			
Препараты 5-АСК, n (%)	21 (100,0%)	32 (100,0%)	19 (100,0%)
ГКС, n (%)	21 (100,0%)	32 (100,0%)	19 (100,0%)
АЗА/6-МП, n (%)	7 (33,3%)	26 (81,2%)	16 (84,2%)

Примечание: АЗА – азатиоприн, 6-МП – 6-меркаптопурин

Как видно из результатов, представленных в таблице 2, более глубокая ремиссия заболевания (заживление СОТК) с достоверным снижением уровня показателей степени иммунобиологической и патогистологической активности, отмечается у больных 3-й группы, которые получали таргетную противовоспалительную терапию ИФЛ в комбинации с МСК.

Оба вида биологической терапии, видимо, потенцируют противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект друг друга. Известно, что терапия ИФЛ вызывает снижение числа клеток, экспрессирующих α -ФНО и интерферон- γ (ИНФ- γ). Выполненные ранее исследования [16,17] подтвердили, что ИФЛ уменьшает инфильтрацию клеток воспаления и содержание провоспалительных цитокинов в пораженных участках кишки. В свою очередь, трансплантация МСК костного мозга стимулирует угнетенный синтез цитокинов, снижает интенсивность иммунопатологических процессов при БК, способствует выработке противовоспалительных цитокинов (ТФР-1 β , интерлейкин-4, -10) и снижению уровня провоспалительных цитокинов ИНФ- γ , α -ФНО, интерлейкин-1 β , что одновременно сочетается с позитивной динамикой клинической и эндоскопической картины заболевания [18].

Как мы ранее указывали, одним из предикторов длительного безрецидивного течения БК является полное заживление СО кишки. Частота рецидивов БК у больных, получающих различные виды биологической терапии, выглядела следующим образом. В течение года наблюдения за пациентами один рецидив (4,76%) произошел в 1-й группе у 1 из 21 больных, во 2-й группе обострение заболевания,

сопровожающееся повышением ИАБК, зафиксировано у 3 (9,3%) из 32 пациентов, в 3-й группе обострений заболевания ни у одного из 19 больных не было. При сравнении кривых стабильности ремиссии заболевания в течение первого года наблюдения у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп с люминальной формой БК, которые получали комплексную противовоспалительную терапию с введением МСК (n=21), больным, которым проведена терапия ИФЛ по схеме (n=32), а также с группой больных БК, получавших МСК+ИФЛ (n=19) различий выявлено не было (p=0,95; p=0,92 и p=0,28, соответственно), что свидетельствует о сопоставимости по эффективности всех трех методов биологической терапии.

Через два года наблюдения в 1-й группе больных произошло 3 рецидива БК, что в общей сложности составило 4 пациента с обострением заболевания в течение 2-х лет (19,0%) (4/21). Во 2-й группе за два года наблюдения обострение заболевания произошло у 6 пациентов (18,75%) (6/32). В 3-й группе больных обострение БК зарегистрировано у 1 пациента (5,3%) (1/19). При сравнении продолжительности ремиссии в течение двух лет наблюдения во всех трех группах, различий также выявлено не было (p=0,78; p=0,34 и p=0,34, соответственно).

Через три года наблюдения рецидив БК произошел в общей сложности у 7 пациентов 1-й группы (33,3%) (7/21), у 10 пациентов 2-й группы (31,25%) (10/32). У больных 3-й группы, получавших комбинированную терапию ИФЛ и МСК, обострение БК зарегистрировано за три года наблюдения только у одного (5,3%) (1/19). У них также зарегистрирована достоверно более продолжительная ремиссия

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей больных люминальной формой БК через 2, 12, 24 и 36 мес. от начала терапии

Показатель	МСК (n=21)				
	0	2 мес	12 мес	24 мес	36 мес
ИАБК, баллы	368,6±24,3	99,0±4,3	112,0±6,5	118,0±6,6	124±11,3
СРБ, мг/л	28,6±2,4	9,8±1,1	7,95±0,2	9,6±2,2	9,8±2,3
ФКП, (мкг/г)	804,8±88,8	88,8±5,3	85±5,0	118,0±5,2	120±6,1
ИГ, баллы	4,4±0,2	0,7±0,1	0,9±0,1	1,1±0,2	1,1±0,4
Показатель	ИФЛ (n=32)				
	0	2 мес	12 мес	24 мес	36 мес
ИАБК, баллы	380,1±30,1	92,0±2,1	110,0±3,5	114,0±6,1	119,2±10,3
СРБ, мг/л	28,5±3,0	8,4±1,3	8,0±0,2	9,4±1,1	9,6±2,2
ФКП, (мкг/г)	848,3±83,9	90,6±6,8	95±3,5	116,0±4,8	118±6,2
ИГ, баллы	4,35±0,2	0,66±0,1	1,1±0,1	1,1±0,2	1,1±0,3
Показатель	ИФЛ+МСК (n=19)				
	0	2 мес	12 мес	24 мес	36 мес
ИАБК, баллы	398,6±28,9	94,0±3,6*	98,4±5,5	102,0±5,6	98,0±4,9**
СРБ, мг/л	29,6±2,9	7,9±0,9*	8,1±0,2	7,9±0,9	8,0±1,1*
ФКП, (мкг/г)	937,5±125,6	68,8±3,3*	75±5,0	80,0±5,0	98±5,0*
ИГ, баллы	4,6±0,3	0,5±0,06**	0,8±0,1**	0,8±0,1**	0,9±0,1**

Примечание: * $p < 0,05$ (между 1-й, 2-й и 3-й группами), ** $p < 0,001$ (между 1-й, 2-й и 3-й группами)

в сравнении с таковой в 1-й ($p=0,04$) (Рис. 1) и 2-й группах ($p=0,038$) (Рис. 2).

Таким образом, достижение «глубокой ремиссии» позволяет увеличить продолжительность безрецидивного течения и повысить, тем самым, качество жизни пациентов с БК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заживление СО кишки – ключевая конечная точка в современных клинических исследованиях по оценке эффективности фармакотерапии у пациентов с ВЗК. Успехи в разработке новых лекарствен-

ных средств, в частности ГИБП, делают реальными цели достижения «глубокой ремиссии» БК. В ряде исследований, показано, что антицитокиновая терапия анти-ФНО препаратами способствует достижению клинико-эндоскопической ремиссии БК [5,6]. Необходимы дальнейшие исследования по оценке влияния заживления СО кишки (причем не только эндоскопического, но и гистологического) на течение БК, потребности в ГКС, частоту рецидивов и осложнений, необходимость в хирургическом лечении и риск развития колоректального рака. Требуется разработка и апробация новых (усовершенствованных) систем (индексов) оценки состояния СО кишечника, основанная на эндоскопиче-

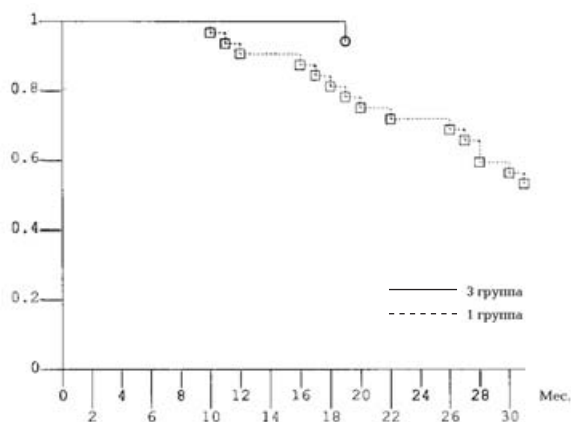


Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера безрецидивного течения БК у больных, получавших МСК+ИФЛ (3-я группа) и стандартную противовоспалительную терапию + МСК (1-я группа) в течение 3 лет наблюдения

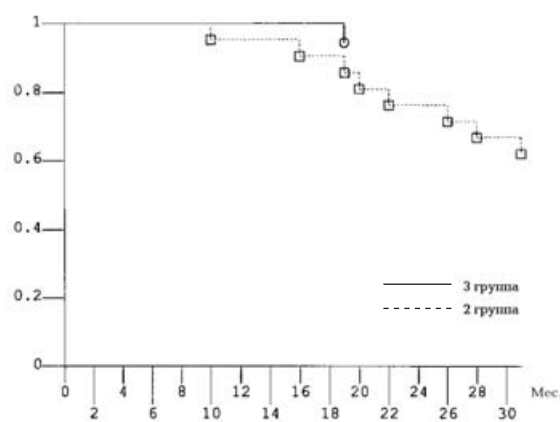


Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера безрецидивного течения БК у больных, получавших МСК+ИФЛ (3-я группа) и ИФЛ (2-я группа) в течение 3 лет наблюдения

ских и гистологических методах, хорошо воспроизводимых в клинической практике. Достижение ранней «глубокой ремиссии», подтверждаемой клиническими, эндоскопическими, гистологическими данными и нормальными биомаркерами воспаления, является на сегодняшний день единственным способом увеличения продолжительности безрецидивного течения и изменения естественного течения БК.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Миклош, 2008.
2. Pineton de Chambrun G., Peyrin-Biroulet L., Lémann M. et al. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – vol. 7. – №1. – p. 15-29.
3. Lichtenstein G.R., Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2010. – 16: 338–346. doi: 10.1002/ibd.20997.
4. Frosli K.F., Jahnsen J., Moum B.A. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* – 2007. – vol. 133. – №2. – p. 412-422.
5. Colombel J., Rutgeerts P., Sandborn W.J. et al. Deep remission predicts long-term outcomes for adalimumab-treated patients with Crohn's disease: data from EXTEND. *Gut.* – 2010. – vol. 59. – Suppl. 3. – p. A80. Abstract OP371.
6. Colombel J., Rutgeerts P., Sandborn W.J. et al. Deep remission for adalimumab-treated patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: results from EXTEND. *J. Crohn's Colitis.* – 2010. – vol. 4. – P. S11. Abstract OP31.
7. Zallot C., Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Curr Gastroenterol Rep.* – 2013 Mar; 15 (3):315. doi: 10.1007/s11894-013-0315-7.
8. Князев О.В., Парфенов А.И., Щербakov П.Л. и соавт. Клеточная терапия рефрактерных форм болезни Крона. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* – 2013. №3. – с. 145-152.
9. Duijvestein M., Molendijk I., Roelofs H. et al. Mesenchymal stromal cell function is not affected by drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Cytotherapy.* – 2011 Oct; 13 (9): 1066-73.
10. Huang H.R., Zan H., Lin Y. et al. Effects of azathioprine and infliximab on mesenchymal stem cells derived from the bone marrow of rats in vitro. *Mol. Med. Rep.* – 2014, Mar; 9 (3): 1005-12. doi: 10.3892/mmr.2014.1905.
11. Цыб А.Ф., Конопляников А.Г., Колесникова А.И. и соавт. Получение и использование в медицине клеточных культур из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека. *Вестник Российской Академии медицинских наук.* – 2004. – №59 (9). – с. 71-76.
12. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W. et al. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology.* – 1976. – vol. 70. – p. 439-444.
13. Geboes K., Riddel R., Jensfelt B. et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut.* – 2000; 47: 404-409.
14. Kaplan E.I., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* – 1958; 53: 457.
15. Das M., Sundell I.B., Koka P.S. Adult mesenchymal stem cells and their potency in the cell-based therapy. *J. Stem. Cells.* – 2013. 8. (1). 1-16.
16. Baert F.J., D'Haens G.R., Peeters M. et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly downregulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology.* – 1999; 116 (1): 22-28.
17. Watkins P.E., Warren B.F., Stephens S. et al. Treatment of ulcerative colitis in the cottontop tamarin using antibody to tumour necrosis factor alpha. *Gut.* – 1997; 40 (5): 628-633.
18. Najar M., Raicevic G., Fayyad-Kazan H. et al. Mesenchymal stromal cells and immunomodulation: A gathering of regulatory immune cells. *Cytotherapy.* – 2016 Feb; 18 (2):160-71. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.10.011. Review.

АНАТОМО-АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНГИОАРХИТЕКТониКИ ПРЯМОКИШЕЧНЫХ АРТЕРИЙ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Коротких Н.Н.,¹ Ольшанский М.С.,² Казарезов О.В.¹

¹ БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1»,
(главный врач – В.А. Вериковский)

² БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический
диспансер», г. Воронеж
(главный врач – И.П. Мошуров)

Представлены данные, касающиеся изучения анатомии прямокишечных артерий методом ангиографии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявить индивидуальные особенности ангиоархитектоники артерий прямой кишки *in vivo* и обосновать целесообразность использования эндоваскулярных вмешательств у больных раком прямой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. 108 пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей и 15 больных раком прямой кишки для оценки вариантной анатомии ректальных артерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Верхняя прямокишечная артерия – основной источник кровоснабжения, ветви которой участвуют в кровоснабжении всех отделов прямой кишки, а также анального канала. Средние прямокишечные артерии являются дополнительным источником. *In vivo* имеется их выраженная билатеральная асимметрия с преимущественным развитием левого сосуда. Нижние прямокишечные артерии, как самостоятельный сосуд, визуализируются менее чем в трети наблюдений. Прямокишечные артерии обладают высокой пружинистой пластичностью и имеют широкую сеть анастомозов с другими париетальными и висцеральными сосудами малого таза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты анатомически обосновывают возможность и целесообразность применения рентгеноэндоваскулярных методов лечения злокачественных опухолей прямой кишки с учетом индивидуальных особенностей кровоснабжения.

[Ключевые слова: прямокишечные артерии, ангиография, рак прямой кишки, внутриартериальная селективная масляная химиоэмболизация]

ANATOMO-ANGIOGRAPHIC FEATURES OF RECTUM BLOOD SUPPLY AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

Korotkikh N.N.,¹ Olshanskiy M.S.,² Kazarezov O.V.¹

¹ Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Voronezh, Russia

² Voronezh Regional Clinical Cancer Hospital, Voronezh, Russia

The results of research of anatomy of rectal arteries by an angiography method are presented.

AIM. To study "in vivo" specific features of anatomy of rectal arteries in rectum blood supply and to justify the usefulness of endovascular interventions in patients with rectal cancer.

MATERIALS AND METHODS. The analysis angiograms of 123 patients of various age and sex is carried out.

RESULTS. The superior rectal artery is the main source of rectum blood supply, Middle rectal arteries are an additional source. *In vivo* bilateral asymmetry with primary development of the left vessel is observed. The inferior rectal arteries are visualized less than in one third part of cases. Rectal artery have a extensive network of anastomoses with other pelvis vessels.

CONCLUSIONS. The results justify the anatomical possibility and feasibility of endovascular methods in rectal cancer therapy considering individual features of rectum blood supply.

[Keywords: rectal arteries, angiography, rectal cancer, intra-arterial selective oil chemoembolization]

**Адрес для переписки: Казарезов Олег Владимирович, ул. Владимира Невского, д. 38г, кв. 123, Воронеж, 394051,
тел. 8 (980) 343-04-85, e-mail: o.kazarezov@bk.ru**

ВВЕДЕНИЕ

Особенностями пространственной организации артериального русла прямой кишки являются многоуровневость и обилие источников кровоснабжения. Это обуславливает высокую вари-

бельность и индивидуальность строения ректальных артерий. Изучение индивидуальных особенностей ангиоархитектоники сосудов прямой кишки имеет значение в свете разработок и внедрения в клиническую практику новых локорегионарных (эндоваскулярных) методов лечения онкопатоло-

гии прямой кишки.

Выбор эффективных методов лечения рака прямой кишки был и остается одним из актуальных вопросов современной онкопроктологии. Основным методом лечения является хирургический, однако при местнораспространенных формах опухоли пятилетняя выживаемость после хирургического лечения в монорежиме составляет от 20 до 50%, и главными причинами неудовлетворительных результатов хирургического лечения являются локальные рецидивы и отдаленные метастазы [2,9,16].

Внедрение методов комбинированного лечения позволяет улучшить не только отдаленные, но и функциональные результаты у данной категории больных [4,5,7]. Дальнейший прогресс в этом направлении связывают с максимальным подавлением агрессии опухоли до начала оперативного лечения путем локального эндартериального воздействия на нее [1,8,13].

Однако на сегодняшний день роль эндоваскулярных вмешательств в лечении онкопатологии прямой кишки полностью не определена [6].

Четкое представление об особенностях строения артериального русла прямой кишки должно играть ключевую роль в выборе той или иной тактики эндоваскулярного вмешательства. В учении о структурной организации органной гемодинамики прямой кишки важны данные не только о наиболее часто встречающихся формах, но и индивидуальные варианты ангиоархитектоники прямокишечных артерий, которые будут обуславливать особенности и объем эндоваскулярного вмешательства.

В литературе имеется множество противоречивых мнений об особенностях строения артериального русла прямой кишки [10-12,14,15,17]. При этом большинство исследований проводилось на отдельных анатомических препаратах или с использованием трупов, поэтому они не отражают особенностей прижизненной ангиоархитектоники прямокишечных артерий.

Учитывая все вышеизложенное, мы считаем, что анализ индивидуальных особенностей анатомии прямокишечных артерий является одним из ключевых моментов при решении вопроса о выборе оптимального локорегионарного вмешательства и углубленное изучение организации артериального русла прямой кишки является актуальной проблемой, имеющей большое клиническое значение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение прижизненной ангиоархитектоники прямокишечных артерий и индивидуальных осо-

бенностей кровоснабжения прямой кишки проводили на основании ретроспективного анализа данных аортографий и ангиографий 108 пациентов с атеросклеротическим поражением подвздошно-бедренного сегмента и артерий нижних конечностей. Мужчин было 94 (87%), женщин – 14 (13%), а средний возраст составил $56,9 \pm 0,92$ лет.

Также в исследование включили 15 пациентов, в возрасте от 43 до 69 лет (средний возраст $57,3 \pm 2,1$ лет), с морфологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы прямой кишки, прорастающей все слои кишечной стенки. Превалировала умеренно-дифференцированная аденокарцинома (11 наблюдений). При анализе расположения опухоли отмечено: 6 случаев верхнего, 7 случаев среднего и 2 случая нижнеампулярного поражения прямой кишки.

Все ангиографические исследования проводились в рентгеноперационной на цифровых ангиографических комплексах «Angiostar Plus» (Siemens), «Artis Zee MP» (Siemens). Дополнительно к передне-задней проекции использовали съемки в боковой и косой проекциях. В качестве контраста использовали нейонные препараты. Выбор объемной скорости введения контрастного вещества определялся на основании мануальной оценки скорости кровотока в сосуде с точностью до 0,5 мл/с. У всех пациентов эндоваскулярные вмешательства выполняли из правого феморального доступа по методу Сельдингера. В зависимости от селективности вмешательства использовали различные катетеры (MP, Cobra, JR, Roberts) диаметром от 3,5F до 5F, микрокатетеры PROGREAT® (Terumo), а также прямые и J-образные проводники 0,035" (Cook, Cordis, Terumo).

При анализе данных ангиографических исследований обращали внимание на следующие параметры:

- 1) локализация устья нижней брыжеечной артерии, диаметр её ствола;
- 2) диаметр верхней прямокишечной артерии;
- 3) тип ветвления верхней прямокишечной артерии (магистральный или рассыпной), уровень деления её на основные ветви, количество основных ветвей, уровень распределения терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии в стенке прямой кишки;
- 4) расположение устья средней прямокишечной артерии слева и справа, диаметр средних прямокишечных артерий;
- 5) расположение устья нижних прямокишечных артерий, их диаметр;
- 6) наличие анастомозов между артериальными системами прямой кишки и с другими висцеральными и париетальными артериями таза;

7) наличие дополнительных источников кровоснабжения прямой кишки.

Диаметр исследуемых сосудов оценивался посредством сопоставления их с диаметром используемого катетера, а также при помощи стандартных калиперов в ангиографе.

Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, и у всех пациентов было получено информированное согласие. Статистический анализ производили с использованием пакета анализа Statistica 6.1 (StatSoft, Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе аортограмм и ангиограмм 108 пациентов с атеросклеротическим поражением подвздошно-бедренного сегмента и сосудов нижних конечностей, уточняли особенности вариантной анатомии прямокишечных артерий *in vivo*. Полученные данные позволили обосновать возможность и целесообразность выполнения локорегионарных вмешательств на ректальных артериях у больных раком прямой кишки.

Диаметр верхней прямокишечной артерии колебался от 1,0 до 7,0 мм, среднее значение составило $3,22 \pm 0,15$ мм. В большинстве наблюдений имел место магистральный тип ветвления верхней прямокишечной артерии, в то время как рассыпной тип, при котором на уровне или ниже мыса крестца артерия делится на множество тонких ветвей диаметром до 1 мм, идущих к верхне- и среднеампулярному отделу прямой кишки, встречался только в 7,4%. При магистральном типе ветвления основной ствол верхней прямокишечной артерии наиболее часто разделялся на 2 ветви (73% наблюдений), в 23% случаев – на 3 ветви, а в 4% были визуализированы 4 ветви. При бифуркации пра-

вая и левая ветвь располагались вдоль боковых стенок прямой кишки, при наличии третьей ветви она располагалась по задней поверхности прямой кишки, а в случае наличия 4 ветвей боковые также располагались вдоль левой и правой полуокружности прямой кишки, а дополнительные две тонкие ветви шли по задней стенке.

При оценке степени развития верхней прямокишечной артерии учитывали следующие критерии: диаметр, выраженность анастомозов, уровень расположения терминальных ветвей (верхнеампулярный, среднеампулярный или нижеампулярный отдел прямой кишки). При этом было установлено, что в большинстве наблюдений (71,4%) верхняя прямокишечная артерия была умеренно или хорошо развита (Табл. 1).

Таблица 1. Степень выраженности верхней прямокишечной артерии

Слабо развита: - Диаметр до 2,5 мм; - Слабо выраженные анастомозы; - Кровоснабжает в/а отдел прямой кишки.	28,6 %
Умеренно развита: - Диаметр 2,5-5 мм; - Удовлетворительные анастомозы; - Кровоснабжает в/а и с/а отдел прямой кишки.	53,6 %
Хорошо развита: - Диаметр больше 5 мм; - Хорошие анастомозы; - Кровоснабжает в/а, с/а и н/а отдел прямой кишки.	17,8 %

Средние прямокишечные артерии в большинстве случаев отходили от различных сегментов внутренней подвздошной артерии (71,4-76%), и примерно в трети наблюдений брали свое начало от её ветвей (Табл. 2).

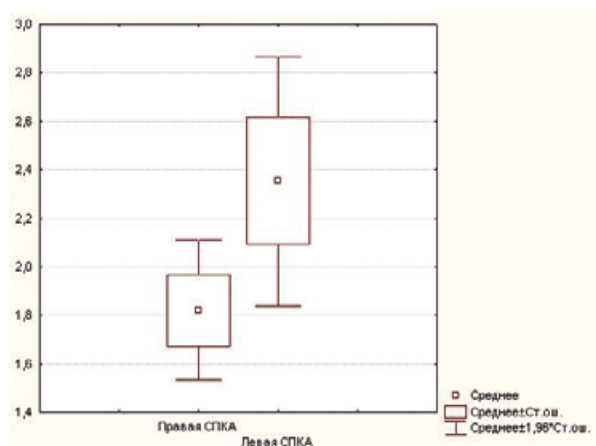


Рисунок 1. Диаграмма размаха диаметра средних прямокишечных артерий

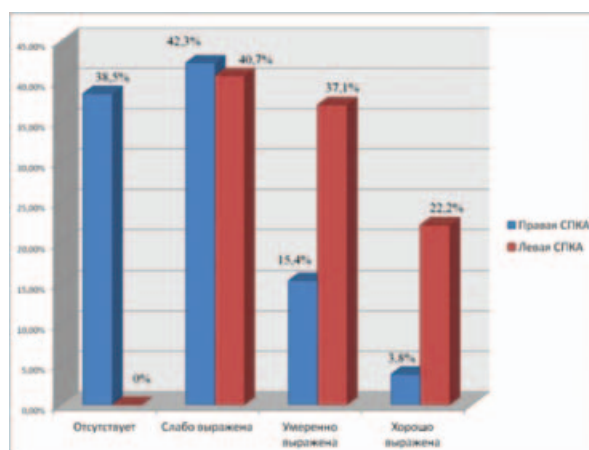


Рисунок 2. Степень выраженности средних прямокишечных артерий

Таблица 2. Частота встречаемости различных вариантов расположения устья средних прямокишечных артерий

Локализация устья	Правая средняя прямокишечная артерия	Левая средняя прямокишечная артерия
Внутренняя подвздошная артерия	71,4%	76%
Верхняя ягодичная артерия	21,4%	–
Запирательная артерия	–	16%
Внутренняя половая артерия	7,2%	8%

В большинстве наших наблюдений средняя прямокишечная артерия с правой стороны отсутствовала, была слабо развита и почти не контрастировалась. Средний диаметр её составил $1,81 \pm 0,11$ мм. С другой стороны, левая средняя прямокишечная артерия была хорошо и умеренно развита в более чем половине наблюдений (59,3%), а средний диаметр её составил $2,31 \pm 0,16$ мм, при этом имелось также достоверно значимое преимущественное развитие левой средней прямокишечной артерии ($p < 0,05$) (Рис. 1, 2, 3).

Только в двух наблюдениях средние прямокишечные артерии были достаточно хорошо выражены с обеих сторон (Рис. 4).

При изучении анастомозов средних прямокишеч-

ных артерий было выявлено, что кроме обширных коллатералей с верхней прямокишечной артерией и внутрисистемных контрлатеральных анастомозов, имеются хорошо выраженные коллатерали с маточными и пузырными артериями. Это крайне важно учитывать при планировании эндоваскулярных вмешательств у больных раком прямой кишки ввиду возможной нецелевой эмболии с последующими ишемическими осложнениями.

Нижние прямокишечные артерии были выявлены в 30,8% случаев как самостоятельные ветви внутренней половой артерии. Они визуализировались как множественные тонкие артериальные сосуды диаметром от 0,5 до 1,5 мм (средний диаметр $0,89 \pm 0,04$ мм) в проекции нижеампулярного отдела прямой кишки и анального канала.

В большинстве случаев (69,2% наблюдений) кровоснабжение нижеампулярного отдела прямой кишки и анального канала осуществлялось за счет терминальных ветвей верхней (46,1%) и средних прямокишечных артерий (23,1%).

Таким образом, при планировании эндоваскулярных вмешательств у больных раком нижеампулярной локализации в большинстве случаев нет необходимости в трудоёмкой процедуре катетеризации внутренней половой артерии и суперселективной катетеризации нижних прямокишечных артерий, так как кровоснабжение этого сегмента осуществляется верхней и средними прямокишечными артериями и можно ограничиться вмешательством в бассейне этих сосудов (Рис. 5).



Рисунок 3. Левая средняя прямокишечная артерия (указана стрелкой), правая средняя прямокишечная артерия отсутствует



Рисунок 4. Хорошо выраженные с обеих сторон средние прямокишечные артерии (указаны сплошными стрелками) и крупная верхняя прямокишечная артерия (указана пунктирной стрелкой)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Верхняя прямокишечная артерия является основным источником кровоснабжения прямой кишки, однако примерно в трети случаев имеется рассыпной тип строения или она слабо развита, что обуславливает низкую эффективность эндоваскулярных вмешательств только в бассейне нижней брыжеечной артерии у больных раком прямой кишки. Средние прямокишечные артерии являются дополнительным источником кровоснабжения прямой кишки, при этом *in vivo* имеется их выраженная билатеральная асимметрия со статистически достоверным преимущественным развитием левой средней прямокишечной артерии, в то время как правая отсутствует или слабо контрастируется более чем в половине наблюдений.

В большинстве случаев кровоснабжение терминальных отделов прямой кишки и анального канала осуществляется за счет ветвей верхней и средних прямокишечных артерий, в то время как нижние прямокишечные артерии визуализируются только в трети наблюдений. Однако при их отхождении от внутренней половой артерии у больных раком нижеампулярного отдела прямой кишки необходимо проводить их суперселективную катетеризацию с использованием коаксиальной техники и применением микрокатетеров.

Полученные данные о широкой сети коллатералей прямокишечных артерий с другими сосудами малого таза, а также их прижизненной пластичности обосновывают возможность выполнения эндоваскулярных вмешательств с редукцией кровотока

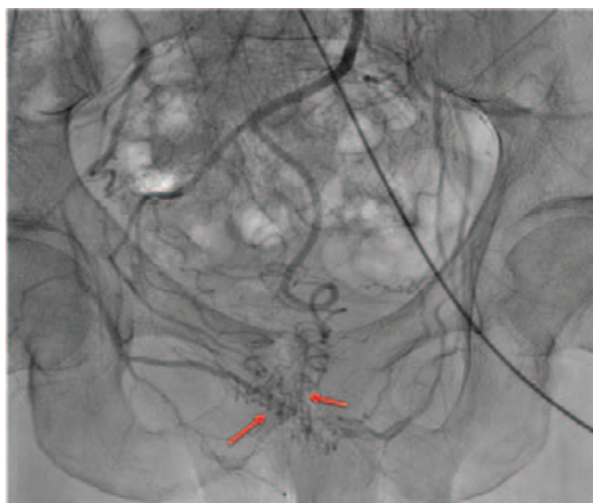


Рисунок 5. Терминальные ветви верхней прямокишечной артерии в проекции нижеампулярного отдела прямой кишки и анального канала (указаны стрелками)

без риска критической ишемии прямой кишки. В результате проведенного исследования установлено, что прижизненная анатомия прямокишечных артерий вариабельна и подвержена индивидуальной изменчивости. Конкретизированы уже известные, а также получены новые данные касательно ангиархитектоники сосудов, кровоснабжающих прямую кишку. Это создает анатомически обоснованные предпосылки к возможности безопасного выполнения различных эндоваскулярных вмешательств при злокачественных опухолях прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абраменков Д.П. Современные возможности комбинированного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2012. – 24 с.
2. Александров В.Б. Рак прямой кишки. – Москва: Медицина, 2001. – 207с.
3. Алентьев С.А., Котиев Б.Н., Лазуткин М.В. и соавт. Предоперационная масляная химиоэмболизация верхней прямокишечной артерии при раке прямой кишки. Невский радиологический форум «Новые горизонты». – Санкт-Петербург, 2007. – с. 506-507.
4. Баширов С.Р. Резервуарные и сфинктермодулирующие технологии в хирургии прямой кишки: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 2006. – 36 с.
5. Бердов Б.А. Нужна ли предоперационная лучевая терапия в современной хирургии резектабельного рака прямой кишки. Актуальные проблемы колопроктологии. – Москва. – 2005. – с. 164-165.
6. Захарченко А.А. Клиническое обоснование применения эндоваскулярных вмешательств в диагностике и лечении заболеваний прямой кишки. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Красноярск, 2009. – 51 с.
7. Меджидов З.А. Сфинктеросохраняющие операции при раке прямой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2007. – 22 с.
8. Одарюк Т.С., Ольшанский М.С., Коротких Н.Н. и соавт. Селективная масляная химиоэмболизация прямокишечных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. Диагностическая и интервенционная радиология. – 2009. – т. 3. – №3. – с. 85-87.
9. Пророков В.В., Малихов А.Г., Кныш В.И. Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки. Практическая онкология. – 2002. – т. 3. – №2. – с. 77-81.

10. Пугачева А.И. Кровоснабжение прямой кишки человека и пластичность ее артерий в эксперименте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Симферополь, 1963. – 23 с.
11. Жданов А.И., Казарезов О.В., Ольшанский М.С. и соавт. Роль средних прямокишечных артерий в кровоснабжении прямой кишки. Фундаментальные исследования. – 2014. – №10, ч. 1. – с. 70-75.
12. Шестаков А.М., Сапин М.Р. Прямая кишка и заднепроходной канал. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 128 с.
13. Захарченко А.А. и соавт. Эндоваскулярные вмешательства в колоректальной хирургии. – Красноярск: Изд-во ООО «Версо», 2009. – 192 с.
14. Schuurman J.P. et al. Anatomical branches of the superior rectal artery in the distal rectum. *Colorectal Dis.* – 2009. – vol. 11. – №9. – p. 967-971.
15. Bilhim T. Middle rectal artery: myth or reality? Retrospective study with CT angiography and digital subtraction angiography. *Surg. Radiol. Anat.* – 2013. – Jan 8. – p. 179-187.
16. Wei Da Liu et al. How to prolong the survival time of postoperative rectal cancer and to prevent its recurrence. *World J.Gastroenterol.* – 2000. – №3. – p. 39.
17. Toh E.L. The fourth branch of the superior rectal artery and its significance in transanal haemorrhoidal dearterialisation. *Tech. Coloproctol.* – 2010. – vol. 14. – p. 345-348.

ФАКТОРЫ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ ПРИ ОДНОСТВОЛЬНЫХ КОЛОСТОМАХ

Помазкин В.И.

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

Целью работы было проведение анализа ранних послеоперационных осложнений при восстановительных операциях на толстой кишке при одноствольных колостомах у больных раком левой половины толстой кишки, осложненным кишечной непроходимостью и выявление прогностических факторов, влияющих на возникновение осложнений. В исследование включены результаты восстановительных операций у 192 больных. Ранние послеоперационные осложнения возникли у 18 (9,4%) больных. Унивариантный анализ факторов риска показал, что наличие у больного ХОБЛ увеличивало вероятность возникновения осложнений в 1,7 раза ($p=0,044$), наличие гнойных осложнений на предыдущем этапе лечения – в 4,3 раза ($p=0,011$), 3 степень выраженности спаечного процесса в сравнении с 1 степенью – в 9,7 раз ($p=0,001$). При мультивариантном анализе отношение рисков возникновения осложнений при восстановительных операциях при осложнениях на предыдущем этапе лечения составило 4,3 (ДИ 1,7-23,3, $p=0,021$), а при 3 степени спаечного процесса – 7,5 (ДИ 1,3-15,6, $p=0,001$).

[Ключевые слова: колоректальный рак, кишечная непроходимость, операция Гартмана]

RISK FACTORS OF COMPLICATIONS IN RECONSTRUCTIVE OPERATIONS AFTER HARTMANN PROCEDURE

Pomazkin V.I.

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans, Yekaterinburg, Russia

The aim of this work was to analyze early postoperative complications after restoration of bowel continuity in patients which undergone Hartmann procedure for tumor intestinal obstruction and to identify risk factors of complications. 192 patients were included in retrospective study. Early postoperative complications occurred in 18 (9,4%) patients. Univariate analysis showed that COPD increased the risk of complications in 1,7 times ($p=0,044$), history of septic complications at the previous surgery – in 4,3 times ($p=0,011$), the third grade of severity of intraperitoneal adhesions in comparison with the 1st grade – in 9,7 times ($p=0,001$). Multivariable analysis showed that the hazard ratio in patients with complications during the first operation was 4,3 (CI 1,7-23,3, $p=0,021$), and in patients with the 3d degree of adhesions of 7,5 (CI 1,3 to 15,6, $p=0,001$).

[Key words: colorectal cancer, intestinal obstruction, Hartmann,s surgery]

Адрес для переписки: Помазкин Вадим Игоревич, ул. Вихулова д. 63/3, кв. 3, г. Екатеринбург, 620043,
тел. раб.: (343) 376-94-16, дом. 8-919-370-60-44, e-mail: yunker@yandex.ru

Обструктивная резекция толстой кишки остается самым распространенным вмешательством при опухолевой обтурационной левосторонней толстокишечной непроходимости [4,7]. Несмотря на преимущества в виде одномоментного удаления опухоли и устранения кишечной непроходимости, главной проблемой такого вмешательства является наличие колостомы у пациентов, что значительно снижает качество их жизни и требует повторной восстановительной операции. Ликвидация одноствольной колостомы традиционно считается одной из сложных операций в колоректальной хирургии, сопровождаясь частыми осложнениями и нередкими летальными исходами [8,12,14].

ЦЕЛЬ

Целью работы было проведение ретроспективного анализа ранних послеоперационных осложнений при восстановительных операциях на толстой кишке при одноствольных колостомах у больных раком левой половины толстой кишки, осложненным кишечной непроходимостью, а также выявление прогностических факторов, влияющих на возникновение осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены результаты восстановительных операций у 192 больных, перенесших

обструктивную резекцию толстой кишки по поводу обтурационной опухолевой кишечной непроходимости в стадии декомпенсации. Критериями исключения являлись перенесенный гнойно-фибринозный разлитой перитонит с необходимостью лапаростомии и плановых санаций брюшной полости при первичном вмешательстве и генерализация опухолевого процесса с множественными отдаленными метастазами рака к моменту восстановительной операции. Все первичные вмешательства были выполнены в условиях неотложных общехирургических стационаров, все восстановительные операции производились в плановом порядке в условиях специализированного отделения врачами-колопроктологами.

Средний возраст пациентов на момент восстановительной операции был в интервале от 41 до 83 лет, в среднем, составляя $65,2 \pm 10,2$ лет. Мужчин было 85, женщин – 107. Вся сопутствующая патология, учитывая плановый характер операции, была в стадии компенсации. Среднее значение индекса коморбидности Charlson составило $2,1 \pm 0,54$. Для факторного анализа мы выделяли пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), больных с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), а также пациентов с сахарным диабетом. Наличие ожирения расценивалось при индексе массы тела 30 кг/м^2 и более.

Локализацией опухоли у 23 (11,9%) больных была левая половина ободочной кишки и селезеночный изгиб, у 31 (16,2%) – нисходящий отдел, у 103 (53,7%) – сигмовидная кишка, у 35 (18,2%) пациентов – ректосигмоидный отдел и верхнеампулярный отдел прямой кишки. Обструктивная левосторонняя гемиколэктомия выполнена у 65 (33,9%) больных, резекция сигмовидной кишки – у 91 (47,4%), резекция прямой кишки – у 36 (18,7%) пациентов.

При ретроспективном анализе послеоперационные осложнения при первичном вмешательстве были зафиксированы у 51 (26,6%) больного. У 14 (7,3%) пациентов операция Гартмана сопровождалась гнойно-воспалительными осложнениями со стороны брюшной полости и забрюшинного пространства. Послеоперационные раневые гнойные осложнения отмечались у 37 (19,3%) больных. Ранние стомальные осложнения были у 16 (8,3%) пациентов. Местные рецидивы к моменту восстановительной операции наблюдались у 15 (8,0%) больных. Это потребовало расширения объема восстановительной операции с удалением рецидивных опухолей, резекции толстой кишки и вовлеченных в опухолевый процесс органов, дополнительной лимфодиссекции. Адьювантная химиотерапия ранее проводилась у 51 (26,5%) больного.

К моменту восстановительной операции у 37 (19,3%) пациентов были послеоперационные вентральные грыжи, что потребовало дополнительного укрепления брюшной стенки, включая использование сетчатых эндопротезов. Поздние стомальные осложнения наблюдались у 109 (56,8%) больных.

Средний интервал между операциями составил $196,3 \pm 39,2$ дня (в диапазоне от 72 дней до 17 месяцев). В зависимости от времени между первичной и повторными операциями больные были разделены на 3 группы. Интервал до 4 месяцев был у 35 (18,2%) пациентов, от 4 до 8 месяцев – у 115 (59,9%), более 8 месяцев – у 42 (21,9%) больных.

Восстановительную операцию с ликвидацией колостомы производили из срединного лапаротомного доступа. Дополнительная мобилизация проксимальных отделов толстой кишки потребовалась у 82 (42,7%) больных. Дистальная отключенная культя прямой кишки расценивалась как «короткая» в случае расположения ее верхней точки ниже мыса крестца при предоперационной ирригографии в боковой проекции, либо при необходимости ее ререзекции ниже этого анатомического ориентира. По этим критериям «короткая» культя была у 29 (15,1%) пациентов. В этих случаях использовался аппаратный колоректальный анастомоз. У 163 (84,9%) больных при наличии «длинной» дистальной культи использовали ручной толстокишечный анастомоз. Воспалительные изменения слизистой культи отключенных отделов толстой кишки при эндоскопическом исследовании, расцениваемые как диверсионный колит, отмечены у 24 (12,5%) пациентов.

Спаечный процесс в брюшной полости присутствовал у всех больных. Учитывая, что спаечный процесс может существенно влиять на технические особенности операции, мы производили его оценку с градацией по 3 степеням с учетом макроморфологических характеристик: 1 степень – преимущественно мягкие пленчатые эластичные спайки, легко поддающиеся растяжению с возможностью их разделения тупым способом; 2 степень – более плотные, ограничено растяжимые плоскостные спайки, при попытке тупого их разделения возможно травмирование серозной оболочки, что требует висцеролиза острым путем; 3 степень – распространенные плотные, нерастяжимые плоскостные васкуляризированные сращения, деформирующие кишку, требующие только острого разделения. Распределение по степени выраженности спаечного процесса брюшной полости было следующим: 1 степень отмечалась у 98 (51,0%) больных, 2 степень – у 51 (26,6%), 3 степень – у 43 (22,4%) пациентов.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Для сравнительной оценки категориальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона и точный метод Фишера. Тест t Стьюдента использовали для сравнения количественных непрерывных переменных. Для оценки вероятности возникновения осложнений использовалось измерение отношения рисков с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различие между исследуемыми группами считалось статистически достоверным при $p < 0,05$. Мультивариантный логистический регрессионный анализ факторов риска производился с созданием скорректированной модели нескольких переменных с изучением факторов с достоверностью $p < 0,05$, выявленных при унивариантном анализе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основным интраоперационным осложнением при восстановительных операциях с ликвидацией колостомы являлось повреждение тонкой кишки при входе в брюшную полость и при выполнении висцеролиза с расправлением петель тонкой кишки и выделением зоны анастомозирования толстой кишки. Сквозные повреждения тонкой кишки возникли у 12 (6,3%) больных. Множественные участки десерозирования отмечены у 35 (18,2%) пациентов. Все участки повреждений кишок были ушиты. У 6 больных в связи с множественным характером повреждений, расположенных на ограниченном участке с грубыми рубцовыми изменениями тонкой кишки выполнена ее резекция.

Ранние послеоперационные осложнения (до 30 дней с момента операции) возникли у 18 (9,4%) больных. Общая частота их возникновения составила 12,5% (Табл. 1), т. к. у некоторых пациентов отмечено сочетание осложнений. Послеоперационные осложнения, потребовавшие релапаротомии, были у 7 (3,6%) пациентов. Несостоятельность сигморектоанастомоза возникла у 2 (1,5%) больных, отсроченная перфорация тонкой кишки – у 3 (1,5%), внутрибрюшное кровотечение – у 2 (1,0%) пациентов. Самым частым осложнением являлся длительный парез кишечника, отмеченный у 10 больных, критериями которого являлись длительная (более 3 суток) задержка стула и газов и сохраняющийся сброс большого количества отделяемого по назогастральному зонду. Повторной операции это осложнение не потребовало, консервативная терапия с длительной стимуляцией кишечника была эффективна во всех случаях. Послеоперационные инфильтраты брюшной полости возникли у 2 (1,0%)

Таблица 1. Ранние послеоперационные осложнения при восстановительных операциях

Несостоятельность колоректального анастомоза	2 (1,0%)
Отсроченная перфорация тонкой кишки	3 (1,5%)
Внутрибрюшное кровотечение	2 (1,0%)
Инфильтрат брюшной полости	2 (1,0%)
Длительный парез кишечного тракта	10 (5,2%)
Формирование тонкокишечного свища	1 (0,6%)
Нагноение раны	4 (2,1%)

больных, трубчатый кишечный свищ с самостоятельным заживлением сформировался у 1 (0,6%) пациента. Нагноение послеоперационной раны носило поверхностный характер, наблюдалось у 4 (2,1%) больных. Послеоперационная летальность составила 1,04%. Умер 1 пациент с несостоятельностью сигморектоанастомоза и 1 больной при отсроченной перфорации тонкой кишки.

Факторы, выделенные при сравнении групп пациентов с осложнениями и без осложнений отражены в таблице 2. Достоверные различия возникновения осложнений отмечены при наличии у пациентов ХОБЛ ($p=0,032$), наличии гнойно-воспалительных осложнений при первичном вмешательстве ($p=0,023$). В группе с осложнениями было меньше пациентов с интервалом между операциями менее 4 месяцев ($p=0,043$). Самым существенным фактором риска возникновения осложнений выступала выраженность спаечного процесса брюшной полости. Если в группе больных с неосложненным послеоперационным периодом 1 степень спаечного процесса отмечалась 54,6% пациентов, то при наличии осложнений, лишь у 16,7% ($p=0,001$) больных. Обратный эффект отмечен при 3 степени спаечного процесса. В группе пациентов с осложнениями он был зафиксирован у 66,6% больных, при отсутствии осложнений – у 17,8% ($p=0,001$).

Унивариантный анализ факторов риска (Табл. 3) показал отсутствие существенной разницы при интервале между операциями менее и более 6 месяцев. Наличие у больного ХОБЛ увеличивало вероятность возникновения осложнений в 1,7 раза ($p=0,044$), наличие гнойных осложнений на предыдущем этапе лечения – в 4,3 раза ($p=0,011$), 3 степень выраженности спаечного процесса, в сравнении с 1 степенью, увеличивало риск осложнений в 9,7 раз ($p=0,001$).

При мультивариантном анализе (Табл. 4), за исключением наличия ХОБЛ, эти факторы сохраняли значительную связь с возникновением осложнений. Отношение рисков при осложнениях на предыдущем этапе лечения составило 4,3 (ДИ 1,7-23,3, $p=0,021$), а при 3 степени спаечного процесса 7,5 (ДИ 1,3-15,6, $p=0,001$).

Таблица 2. Факторы, влияющие на возникновение послеоперационных осложнений

Факторы	Пациенты без осложнений (n=174)	Пациенты с осложнениями (n=18)	Значение p
Возраст (в годах)	64,2±10,6	66,2±9,1	0,410
Пол (соотношение мужчин и женщин в %)	43,7/56,3	50/50	0,204
Средние значения индекса коморбидности Charlson	1,9	2,2	0,114
Пациенты с ожирением	16	2	0,220
Пациенты с ССЗ	47	6	0,326
Пациенты с ХОБЛ	14	4	0,032*
Пациенты с сахарным диабетом	17	3	0,103
Тип колостомы			
Трансверзостома	58	7	0,225
Сигмостома	116	11	0,366
Интервал между операциями			
Менее 4 месяцев	33	2	0,043*
4-8 месяцев	102	13	0,404
Более 8 месяцев	39	3	0,097
Местный рецидив рака толстой кишки	13	2	0,114
Дополнительная мобилизации ободочной кишки	74	8	0,537
Герниопластика брюшной стенки	34	3	0,327
Короткая культя прямой кишки	27	2	0,086
Диверсионный колит	21	3	0,311
Гнойные осложнения при первичном вмешательстве	44	7	0,023*
Адьювантная химиотерапия	45	6	0,081
Характеристика спаечного процесса			
1 ст	93	3	0,001*
2 ст	48	3	0,033*
3 ст.	31	12	0,001*

(*)- достоверные различия

ОБСУЖДЕНИЕ

О сложности восстановительных операций на толстой кишке свидетельствует высокий уровень как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений, по данным различных авторов, составляющий от 5,6 до 60 %, с летальностью до 3% [4,8,12]. Во многом с этим связана высокая частота отказов пациентам в восстановительном вмешательстве после операции Гартмана, достигающая 50% случаев, при которых колостома планируемая на этапе неотложной операции как временная, превращается в постоянную [3,7,15].

В качестве основных факторов риска возникновения осложнений при восстановительных операциях традиционно выделяют возраст, высокий уровень анестезиологического риска и сопутствующую патологию [3,12], недостаточный опыт оперирующего хирурга [13], продолжительность операции и особенности хирургической техники [9,11,12]. По нашим данным, в качестве основного фактора риска неблагоприятного исхода выступает выраженность спаечного процесса в брюшной полости. Во многом с этим связан анамнестический факт наличия гнойных осложнений при выполнении предшествующей неотложной операции.

В доступной литературе мы не нашли выделение такого фактора риска как спаечный процесс брюшной полости, однако существуют работы, где он оценивается как существенный предиктор возникновения послеоперационных осложнений в коло-ректальной хирургии [5,10]. Развитие множественных спаечных сращений приводит к удлинению операции, существенному увеличению частоты интраоперационных повреждений тонкой и толстой кишки и мочевыводящих путей при адгезиолизисе, возрастанию числа последующих гнойно-воспалительных осложнений [10,14].

Для уменьшения технических сложностей при повторных вмешательствах некоторыми авторами предлагается увеличить интервал между первичной и восстановительной операциями [13]. Несмотря на некоторую противоречивость данных, спорности оптимального времени выполнения восстановительной операции, отмечено уменьшение осложнений при увеличении интервала между вмешательствами более 4-6 месяцев, что связывается с уменьшением воспалительных изменений в брюшной полости, изменением качества спаек, уменьшением их плотности и увеличением их эластичности [11,15]. В нашем исследовании время между операциями при унивариантном анализе

Таблица 3. Унивариантный анализ факторов риска ассоциированных с послеоперационными осложнениями

Параметры	Отношение рисков (с доверительным интервалом 95%)	Значение p
Возраст (менее 60 лет или более 60 лет)	1,23 (0,13-6,52)	0,280
Пол (Мужчины или женщины)	2,34 (0,3-4,5)	0,234
Индекс массы тела (менее 30 кг/м ² и более 30 кг/м ²)	2,15 (0,41-6,32)	0,213
ССЗ (наличие или отсутствие)	0,31 (0,02-8,1)	0,267
ХОБЛ (наличие или отсутствие)	1,7 (1,08-4,3)	0,044*
Сахарный диабет (наличие или отсутствие)	2,2 (0,65-12,1)	0,123
Тип колостомы (трансверзостомы или сигмостомы)	4,5 (0,05-3,4)	0,333
Интервал между операциями (менее 6 месяцев или более 6 месяцев)	1,28 (0,3-3,1)	0,372
Местный рецидив рака толстой кишки (наличие или отсутствие)	3,4 (0,54-8,2)	0,110
Дополнительная мобилизации кишки (наличие или отсутствие)	2,1 (0,09-6,5)	0,345
Герниопластика брюшной стенки (наличие или отсутствие)	1,1 (0,05-4,1)	0,301
Короткая культя прямой кишки (наличие или отсутствие)	0,28 (0,08-1,00)	0,106
Диверсионный колит (наличие или отсутствие)	1,7 (0,7-5,6)	0,245
Гнойные осложнения при первичном вмешательстве (наличие или отсутствие)	4,3 (1,7-11,3)	0,011*
Выраженность спаечного процесса (1 степень или 3 степень)	9,7 (2,54-24,1)	0,001*
Выраженность спаечного процесса (2 степень или 3 степень)	4,5 (1,3-8,6)	0,021*

(*) – достоверные различия

Таблица 4. Мультивариантный анализ факторов риска послеоперационных осложнений

Параметры	Отношение рисков (с доверительным интервалом 95%)	Значение p
ХОБЛ	2,4 (0,5-4,3)	0,120
Гнойные осложнения при первичном вмешательстве	4,3 (1,7-23,3)	0,021*
3 ст. выраженности спаечного процесса	7,5 (1,3-15,6)	0,001*

(*) – достоверные различия

не являлось достоверным фактором возникновения осложнений. Хотя нужно отметить, что пациенты с тяжелым течением послеоперационного периода после обструктивной резекции толстой кишки повторно оперировались позже, чем больные с более легким течением.

Учитывая техническую сложность восстановительной операции при одностольной колостоме, высокую частоту послеоперационных осложнений и частые отказы в ее проведении с превращением временной стомы в постоянную, вероятно актуальными являются предложения максимального отказа от выполнения операции Гартмана в качестве первого этапа лечения опухолевой кишечной непроходимости, естественно в случаях, не касающихся массивной деструкции толстой кишки с развитием калового перитонита.

Одним из вариантов является выполнение неотложной радикальной операции с наложением первичного толстокишечного анастомоза, возможно с проведением интраоперационного лаважа толстой кишки [6,8]. Однако такие операции, как правило, выполнимы в центральных клиниках с соответствующим техническим и кадровым обеспе-

чением. Кроме того, должен быть определенный отбор пациентов, способных перенести большое по объему вмешательство в экстренном порядке при исходном тяжелом общем состоянии вследствие кишечной непроходимости.

Учитывая то, что неотложная помощь при обтурационной опухолевой толстокишечной непроходимости оказывается в общехирургических стационарах, актуальным, по нашему мнению, становится формирование разгрузочной колостомы из минидоступа и затем выполнение радикального оперативного вмешательства наряду с ликвидацией колостомы в специализированном стационаре [1,2,4]. Это позволяет устранить кишечную непроходимость с небольшим числом осложнений даже при тяжелом состоянии пациентов, выполнить радикальное оперативное вмешательство в полном объеме и восстановить целостность кишечного тракта, избегая, тем самым, технических трудностей, возникающих после операции Гартмана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке после обструктивной ее резекции при опухолевой обтурационной толстокишечной непроходимости имеют достаточно большое число осложнений, связанных с выраженностью спаечного процесса брюшной полости и перенесенных гнойно-воспалительных осложнений при первичном вмешательстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Обтурационная опухолевая толстокишечная непроходимость – М., ПРОФИЛЬ. – 2005. – 224 с.
2. Помазкин В.И., Мансуров Ю.В. Тактика оперативного лечения при опухолевой обтурационной толстокишечной непроходимости. Хирургия. – 2008. – №9. – с. 15-18.
3. Banerjee S. et al. Feasibility and morbidity of reversal of Hartmann's. Colorectal Dis. – 2005. – vol. 7. – p. 454-459.
4. Chereau N. et al. Management of malignant left colonic obstruction: is an initial temporary colectomy followed by surgical resection a better option? Colorectal Dis. – 2013. – vol. 15. – e646-e653.
5. Coleman M., McLain A., Moran B. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. Dis. Colon Rectum. – 2000. – vol. 43. – p. 1297-9.
6. Cross K. et al. Primary anastomosis without colonic lavage for the obstructed left colon. Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2008. – vol. 90. – p. 302-304.
7. Deans G., Krukowski Z., Irwin S. Malignant obstruction of the left colon. Br. J. Surg. – 2005. – vol. 81. – p. 1270-6.
8. Garber A., Hyman N., Osler T. Complications of Hartmann takedown in a decade of preferred primary anastomosis. Am. J. Surg. – 2014. – vol. 207. – p. 60-64.
9. Köhler A., Athanasiadis S., Nafe M. Postoperative results of colectomy and ileostomy closure: a retrospective analysis of three different closure techniques in 182 patients. Chirurg. – 1994. – vol. 65. – p. 529-532.
10. Parker M. et al. Colorectal surgery: the risk and burden of adhesion-related complications. Colorectal Dis. – 2004. – vol. 6. – p. 506-511.
11. Pearce N., Scott S., Karran S. Timing and method of reversal of Hartmann's procedure. Br. J. Surg. – 1992. – vol. 79 – p. 839-41.
12. Pokorny H. et al. Mortality and complications after stoma closure. Arch. Surg. – 2005. – vol. 140. – p. 956-960.
13. Roe A. et al. Reversal of Hartmann's procedure: timing and operative technique// Br. J. Surg. – 1991. – Vol. 78. – P. 1167-70.
14. Roig J. et al. Hartmann's operation: how often is it reversed and at what cost? A multicentre study. Colorectal Dis. – 2011. – vol. 13. – e396-e402.
15. Salem L. et al. Hartmann's colectomy and reversal in diverticulitis: a population-level assessment. Dis. Colon Rectum. – 2005. – vol. 48. – p. 988-995.

ОЦЕНКА НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Савушкин А.В., Хачатурова Э.А., Капитанов М.В., Ерошкина Т.Д.

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

ЦЕЛЬ. Оценить частоту нутритивной недостаточности в предоперационном периоде у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы результаты оценки трофологического статуса 38 пациентов накануне плановой операции по поводу колоректального рака. Использовались соматометрические (индекс массы тела, окружность плеча, толщина кожно-жировой складки) и лабораторные (общий белок сыворотки крови, альбумин, трансферрин, абсолютное число лимфоцитов) методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Среднее значение показателей было снижено только для абсолютного числа лимфоцитов – 1,5 тыс. в мкл. $CO-0,5$ ($p < 0,0001$). Недостаточность питания выявлена при оценке по абсолютному числу лимфоцитов в 71% (27) и толщине кожно-жировой складки в 50% (19). Оценка по ИМТ позволила установить гипотрофию I степени только лишь у 2 пациентов, в то время как суммарно выявлена недостаточность питания в 31 (82%) из 38 случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Только комплексное исследование соматометрических и лабораторных показателей позволило в полной мере выявить у пациентов с колоректальным раком нутритивную недостаточность в предоперационном периоде.

[Ключевые слова: трофологический статус, пациенты пожилого и старческого возраста, нутритивная недостаточность]

ASSESSMENT OF MALNUTRITION IN ELDERLY AND SENIOR PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Savushkin A.V., Khachaturova E.A., Kapitanov M.V., Eroshkina T.D.
State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

AIM to assess the frequency of malnutrition during preoperative period in elderly and senior patients with colorectal cancer.

PATIENTS AND METHODS. The results of nutritional status in 38 patients before surgery were analyzed. Anthropometric (BMI, arm circumference, triceps skinfold thickness) and laboratory (blood serum protein, albumin, transferrin and total count of lymphocytes) parameters were used.

RESULTS. The average value of parameters were declined only for total count of lymphocytes – 1,5 thousand per μ l, $SD - 0,5$ ($p < 0,0001$). Malnutrition was diagnosed by lymphocytes in 71% (27) and triceps skinfold thickness in 50% (19). BMI showed hypotrophy only in 2 patients. Overall malnutrition was diagnosed in 31 of 38 cases (82%).

CONCLUSION. Only complex study of anthropometric and laboratory parameters could prove preoperative malnutrition in elderly and senior patients with colorectal cancer.

[Keywords: nutritional status, elderly and senior patients, malnutrition]

Адрес для переписки: Савушкин Александр Владимирович, ФГБУ «ГНЦК им.А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адия, д. 2, Москва, 123423, e-mail: has_haski@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточность питания (нутритивная недостаточность) — состояние питания, при котором сниженное поступление питательных веществ и (или) увеличение скорости потребления нутриентов вследствие травмы или заболевания приводит к изменениям в составе организма, обуславливающим ослабление физических и психических функций и клинических исходов заболевания [1,2,4,5]. По данным ESPEN (2000), частота нутри-

тивной недостаточности у онкологических пациентов составляет от 46 до 88%. По данным ESOG, наиболее часто нутритивная недостаточность диагностируется при раке желудка и поджелудочной железы (75-80%), при локализации опухоли в легких, ободочной кишке, простате (54-64%), при поражении молочной железы, различных саркомах, гемобластозах (31-40%). Среди госпитализированных больных пожилого и старческого возраста распространенность этого нарушения составляет 25-65% [7,10]. Сочетание возрастного фактора с

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатели	Результат Среднее (СО*)	Нормальные значения	p
Возраст, лет	74,7 (5,6)	–	–
Пол, n (%): Мужчины Женщины	22 (58%) 16 (42%)	–	–
ИМТ, кг/м ²	25,7 (4,2)	20-25	–
ОП, см: Мужчины Женщины	29,8 (2,7) 29,7 (5,0)	≥ 26,0 ≥ 25,0	– –
КЖСТ, мм: Мужчины Женщины	8,8 (3,5) 16,3 (6,2)	≥ 9,5 ≥ 13,0	0,39 –
Общий белок, г/л	72,9 (7,3)	≥ 65,0	–
Альбумин, г/л	41,6 (4,2)	≥ 35,0	–
Трансферрин, г/л	2,6 (0,7)	≥ 2,0	–
Лимфоциты, тыс. в 1 мкл	1,5 (0,5)	> 1,8	<0,0001

* СО-стандартное отклонение

онкологическим заболеванием усугубляет трофологический статус (ТС). Истощение прогрессирует с течением заболевания, развивается синдром «анорексии-кахексии» [8,13,14]. В рамках исследования, направленного на выявление факторов, влияющих на оптимизацию периоперационного периода пациентов старшей возрастной группы, страдающих колоректальным раком, нами произведена оценка трофологического статуса на основе анализа соматометрических и клинико-лабораторных показателей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить в предоперационном периоде частоту нутритивной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком и выявить наиболее значимые критерии, указывающие на нарушения трофологического статуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены 38 пациентов, из них 22 (58%) – мужчины и 16 (42%) – женщин, в возрасте 74,7 (СО-5,6) лет.

Критерии включения в исследование:

- пациенты старшей возрастной группы (60-89 лет);
- плановое оперативное вмешательство по поводу колоректального рака;
- физический статус по ASA ≤III.

Оценивались индекс массы тела (ИМТ), окружность плеча (ОП) и толщина кожно-жировой складки

(КЖСТ), общий белок сыворотки крови, альбумин, трансферрин.

Измерение окружности плеча производилось обычной сантиметровой лентой на уровне средней трети нерабочей руки. Там же с помощью калипера измерялась толщина кожно-жировой складки.

Оценка состояния питания по ИМТ производилась согласно рекомендациям ВОЗ: <18,5 кг/м² (гипотрофия), 18,5-24,9 кг/м² (норма), 25,0-29,9 кг/м² (избыток массы), >30,0 кг/м² (ожирение). Заметим, что диапазон значений от 18,5 до 19,9 кг/м² соответствует дефициту массы тела.

Расширенная оценка трофологического статуса пациента производилась согласно методике [3,10], приведенной в таблице 2.

Обработка данных производилась с помощью программы STATISTICA, version 6.1. StatSoft Inc. 2001. При проведении статистического анализа полученные данные с нормальным распределением представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M, СО). Для сравнения анализируемых признаков с рекомендуемыми минимальными значениями применяли критерий Стьюдента для простых выборок. Статистически значимыми считали результаты, при которых значение критерия соответствовало условию $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения антропометрических показателей в исследуемой группе, за исключением умеренного снижения величины кожно-жировой складки у мужчин ($p=0,39$), находились в пределах нормы. Отмечено снижение абсолютного числа лимфоцитов, менее 1,5 тыс. в 1 мкл (СО 0,5, $p < 0,0001$), у 71%

Таблица 2. Оценка трофологического статуса

Показатели	Стандарты	Недостаточность питания		
		легкая	средняя	тяжелая
Баллы	3	2	1	0
ИМТ, кг/м ²	26-18,6	18,5-17	16,9-15	<15
Окружность плеча, см:				
мужчины	29-26	25,9-23	22,9-20	<20
женщины	28-25	24,9-22,5	22,4-19,5	<19,5
Толщина складки над трицепсом, мм:				
мужчины	10,5-9,5	9,4-8,4	8,3-7,4	<7,4
женщины	14,5-13	12,9-11,6	11,5-10,1	<10,1
Общий белок, г/л	>65	55-65	45-55	<45
Альбумин, г/л	>35	35-30	29-25	<25
Трансферрин, г/л	>2,0	2,0-1,8	1,7-1,6	<1,6
Лимфоциты, тыс. в 1 мкл	>1,8	1,8-1,5	1,4-0,9	<0,9
Сумма баллов	21	14-20	7-13	<7

(27/38). Показатели, характеризующие висцеральный пул белка (общий белок, трансферрин, альбумин), также были в пределах нормальных значений (Табл. 1).

При оценке трофологического статуса выявлено, что 1 показатель был снижен у 34% (13/38), 2 – у 29% (11/38), 3 – у 11% (4/38), 4 – у 5% (2/38), 5 – у 3% (1/38) (Рис. 1). Таким образом, в 82% случаев (31/38) выявлена недостаточность питания. У 30 пациентов нарушения носили легкий характер, средний балл при оценке составил 18. В одном случае (ИМТ – 17,9 кг/м²) сумма баллов равнялась 12, что соответствовало средней степени недостаточности питания.

Оценка по индексу массы тела позволила установить гипотрофию I степени, т. е. недостаточность питания, только у 2 пациентов, ИМТ составлял 17,9 и 18,4 кг/м², соответственно. У пациентов с избытком массы тела недостаточность питания, по нашим данным, выявлена в 78% случаев (14/18), при ожирении – в 80% (4/5), при нормальном ИМТ –

в 85% (11/13) (Табл. 3).

Каждый из соматометрических и клинико-лабораторных показателей в различной степени способен выявить нутритивную недостаточность. В проведенном нами исследовании наиболее наглядно недостаточность питания показали абсолютное число лимфоцитов 71% (27/38) и толщина кожно-жировой складки 50% (19/38). Менее чувствительными оказались уровень трансферрина 16% (6/38) и окружность плеча 11% (4/38) (Табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление пациентов с возможным нарушением питания начинается, как правило, с процедуры скрининга. В стационаре оценить риск развития нутритивной недостаточности можно с помощью NRS 2002 (Nutritional Risk Screening), рекомендованного Европейским Обществом Клинического Питания и Метаболизма ESPEN, или опросника

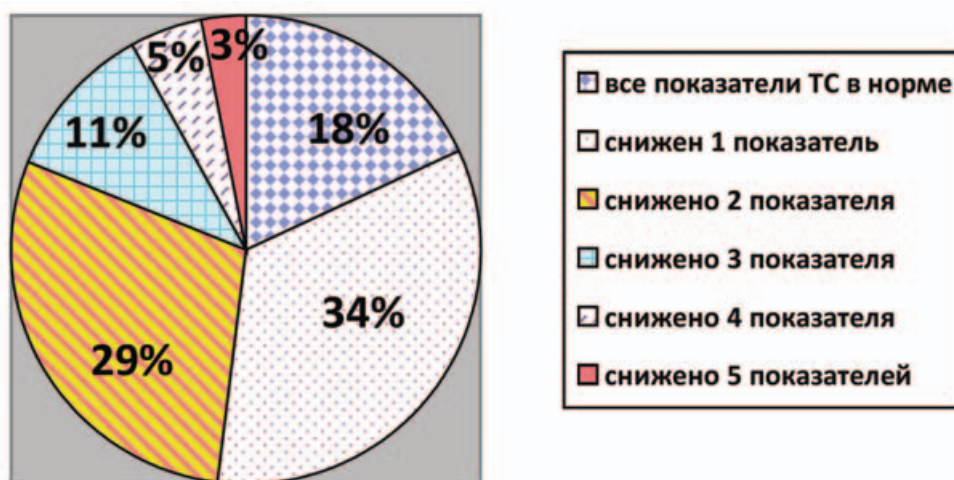


Рисунок 1. Состояние трофологического статуса

Таблица 3. Частота недостаточности питания на основе расширенной оценки трофологического статуса у пациентов в зависимости от ИМТ.

Оценка трофологического статуса		
	нет НН* n (%)	есть НН n (%)
Гипотрофия (n = 2)	–	2 (100)
Нормальная масса тела (n = 13)	2 (15)	11 (85)
Избыточная масса тела (n = 18)	4 (22)	14 (78)
Ожирение (n = 5)	1 (20)	4 (80)
Всего (n = 38)	7 (18)	31 (82)

* НН – нутритивная недостаточность

Таблица 4. Оценка трофологического статуса на основе каждого из показателей

Показатели	Результат	
	норма	недостаточность
ИМТ, n (%)	36 (95)	2 (5)
ОП, n (%)	34 (89)	4 (11)
КЖСТ, n (%)	19 (50)	19 (50)
Общий белок, n (%)	36 (95)	2 (5)
Альбумин, n (%)	37 (97)	1 (3)
Трансферрин, n (%)	32 (84)	6 (16)
Лимфоциты, n (%)	11 (29)	27 (71)

MNA (Mini Nutritional Assessment), наиболее подходящего для пожилых пациентов [16]. Для амбулаторных условий хорошо зарекомендовала себя методика скрининга MUST (Malnutrition Universal Screening Tool). Примером удачного метода оценки статуса является субъективная общая оценка SGA (Subjective Global Assessment), применяемая более 20 лет и используемая как эталон при разработке новых методов [12].

При выявлении повышенного нутриционного риска проводится детальный анализ с использованием различных соматометрических показателей и формул: индекса массы тела (ИМТ), окружности плеча, толщины кожно-жировой складки [3,5]. Совместное измерение ОП и толщины кожно-жировой складки над трицепсом характеризует состояние мышечной массы (соматический пул белка) и жирового депо. Уменьшение ОП всего на 1 см, как правило, свидетельствует о снижении МТ на 1,5 кг, а коэффициент вероятности летальности увеличивается на 0,89, $p=0,0087$ [11].

Прогностическое значение имеет исследование лабораторных данных, характеризующих трофологический статус. В частности, снижение альбумина менее 25 г/л увеличивает опасность послеоперационных осложнений в 4 (несостоятельность анастомозов), а смертность в 6 раз [6]. Исследование трансферрина позволяет выявить белковую недостаточность в более ранние сроки, так как период его полураспада существенно ниже такового у альбумина (согласно разным источникам 7-9 и 18-21 суток, соответственно). Таким образом, антрометрические данные позволяют оценивать соматиче-

ский пул белка (скелетная мускулатура), а уровень общего белка, альбумина и трансферрина – висцеральный пул.

Одним из иммунологических критериев оценки является абсолютное число лимфоцитов, которое отражает тяжесть белково-энергетической недостаточности по степени супрессии иммунной системы.

Анализ ТС по отклонению ИМТ (рекомендован ФАО/ВОЗ в первую очередь для скрининга состояния питания) ниже определенных значений может привести к неверному выводу о частоте нутритивной недостаточности в исследуемой группе. Между тем, известно, что имеющиеся у пациентов избыток массы тела или ожирение часто маскируют значительную потерю тощей массы тела, создают иллюзию стабильного состояния. Комплексная оценка трофологического статуса позволяет выявить “скрытые” нарушения.

В проведенном нами исследовании наиболее чувствительным и сопоставимым с конечным результатом комплексной оценки ТС оказался показатель абсолютного числа лимфоцитов. Аналогичные результаты, 73,9% (51/69 пациентов) были получены в работе Rocha N.P. и соавт. [15] по выявлению предикторов нутритивной недостаточности у хирургических пациентов. ИМТ также продемонстрировал малую информативность – 7,2% (5/69). Damuleviciene G. и соавт. [17] оценили ТС по соматометрическим (вес, рост, окружность плеча) и лабораторным (гемоглобин, альбумин, общее число лимфоцитов) показателям. Недостаточность питания в группе пациентов старше 65 лет (n=99)

была диагностирована в 53,5% случаев. Таким образом, в проведенном нами исследовании нарушения показателей белкового обмена, как соматического пула, так и висцерального, не носили выраженного характера. С другой стороны, отмечалось значимое снижение клеточного иммунитета, снижение абсолютного числа лимфоцитов – 1,5 тыс. в 1 мкл (СО 0,5, $p < 0,0001$), что повышает риск осложнений в интра- и послеоперационном периодах.

При оценке трофологического статуса по каждому соматометрическому и клинико-лабораторному показателю в отдельности только показатель абсолютного числа лимфоцитов и толщина кожно-жировой складки позволили в достаточной мере выявить недостаточность питания в исследуемой группе. Однако полученные значения были несколько ниже таковых, полученных при проведении комплексной оценки трофологического статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное исследование позволило выявить в предоперационном периоде у пациентов с колоректальным раком высокую частоту распространенности недостаточности питания. Основной вклад в изменение трофологического статуса вносит снижение клеточного звена иммунитета. Выявленные умеренные нарушения трофологического статуса заслуживают пристального внимания клинициста, поскольку могут являться причиной периоперационных осложнений у данной группы больных. Используемая методика оценки трофологического статуса проста и доступна лечащему врачу, не занимает много времени, но, к сожалению, не является рутинной в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахман Алан Л. Искусственное питание. Перевод с английского под ред. А.Л. Костюченко. – М.: Бином. С-П.: Невский диалект, 2001. – 190 с.
2. Диетология: Руководство, 3-е изд. Под редакцией А.Ю. Барановского. / Санкт-Петербург, 2008. – 1024 с.
3. Луфт В.М., Багненко С.Ф., Щербука Ю.А. Руководство по клиническому питанию. Санкт-Петербург, 2010. – 426 с.
4. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Янушевич О.О. Общая нутрициология. – М.: МЕДпресс-информ. – 2005. – 392 с.
5. Основы клинического питания. ESPEN Европейское Общество Клинического Питания и Метаболизма. Четвертое издание. Перевод с английского. Глав. ред. Любош Соботка, 2015. – 751 с.
6. Попов Д.Е. Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов у больных раком прямой кишки. Колопроктология. – 2014. – №2 (48). – с. 48-56.
7. Процаев К.И., Ильницкий А.Н., Коновалов С.С. Избранные лекции по гериатрии. Санкт-Петербург, 2008. – 778 с.
8. Салтанов А.И., Сельчук В.Ю., Снеговой А.В. Основы нутритивной поддержки в онкологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 240 с.
9. Хавинсон В.Х., Коновалов С.С. Избранные лекции по геронтологии. Санкт-Петербург, 2008. – 889 с.
10. Хорошилов И.Е., Панов П.Б. Под редакцией А.В.Шабронова. Клиническая нутрициология. Санкт-Петербург. ЭЛБИ-СПб. – 2009. – 279 с.
11. Allison S.P. Malnutrition, disease and outcome. Nutrition. – 2000. – 16:590.
12. Detsky A.S., McLaughlin J.R., Baker J.P. et al. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN J. Parenter Enteral Nutr. – 1987 Jan-Feb; 11 (1):8-13.
13. Eldridge B. Medical nutrition therapy for cancer prevention, treatment and recovery. Krause's Food, nutrition and diet therapy. Saunders: 11th edition (2004). – p. 997-1026.
14. Pichard C. Cachexia: prevalence and impact in medicine / 3 Cachexia Conference: abstract book. – Rome. – 2005. – p. 11.
15. Rocha N.P., Fortes R.C. Total lymphocyte count and serum albumin as predictors of nutritional risk in surgical patients. Arq Bras Cir Dig. – 2015 Sep;28 (3): 193-196.
16. Vellas B.J., Guigoz Y., Garry P.J. et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly people. Nutrition. – 1998. – 14: 116-22.
17. Damuleviciene G., Lesauskaite V., Macijauskiene J. Nutritional status of elderly surgical patients. Medicina (Kaunas). – 2008. – 44 (8): 609-18.

ДИАГНОСТИКА И КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ДЕФЕКАЦИИ

Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., Бирюков О.М.,
Мудров А.А., Белоусова С.В., Егорова Д.В.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,
(директор – д.м.н., профессор Ю.А.Шелыгин)
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, г. Москва
(ректор – академик РАН, д.м.н. Л.К.Мошетова)

В исследование включено 90 пациентов с функциональными расстройствами дефекации – диссинергическая дефекация и неадекватная пропульсия. Женщин было 72 (80%), мужчин – 18 (20%), средний возраст составил 43,6±16,5 лет. Согласно опросу, все пациенты удовлетворяли Римским критериям III (2006) функционального запора. Всем пациентам была выполнена аноректальная манометрия высокого разрешения на гастроэнтерологическом комплексе Solar (фирмы MMS, Нидерланды) с помощью 8-ми канальных перфузионных катетеров водного наполнения. Использовался Лондонский Протокол HRAM. Всем пациентам проведена БОС-терапия по программе обструктивной дефекации на аппарате Urostim (производитель Laborie, Канада). Курс лечения включал 10 ежедневных сеансов общей продолжительностью 30 мин. Эффективность лечения оценивалась непосредственно после завершения курса БОС-терапии по результатам повторной аноректальной манометрии высокого разрешения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По данным функциональных исследований метод биологической обратной связи может быть применен для лечения пациентов с синдромом обструктивной дефекации при наличии диссинергии мышц тазового дна в виде спазма пуборектальной петли. При этом БОС-терапия неэффективна у пациентов с III типом манометрического паттерна и у больных с неадекватной пропульсией.

[Ключевые слова: манометрия высокого разрешения, синдром обструктивной дефекации, функциональные расстройства дефекации, диссинергическая дефекация, неадекватная пропульсия, манометрический паттерн, БОС-терапия]

DIAGNOSIS AND CONSERVATIVE TREATMENT OF FUNCTIONAL DISORDERS OF DEFECATION

Fomenko O.U., Titov A.U., Birukov O.M., Mudrov A.A., Belousova S.V., Egorova D.V.
State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

90 patients (female 72 (80%), male 18 (20%), mean age 43.6±16.5 y.o.) with functional disorders of defecation (dyssynergic defecation and inadequate propulsion) were included in the study. All the patients conformed the Rome III (2006) criteria for functional constipation. High-resolution anorectal manometry (HRAM) procedures (London protocol) were performed using Solar GI system (MMS, The Netherland) with 8-channel water-perfusion catheters. All the patients underwent a course of biofeedback therapy for obstructive defecation (Urostim, Laborie, Canada). The course consisted of 10 daily 30-minutes long sessions. Treatment efficacy was evaluated after the completion of biofeedback therapy according to the control HRAM.

CONCLUSIONS. Biofeedback is the method of choice for treatment of patients with obstructive defecation syndrome with pelvic floor dyssynergia and spasm of m.puborectalis. At the same time biofeedback therapy is ineffective in patients with type III of manometry pattern and in patients with an inadequate propulsion.

[Keywords: High-resolution manometry, obstructive defecation syndrome, functional disorders of defecation, dyssynergic defecation, inadequate propulsion, manometry pattern, biofeedback therapy]

**Адрес для переписки: Фоменко Оксана Юрьевна, ФГБУ «ГНЦК им.А.Н.Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423, тел. 8-499-199-04-09, e-mail: info@gnck.ru**

АКТУАЛЬНОСТЬ

Запоры являются одной из актуальнейших проблем колопроктологии и, к сожалению, весьма распространенным заболеванием: они встречаются, в среднем, у 16% взрослого населения [7]. Распространенность запоров среди лиц старше 60 лет составляет от 30% до 60%, достигая 80% у

пациентов с ограничением физической активности [14,18,19]. До 74% людей пожилого возраста, зависящих от ухода, нуждаются в ежедневном приеме слабительных [22].

Причиной запоров почти у половины пациентов является «обструкция на выходе» (outlet obstruction) или обструктивная дефекация (ОД) [30]. ОД, по определению Bartolo E. и Roe A. [5], широкое

понятие, определяемое как затруднение эвакуации содержимого прямой кишки, с симптомами дисхезии и субъективным ощущением анальной блокады при дефекации.

Синдром обструктивной дефекации (СОД) характеризуется спектром симптомов, таких как затруднения и необходимость чрезмерного натуживания при дефекации, ощущение неполного опорожнения, увеличение длительности дефекации, боли, ректальные кровотечения и ручное пособие при стуле [19,24,28,31].

Установлено, что приблизительно 20% взрослых женщин страдают от данного синдрома [36]. Этиология СОД мультифакторна и является результатом взаимодействия множества функциональных и анатомических причин, влияющих на механизм эвакуации.

Внутренняя инвагинация прямой кишки и ректоцеле наиболее часто встречаются как органическая причина обструктивной дефекации [36]. В 25-50% случаев причинами СОД являются функциональные расстройства дефекации, которые, согласно Римским критериям III пересмотра, включают в себя диссинергическую дефекацию и неадекватную пропульсию [4,15,23,24,26,34].

Диагностические критерии* функциональных расстройств дефекации (ФРД) (F3) в Римских критериях III пересмотра 2006 года [Appendix A: Rome III Diagnostic Criteria for FGIDs 893]:

1. Жалобы пациента должны соответствовать критериям функционального запора.**

2. При повторяемых попытках дефекации должны наблюдаться, по крайней мере, два признака:

а) Доказательства нарушения эвакуации на основании теста на выталкивание баллончика или рентгенологического исследования;

б) Парадоксальное сокращение мышц тазового дна (наружного анального сфинктера или пуборектальной мышцы) или расслабление менее 20% относительно базального давления покоя по результатам манометрии, рентгенологического исследования или электромиографии (ЭМГ);

в) Недостаточная пропульсивная сила по результатам манометрии или рентгенологического исследования.

* Критерии выявлены в течении последних 3-х месяцев, при появлении симптомов по крайней мере за 6 месяцев до диагностики.

** Диагностические критерии функционального запора:

(1) Должны включать два и более признака:

(а) Натуживание в течении 25% дефекаций;

(б) Комковатый или твердый стул, по крайней мере, в 25% дефекаций;

(в) Ощущение неполной эвакуации при не менее 25%

дефекаций;

(г) Ощущение аноректальной обструкции/блокады при не менее 25% дефекаций;

(д) Ручное пособие для облегчения опорожнения, не менее чем при 25% дефекаций (ручная эвакуация, поддержка тазового дна);

(е) Менее трех актов дефекации в неделю.

(2) Жидкий стул редко присутствует без применения слабительных средств.

(3) Недостаточно критериев для синдрома раздраженного кишечника.

Диссинергическая дефекация (ДД) (F3a) – это дискоординация мышц, осуществляющих нормальный акт дефекации. В норме при дефекации интра ректальное давление увеличивается, а давление в анальном канале снижается за счет релаксации анальных сфинктеров и мышц тазового дна. ДД определяется как парадоксальное сокращение тазового дна или релаксация менее чем 20% от давления покоя сфинктера при достаточной пропульсивной силе во время попыток дефекации. Недостаточная пропульсивная сила с или без парадоксального сокращения или релаксации менее чем на 20% от давления покоя сфинктера при попытках дефекации относится к пункту F3b [4].

По данным Bove A. [9], «...главное нарушение при обструктивной дефекации – неадекватное расслабление анального сфинктера, иногда связанное, как ни парадоксально, с сокращением при натуживании (диссинергия)...».

Для диагностики ФРД используется аноректальная манометрия, а также рентгенологические исследования (дефекография) или ЭМГ.

Важно подчеркнуть, что аноректальная манометрия, являясь информативным инструментом в выявлении патогенеза обструктивной дефекации, помогает также при разработке программы консервативного лечения диссинергической дефекации и служит для динамической оценки результатов БОС-терапии и физиотерапевтических методов воздействия [9].

При проведении аноректальной манометрии у пациентов с ФРД могут регистрироваться три типа паттерна изменения давления в анальном канале и прямой кишке во время попыток натуживания:

I паттерн характеризуется тем, что в условиях адекватной пропульсии (повышении ректального давления до 45 мм рт. ст. и более) возникает синхронное увеличение давления в анальном канале. Данный тип также обозначается в литературе как спазм пуборектальной петли или анизм.

II тип паттерна – отсутствие достаточного повышения интра ректального давления при попытках дефекации в сочетании или без парадоксального

повышения или недостаточного снижения давления в анальном канале. II тип паттерна обозначается как неадекватная пропульсия (F3b).

III тип паттерна – при адекватном повышении интравектального давления (≥ 45 мм рт. ст.) давление в анальном канале не снижается или снижается недостаточно (менее чем на 20% от величины давления в покое). Таким образом, мышцы тазового дна представляют, как бы «ригидную» структуру, неспособную полноценно осуществлять функцию эвакуации [9]. I и III типы паттерна определяются как диссинергическая дефекация (F3a) [6].

Впервые способ лечения диссинергической дефекации с помощью БОС-терапии (BFT, biofeedback) описан Bleijenberg G. и Kuijpers H.C. в 1987 г. и затем широко обсуждался в зарубежной литературе прошлого века [8,17,33,35].

Изучение биологической обратной связи (БОС) уходит корнями в учение Павлова И.П. об условных рефлексах и регулирующей роли коры. В основе современного метода БОС (в английском варианте – biofeedback, BFT) лежит следующий ряд научных открытий: работы Miller N.E., DiCara L.V. (1968) по выработке у животных висцеральных условных рефлексов оперантного типа [13]; данные Sterman M.B. (1980) о повышении порогов судорожной готовности после условно-рефлекторного усиления сенсомоторного ритма в центральной извилине коры головного мозга как животных, так и человека [32]; открытие Kamiya J. (1968) способности испытуемых произвольно изменять параметры своей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при наличии информации об их текущих значениях [21]. По определению Американской Ассоциации БОС-терапии: «Биологическая обратная связь является процессом, который позволяет человеку узнать, как изменить собственную физиологическую деятельность в целях улучшения своего здоровья и работоспособности. Точные приборы измеряют физиологическую активность, такую как функциональную активность мозга, сердца, дыхания, мышц и температуру кожи. Эти инструменты быстро и точно предоставляют информацию о состоянии собственных систем пациенту. Получение этой информации – часто в сочетании с изменениями в мышлении, эмоциях и поведении, – приводит к функциональным изменениям. Со временем, эти изменения могут сохраняться без дальнейшего использования прибора как «индикатора состояния» [20]. Таким образом, БОС-интерфейс представляет для человека своего рода «физиологическое зеркало», в котором отражаются его внутренние процессы.

Ряд исследователей отмечают эффективность БОС-терапии в лечении функциональных расстройств

дефекации [6,7,11,29]. БОС-терапия превосходит диету, физические упражнения и применение слабительных средств [27]. При использовании БОС-терапии симптоматическое улучшение регистрируется у 44-100% взрослых пациентов с диссинергической дефекацией [28]. Мета-анализ показал, что в группе с БОС-терапией эффективность лечения в 3 раза выше, чем при ее отсутствии [16]. В анализ было включено 8 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) у пациентов с запорами (454 пациента). Субъективные результаты в группе пациентов с БОС-терапией статистически превосходят результаты в группе пациентов с отсутствием БОС-терапии (в том числе, только с приемом слабительных средств, плацебо или с инъекцией ботулинического токсина), (отношение:3,657;95% ДИ: 2.127-6.290, $p < 0,001$). Проведенные исследования свидетельствуют о существенном терапевтическом эффекте биологической обратной связи в терапии запоров при наличии диссинергии мышц тазового дна.

Однако, несмотря на публикуемые позитивные результаты применения БОС-терапии отсутствуют данные о результатах лечения в зависимости от типа диссинергической дефекации.

В связи с этим, целью нашего исследования было изучение функциональных результатов лечения методом БОС-терапии пациентов с функциональными расстройствами дефекации в зависимости от типа манометрического паттерна.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование, которое было проведено в лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, включены 90 пациентов, у которых были выявлены функциональные расстройства дефекации – диссинергическая дефекация и неадекватная пропульсия. Женщин было 72 (80%), мужчин – 18 (20%), средний возраст составил $43,6 \pm 16,5$ лет. Согласно опросу, все пациенты удовлетворяли римским критериям III функционального запора. Кроме того, выраженность клинической симптоматики до лечения оценивалась по Шкале обструктивной дефекации ГНЦК им. А.Н.Рыжих в баллах от 0 до 20. Где 0 баллов – отсутствие нарушения дефекации, 20 баллов соответствовали наибольшей степени затруднения опорожнения [2].

Сопутствующие органические причины СОД были выявлены у 62 (68,9 %) из 90 пациентов на основании физикального осмотра, ректороманоскопии и дефекографии. Среди органических причин СОД, в основном по данным дефекографии, было выяв-

лено ректоцеле у 28 (45,2%) пациентов, внутренняя ректальная инвагинация у 11 (17,7%) больных и их сочетание в 23 (37,1%) случаях.

Всем пациентам была выполнена аноректальная манометрия высокого разрешения (HRAM) на гастроэнтерологическом комплексе Solar (фирмы MMS, Нидерланды) с помощью 8-ми канальных перфузионных катетеров водного наполнения. Использовался Лондонский Протокол HRAM [10]. Наличие ДД или неадекватной пропульсии устанавливалось на основании результатов push-теста, который, в свою очередь, выполнялся после инсуфляции в ректальный баллон 50 мл воздуха. Оценивались показатели давления в прямой кишке и в анальном канале. Признаком ДД считалось увеличение среднего анального давления во время push-теста по сравнению со средним давлением покоя или снижение его менее, чем на 20%. Рассчитывался процент релаксации (PR) по формуле:

$$PR = 100\% \times (\text{Prest-Ppush})/\text{Prest}$$

Где Prest – среднее давление в покое, Ppush – среднее давление при натуживании.

Адекватность пропульсивного усилия оценивалась по приросту давления в ректальном баллоне при натуживании до 45 мм рт. ст. и более. Тип ДД

определялся по атласу манометрии высокого разрешения [12].

Подтверждением нарушения эвакуации служили отрицательная эвакуаторная проба (тест на выталкивание баллончика с 50 мл теплой воды в положении «сидя» в туалете) и/или увеличение остаточного объема прямой кишки свыше 20%, по данным дефекографии [1].

Всем пациентам проведена БОС-терапия по программе обструктивной дефекации на аппарате Urostim (производитель Laborie, Канада). Курс лечения включал 10 ежедневных сеансов общей продолжительностью 30 мин. В положении пациента лежа на боку, лицом к монитору, в анальный канал устанавливался манометрический датчик, а на переднюю брюшную стенку крепились миографические электроды. Каждый сеанс состоял из повторяющихся циклов натуживания и отдыха, при которых пациента обучали правильной координации движений. А именно: синхронного напряжения мышц передней брюшной стенки (определялось как прирост миографического паттерна) и расслабления мышц тазового дна (определялось как снижение давления в анальном канале). При этом пациент, ориентируясь на монитор, постепенно обучался снижать давление в анальном канале в фазу натуживания. Эффективность лечения оценивалась

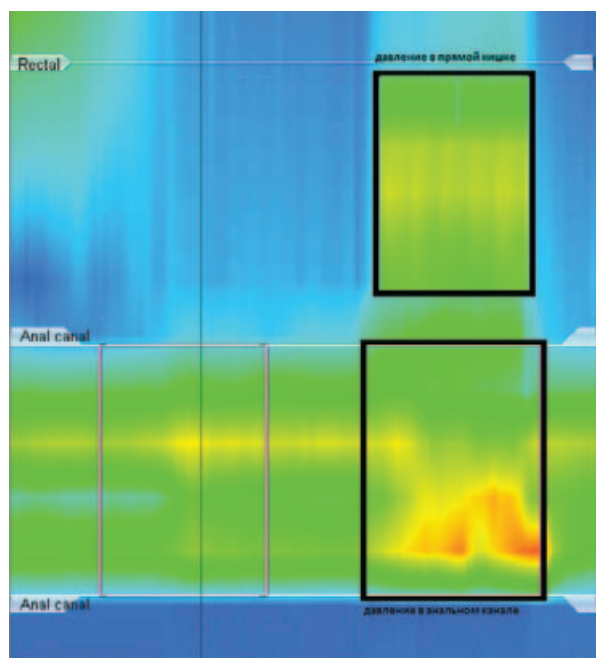


Рисунок 1. Манометрический паттерн I типа (диссинергическая дефекация в виде спазма пуборектальной петли). Больная К., 60 лет. При натуживании в условиях адекватной пропульсии (повышение интравектального давления более 45 мм рт. ст.) происходит увеличение давления в анальном канале по сравнению с давлением в покое

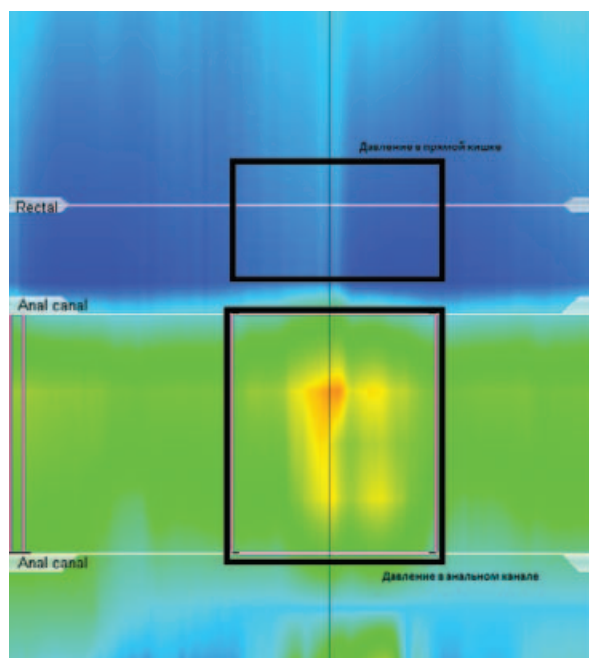


Рисунок 2. Манометрический паттерн II типа (неадекватная пропульсия). Больная Б., 45 лет. При натуживании не зафиксировано адекватного увеличения интравектального давления (давление менее 45 мм рт. ст.), при этом в анальном канале происходит увеличение давления по сравнению с давлением в покое

непосредственно после завершения курса БОС-терапии по результатам повторной аноректальной манометрии высокого разрешения. В данной работе мы проводили опрос по Шкале обструктивной дефекации ГНЦК им. А.Н.Рыжих исключительно до проведения курса БОС-терапии. Связано это было с поставленной задачей оценить только функциональные изменения мышц тазового дна после одного курса БОС-терапии. Кроме того, учитывая, что большинство пациентов готовилось к проведению сеансов с помощью фосфатных микроклизм, объективно оценить результаты проведенного лечения по опроснику, на наш взгляд, не представляется возможным. Статистическая достоверность изменения давления после БОС-терапии оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 90 обследованных пациентов манометрический паттерн I типа выявлен у 63 (70,0 %) больных, II типа – у 11 (12,2%) человек, и III типа – у 16 (17,8%) пациентов.

Среди 63 больных с манометрическим паттерном I типа среднее давление в анальном канале при натуживании увеличивалось по сравнению со средним давлением в покое с $71,05 \pm 27,5$ мм рт. ст.

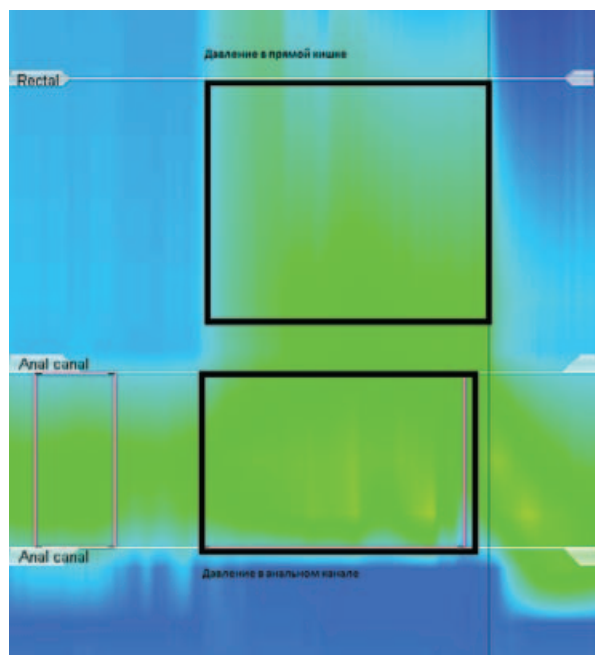


Рисунок 3. Манометрический паттерн III типа (дисинергическая дефекация в виде неадекватной пропульсии). Больная Г., 64 лет. При натуживании в условиях адекватной пропульсии не происходит снижения давления в анальном канале более чем на 20% по сравнению с давлением в покое

до $81,4 \pm 29,4$ мм рт. ст., в среднем, на $16,6 \pm 17,01\%$. (Табл. 1, Рис. 1).

Отрицательная эвакуаторная проба до лечения у данных пациентов выявлена у 39 (61,9%) человек, а у 24 (38,1%) пациентов обнаружено увеличение остаточного объема более 20% по данным дефекографии. Средний балл по шкале обструктивной дефекации составлял $10,9 \pm 3,4$.

После БОС-терапии показатели среднего давления при натуживании практически не отличались от показателей давления в покое ($68,1 \pm 19,6$ мм рт. ст. в покое и $67,3 \pm 22,5$ мм рт. ст. – при натуживании), что являлось положительной динамикой, свидетельствующей об устранении спазма пуборектальной петли. Однако, нормальная функция мышц тазового дна с релаксацией при натуживании более 20%, была отмечена только у 6 (9,5%) из 63 больных данной группы (Табл. 1).

Таблица 1. Показатели давления в анальном канале в покое и при натуживании у пациентов с I типом манометрического паттерна до и после лечения

HRAM	До лечения	После лечения
Покой	$71,05 \pm 27,5$	$68,1 \pm 19,6$
Натуживание	$81,4 \pm 29,4$	$67,3 \pm 22,5$
PR (%)	$-16,6 \pm 17,01$	$1,5 \pm 10,2$

Процент релаксации статически значимо отличался от данного показателя до лечения ($p < 0,05$) и составлял $1,5 \pm 10,2$ по сравнению с исходным значением – $16,6 \pm 17,01$.

У 11 (12,2%) пациентов с манометрическим паттерном II типа признаков адекватной пропульсии, по данным аноректальной манометрии, зарегистрировано не было. Интравектальное давление возрастало, в среднем, до 24 мм рт. ст. При этом в данной группе пациентов среднее давление в анальном канале при натуживании практически не изменялось по сравнению со средним давлением в покое: $67,3 \pm 24,4$ мм рт. ст. в покое и $69,9 \pm 21,6$ мм рт. ст. при натуживании. Процент расслабления составил $3,5 \pm 16,1$ (Рис. 2).

Отрицательная эвакуаторная проба отмечена в 8 (72,7%) наблюдениях, увеличение остаточного объема более 20% – у 3 (27,3%). Средний балл по Шкале запоров ГНЦК составлял $12,3 \pm 3,1$.

После курса БОС-терапии показатели среднего давления при натуживании снижались по сравнению с показателями давления в покое ($88,5 \pm 7,8$ мм рт. ст. в покое и $77,5 \pm 20,5$ – при натуживании), что являлось положительной динамикой, проявляющейся в улучшении процента релаксации мышц тазового дна (Табл. 2). К сожалению, по данным HRAM, отсутствовала динамика в увеличении интравектального давления после лечения: оно оставалось на том же уровне, что и до

лечения. Также следует обратить внимание, что нормальной функции мышц тазового дна с релаксацией при натуживании более 20% отмечено не было ни у одного пациента (Табл. 2).

Таблица 2. Показатели давления в анальном канале в покое и при натуживании у пациентов со II манометрического паттерна до и после лечения

НРАМ	До лечения	После лечения
Покой	67,3±24,4	88,5±17,8
Натуживание	69,9±21,6	77,5±20,5
PR (%)	-3,5±16,1	13,5±14,9

Процент релаксации статически значимо отличался от данного показателя до лечения ($p < 0,05$) и составлял 13,5±14,9% по сравнению с исходным значением - 3,5±16,1%.

У 16 (17,8%) пациентов с III типом манометрического паттерна в условиях адекватной пропульсии достаточного снижения давления в анальном канале более 20% при попытке дефекации не зарегистрировано (Рис. 3).

Отрицательная эвакуаторная проба имела у 4 (25,0%) пациентов, увеличение остаточного объема более 20% - у 12 (75,0%) человек. Средний балл по шкале запоров ГНЦК составлял 8,6±4,5.

После БОС-терапии показатели среднего давления при натуживании практически не отличались от показателей давления в покое (77,5±29,6 мм рт. ст. в покое и 75,1±17,9 - при натуживании), что отражало отсутствие положительной динамики (Табл. 3). Нормальная функция мышц тазового дна с релаксацией при натуживании более 20% после лечения также не была отмечена ни у одного пациента (Табл. 3).

Таблица 3. Показатели давления в анальном канале в покое и при натуживании у пациентов с III типом манометрического паттерна до и после лечения

НРАМ	До лечения	После лечения
Покой	64,2±20,4	77,5±29,6
Натуживание	60,8±18,03	75,1±17,9
PR (%)	2,5±4,6	1,9±3,7

Процент релаксации статически достоверно не отличался от данного показателя до лечения ($p > 0,05$) и составлял 1,9±3,7%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных пациентов наиболее часто встречалась ДД в виде спазма пуборектальной петли при натуживании (манометрический паттерн I типа) в 70,0% случаев. Обращает на себя внимание, что, по данным функционального

исследования, наиболее эффективна БОС-терапия именно в данной группе пациентов с парадоксальным сокращением пуборектальной петли. Однако, только у 6 (9,5%) из 63 этих больных был не просто устранен спазм пуборектальной петли, но и достигнута адекватная релаксация мышц тазового дна более 20% при натуживании, у остальных же пациентов показатели давления стали соответствовать III типу манометрического паттерна. Насколько вероятно улучшить функциональное состояние мышц тазового дна у пациентов со спазмом пуборектальной петли при увеличении количества процедур БОС-терапии остается пока предметом для дальнейших исследований. Необходимо подчеркнуть, что в нашей работе у 62 (68,9%) из 90 пациентов, помимо функциональных причин СОД, имелась сопутствующая органическая патология, такая как ректоцеле и внутренняя ректальная инвагинация, которые также могли приводить к нарушению опорожнения. Интересным представляется оценить эффективность БОС-терапии у пациентов с исключительно функциональными причинами нарушения дефекации, а также закономерности, касающиеся интенсивности запоров по Шкале ГНЦК. Наибольший средний балл был у больных с неадекватной пропульсией (12,3±3,1), тогда как наименьший - у пациентов с ДД, которой соответствует манометрический паттерн III типа - 8,6±4,5. На наш взгляд, необходимо дальнейшее исследование с бальной оценкой функции опорожнения и качества жизни пациентов до и после проведения нескольких курсов БОС-терапии.

Таким образом, по данным функциональных исследований, метод биологической обратной связи может быть применен для лечения пациентов с синдромом обструктивной дефекации при наличии диссинергии мышц тазового дна в виде спазма пуборектальной петли. При этом БОС-терапия неэффективна у пациентов с III типом диссинергического паттерна и у больных с неадекватной пропульсией.

ЛИТЕРАТУРА

- Орлова Л.П., Зароднюк И.В., Кузьминов А.М. и соавт. Особенности лучевой диагностики ректоцеле. Медицинская визуализация. - 2006. - №1. - с. 98-102.
- Шельгин Ю.А., Бирюков О.М., Титов А.Ю. и соавт. Существуют ли предикторы результатов хирургического лечения ректоцеле? Колопроктология. - 2015. - 1 (51). - с. 64-69.
- Rao S.S. Biofeedback therapy for constipation in adults. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterology. - 2011; 25:159-166.

4. Appendix A. Rome III Diagnostic Criteria for FGIDs 893.
5. Bartolo D., Roe A. Obstructed defaecation. *Br. J. Hosp. Me.* – 1986;35:228-236.
6. Bharucha A.E., Wald A., Enck P. et al. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology.* – 2006; 130:1510-1518.
7. Bharucha A.E., Pemberton J.H., Locke G.R., 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology.* – 2013; 144 (1): 218-238.
8. Bleijenberg G., Kuijpers H.C. Treatment of spastic pelvic floor syndrome with biofeedback. *Dis. Colon Rectum.* – 1987; 36: 108-111.
9. Bove A., Pucciani F., Bellini M. et al. Consensus statement AIGO/SICCR: diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part I: diagnosis). *World J. Gastroenterol.* – 2012 Apr; 14;18 (14):1555-64.
10. Carrington E.V., Brokjaer A., Craven H. et al. Traditional measures of normal anal sphincter function using high-resolution anorectal manometry (HRAM) in 115 healthy volunteers. *Neurogastroenterol. Motil.* – 2014 May; 26 (5): 625-35.
11. Chiarioni G., Whitehead W.E., Pezza V. et al. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology.* – 2006; 130: 657-664.
12. Conklin J., Pimentel M., Soffer E. *Color Atlas of High Resolution Manometry.* Springer: Los-Angeles, 2011. – 104 p.
13. DiCara L.V., Miller N.E. Instrumental learning of systolic blood pressure responses by curarized rats: Dissociation of cardiac and vascular changes. *Psychosomatic Medicine.* – 1968; 30: 489-494.
14. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III. *Gastroenterology* – 2006, Apr; 130 (5): 1377-1390.
15. Ellis C.N., Essani R. Treatment of obstructed defecation. *Clin. Colon Rectal Surg.* – 2012. 25 (1): 24-33.
16. Enck P., Van der Voort I.R., Klosterhalfen S. Biofeedback therapy in fecal incontinence and constipation. *Neurogastroenterol. Motil.* – 2009; 21: 1133-1141.
17. Enck P. Biofeedback training in disordered defecation: a critical review. *Dig. Dis. Sci.* – 1993; 38: 1953-1960.
18. Gallagher P., O'Mahony D. Constipation in old age. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2009; 23 (6): 875-887.
19. Higgins P.D., Johanson J.F. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* – 2004; 99: 750-759.
20. <http://www.aapb.org/>
21. Kamiya J. Conscious control of brain wave. *Psychol. Today.* – 1968; 1:56-60.
22. Kinnunen O. Study of constipation in a geriatric hospital, day hospital, old people's home and at home: *Aging (Milano).* – 1991; 3: 161-170.
23. Kuijpers H.C., Bleijenberg G. The spastic pelvic floor syndrome. A cause of constipation. *Dis. Colon Rectum.* – 1985; 28 (9): 669-72.
24. Preston D.M., Lennard-Jones J.E. Anismus in chronic constipation. *Dig. Dis. Sci.* – 1985; 30 (5): 413-418.
25. Pucciani F., Altomare D.F., Dodi G. et al. Obstructed defaecation: what is the role of rehabilitation? *Colorectal Dis.* – 2011; 14: 474-479.
26. Rao S.S. Dyssynergic Defecation: Questions and Answers About a Common Cause of Chronic Constipation. IFFGD Publication #237 (2009-2012).
27. Rao S.S., Seaton K., Miller M. et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007; 5: 331-338.
28. Rao S.S., Welcher K.D., Leistikow J.S. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am. J. Gastroenterol.* – 1998; 93: 1042-1050.
29. Rao S.S., Welcher K.D., Pelsang R.E. Effects of biofeedback therapy on anorectal function in obstructive defecation. *Dig. Dis. Sci.* – 1997; 42: 2197-2205.
30. Rosen A. Obstructed Defecation Syndrome: Diagnosis and Therapeutic Options, with Special Focus on the STARR Procedure. *Isr. Med. Assoc. J.* – 2010 Feb; 12 (2): 104-106.
31. Schwandner O., Stuto A., Jayne D. et al. Decision-making algorithm for the STARR procedure in obstructed defecation syndrome: position statement of the group of STARR Pioneers. *Surg. Innov.* – 2008; 15: 105-109.
32. Serman M.B., White L., Tursky B. EEG biofeedback in the treatment of epilepsy: An overview circa 1980. In: *Clinical Biofeedback: Efficacy and Mechanism* – 1982, p. 330-331.
33. Turnbull G.K., Ritvo P.G. Anal sphincter biofeedback relaxation treatment for women with intractable constipation symptoms. *Dis. Colon Rectum.* – 1992; 35: 530-536.
34. Wald A., Caruana B. J., Freimanis M. G. et al. Contributions of evacuation proctography and anorectal manometry to evaluation of adults with constipation and defecatory difficulty. *Dig. Dis. Sci.* – 1990. 35 (4): 481-487.
35. Weber J., Ducrotte P., Touchais J.Y. et al. Biofeedback training for constipation in adults and children. *Dis. Colon Rectum.* – 1987; 30: 844-846.
36. Zhang B., Ding J.H., Yin S.H. et al. Stapled transanal rectal resection for obstructed defecation syndrome associated with rectocele and rectal intussusception. *World J. Gastroenterol.* – 2010 May 28; 16 (20): 2542-2548.

СПОСОБЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НЕПРЕРЫВНОСТИ КИШЕЧНИКА

Гиберт Б.К., Матвеев И.А., Хасия Д.Т., Матвеев А.И., Калиниченко А.П.

ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России, г. Тюмень
(ректор – член-корр. РАН, д.м.н., профессор И.В.Медведева)

У 197 пациентов после экстренных обструктивных резекций толстой кишки выполнено восстановление непрерывности кишечника.

В 2000-2014 гг. операции из срединной лапаротомии составили 46,19%, из парастомального доступа – 39,08% и лапароскопически-ассистированным методом – у 14,72%. В 2013-14 гг. срединный доступ потребовался у 16,66% больных, парастомальный – у 14,63% и лапароскопически-ассистированный – у 69,04% пациентов.

Выбор способа восстановления непрерывности толстой кишки у больных после экстренных обструктивных резекций представляет собой развивающийся эволюционный процесс, о чем свидетельствует тенденция к переходу от традиционного открытого доступа к малоинвазивным вмешательствам.

[Ключевые слова: операция Гартмана, реконструктивно-восстановительные операции]

METHODS OF RECONSTRUCTION OF THE INTESTINE CONTINUITY

Gibert B.K., Matveev I.A., Hasia D.T., Matveev A.I., Kalinichenko A.P.

Tyumen regional hospital №1, Tyumen, Russia

One hundred seven patients had reconstructive surgery after previous Hartmann procedure performed at emergency presentation. Between 2000-2014 there were 46.19% operation performed from of midline laparotomy, 39.08% from local access, and 14.72% using laparoscopy assisted method. Between 2013-14 open approach was used in 16.66% of cases, in 14.63% form local access and 69.04% of the patients were operated using laparoscopy assisted method.

LAS operations - at.

The choice of restoring the intestinal continuity after Hartmann procedure is under development, as the trend towards mini-invasive surgery exists.

[Key words: colostomy, methods of recovery operations]

**Адрес для переписки: Матвеев Иван Анатольевич, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1»,
ул.Котовского, д. 55, Тюмень, 625000, тел. 8-9222-688-042, e-mail: matveevia@mail.ru**

После обструктивных резекций восстановление непрерывности кишки выполняется из срединной, парастомальной лапаротомии и лапароскопически-ассистированным способом (ЛАС способ) [2-4,6].

За последние 2 десятилетия структура способов восстановления претерпела значительные изменения – снижается количество операций из срединного доступа и возрастает число вмешательств, выполненных парастомальным и ЛАС способами [1-3,5]. Основная причина увеличения числа вмешательств из парастомальной лапаротомии и ЛАС способом является их малотравматичность [2,4,5]. Но на выбор модификации операции влияют и другие клинические и анатомические ситуации, сложившиеся у стомированных пациентов.

В связи с чем, нами поставлена задача изучить с учетом клинко-анатомических условий, сформировавшихся у пациентов после экстренных обструктивных резекций, особенности выбора способа восстановления непрерывности кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В 2000-2014 гг. в ГБУЗ ТО «ОКБ №1» проведено восстановление непрерывности кишечника после экстренных обструктивных резекций у 197 пациентов. Срединным доступом оперирован 91 (46,19%) пациент. До 2002 года все восстановительные операции выполнены из срединной лапаротомии, за весь исследуемый период его доля составила – 46,19%, а в 2013-14 гг. из срединной лапаротомии выполнено 7 (16,66%) вмешательств (Рис. 1).

Восстановительные операции у 77 (39,08%) пациентов выполнены из парастомального доступа (Рис. 2). До 2001 г. парастомальная лапаротомия не применялась, в 2009-2012 гг. этим доступом оперировано 33 (57,89%) больных, в 2013-14 гг. количество уменьшилось до 6 (14,63%) в связи с внедрением ЛАС способа.

ЛАС способом восстановление непрерывности выполнено 29 (14,72%) пациентам, кроме того у шести, из-за выраженного спаечного процесса, травмы петель кишечника, выполнена конверсия.

Этот способ относится к вмешательствам с комбинацией лапароскопического и открытого метода оперирования: 1 этап – пункция брюшной полости и введение инструментов осуществлялась в правой половине брюшной стенки, при расположении колостомы в левой половине, 2 этап – лапароскопическое выделение из спаек проксимального и дистального отделов толстой кишки и 3 этап – ликвидация колостомы и формирование соустья с использованием стомальной раны или непосредственно в этой ране. В структуре восстановительных операций в 2013-14 гг. восстановление ЛАС способом выполнено у 29 (69,04%) больных. Открытые вмешательства были у 13 пациентов, в т. ч. у 6 (46,15%), они были вследствие конверсии ЛАС операции (Рис. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика изменения способов реконструктивно-восстановительных операций обусловлена изменением показаний применения различных модификации при проведении восстановительных операций. С внедрением новых для клиники модификаций операции – парастомальной лапаротомии и ЛАС вмешательства, менялись и показания к выбору способа восстановления. К настоящему времени в клинике сложилась система выбора способа восстановления непрерывности толстой кишки. Она основана на анализе и изучении анатомических и клинических изменений после экстренной обструктивной резекции. При планировании операции учитываются следующие факторы: локализация анастомозируемых объектов в брюшной полости и их мобильность, размеры

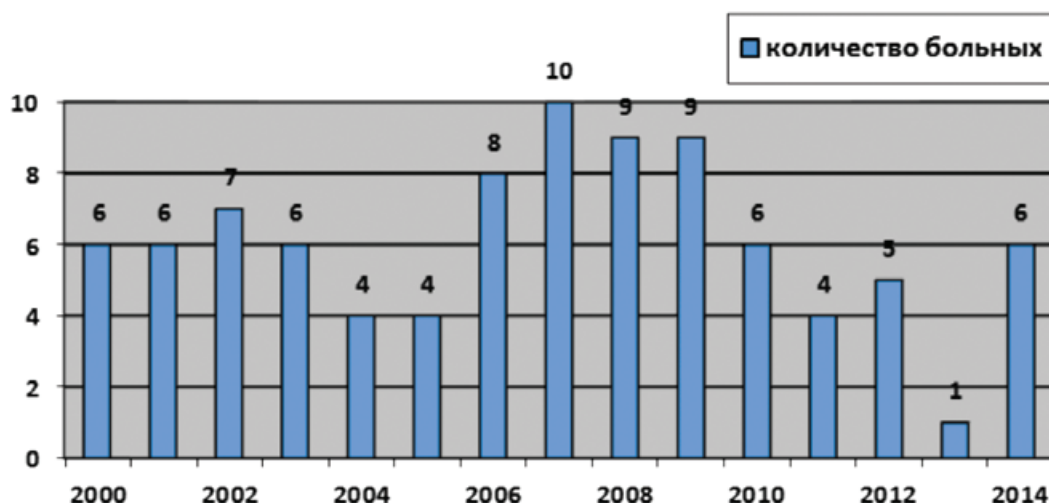


Рисунок 1. Восстановительные операции из срединной лапаротомии, выполненные в 2000-2014 гг.

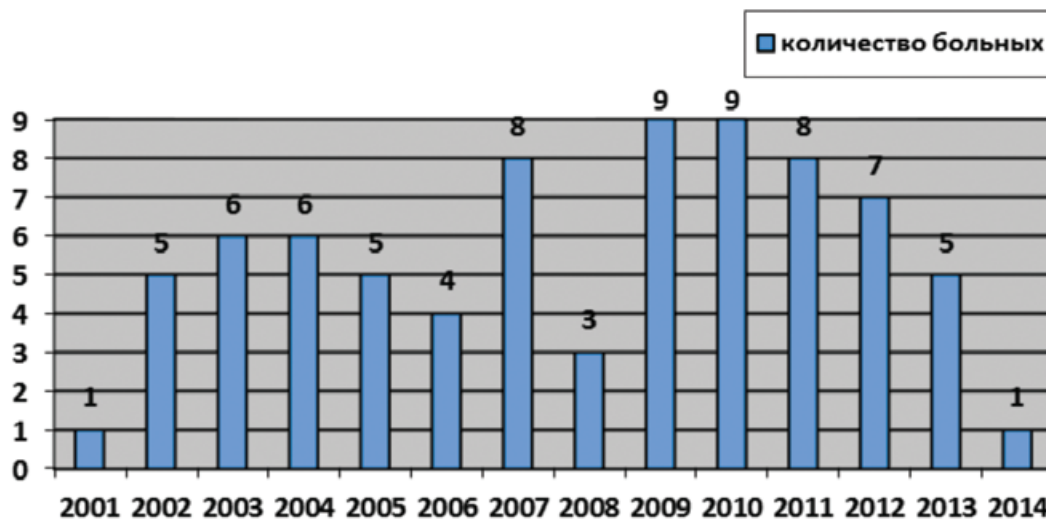


Рисунок 2. Восстановительные операции, выполненные в 2000-2014 гг. из парастомальной лапаротомии

культы заглушенной кишки, наличие сопутствующих заболеваний органов брюшной полости, необходимость проведения ревизии брюшной полости, колопластики, возможность конверсии доступа при ЛАС способе оперирования.

Для оценки возможности применения способов восстановления непрерывности кишки, в зависимости от рассматриваемых признаков, разработана шкала: доступ при данном признаке не используется – 0 баллов; применяется при определенных условиях, ограниченно – 1 балл; используется, является основным по данному признаку – 2 балла.

Локализация объектов анастомозирования и величина диастаза между культей заглушенной кишки и стомой

Этот признак в выборе способа восстановления анализировался у всех пациентов. Местный и ЛАС способ применялись при локализации объектов анастомозирования в одной анатомической области. Локализация культы заглушенной кишки в парастомальной области была у 74 (37,56%) человек. Диастаз между ними был, в среднем, $5,5 \pm 3,72$ см. Применение срединного доступа при данной анатомической локализации объектов анастомозирования возможно, и ранее он использовался, но из-за его травматичности и появления малоинвазивных способов восстановления непрерывности кишечника и, прежде всего, парастомального доступа, он в настоящее время при данной локализации стомы и культы заглушенной кишки не применяется.

У 93 (47,20%) – культя располагалась в соседних

областях. Размер диастаза между объектами анастомозирования был $14,30 \pm 2,21$ см. У 30 пациентов объекты анастомозирования располагались в разделенных между собой областях брюшной полости, расстояние между ними было $21,06 \pm 5,07$ см. Для сопоставления имеет важное значение их мобильность, которая определяется местом формирования культы и стомы. На неподвижных отделах толстой кишки стома была сформирована у 41 (33,33%) больного, чаще всего на нисходящей и проксимальной трети сигмовидной кишки – 39 пациентов. У 86 (69,91%) – культя была сформирована на немобильных отделах толстой кишки: прямой кишке – 56 человек, в дистальной трети сигмовидной кишки, на маломобильных изгибах поперечно-ободочной кишки, нисходящем отделе толстого кишечника – 30 пациентов.

При локализации стомы и культы заглушенной кишки в разделенных между собой областях брюшной полости для их сопоставления планировалась срединная лапаротомия.

Таким образом, из срединной лапаротомии ликвидация диастаза может быть выполнена при любой локализации анастомозируемых объектов, оценка ее по этому признаку – 2 балла. Ограничения малоинвазивных способов восстановления в выборе доступа по этому признаку отражено в их оценке значимости – по 1 баллу.

Срединная лапаротомия выполнялась у больных с локализацией культы прямой кишки в малом тазу, при длине менее 16 см (классификация Васильева С.В., 1984). Больных с короткой культей было 11 человек. Данный доступ обеспечивал

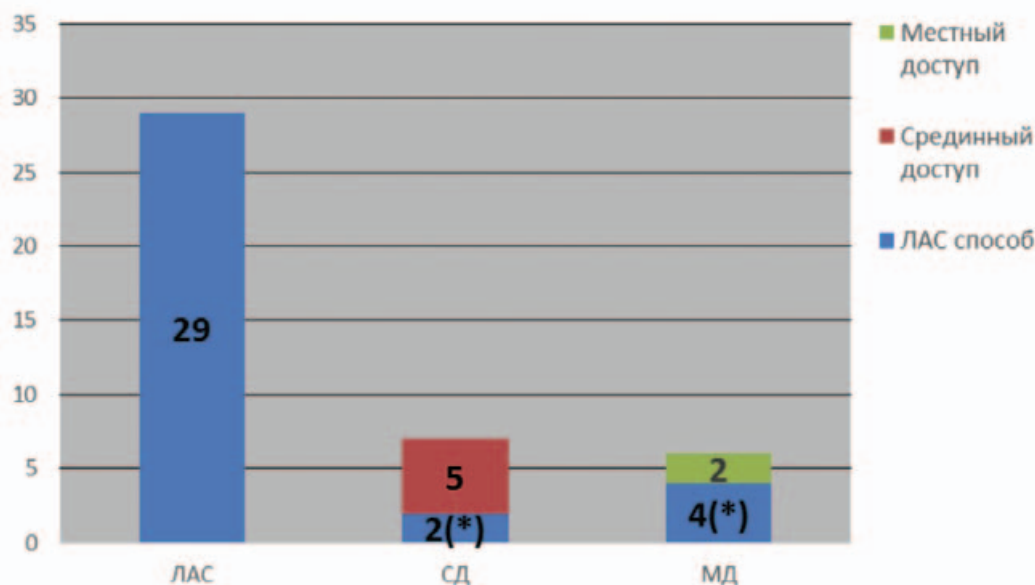


Рисунок 3. Способы восстановления непрерывности толстой кишки в 2013-14 гг.

* – конверсия ЛАС способа

лучшие условия выделения культи и наложения анастомоза. Малоинвазивные способы восстановления при таких размерах культи не применялись. Аналогичные показания выбора операции по этому признаку существует и в других клиниках [2,4].

Выполнение колопластики

Колопластика различной сложности из срединного доступа выполнена 23 больным. При необходимости мобилизации и перемещения толстой кишки доступ обеспечивал обзор не только анастомозируемых объектов, но и мобилизуемых отделов толстой кишки – 2 балла. Из парастомальной (параректальной) лапаротомии у 7 пациентов выполнены наиболее простые виды колопластики – мобилизация нисходящей и левого изгиба поперечно-ободочной кишки (1 балл). ЛАС способ для проведения колопластики не применялся. Нуждались в проведении колопластики 2 пациента, которым выполнена конверсия из-за травматичности адгезиолитиса. В тоже время, по литературным данным, одно из преимуществ ЛАС способа перед открытыми операциями заключается в возможности проведения колопластики эндоскопическим, менее травматичным способом, что в значительной степени снижает инвазивность вмешательства [4,8]. Оценка значимости ЛАС способа оперирования для выполнения колопластики нами оценена в 1 балл.

Проведение сочетанных операций

При выявлении сопутствующей патологии возникает третий объект операции – патологический очаг или пораженный орган, которые должны находиться в зоне доступности примененной модификации. Срединный доступ обеспечивает обзор сопутствующей патологии в любой области брюшной полости – 2 балла. Сочетанные операции из срединного доступа выполнены у 52 (57,14%) больных. Операции по поводу онкопатологии, срединных грыж, резекции петель кишечника, матки, сальника выполнялись из срединного доступа. При одиночных метастазах 10 больным выполнены сочетанные радикальные вмешательства – резекция печени, резекция кишки, сальника, у одной пациентки операция была паллиативной, ей наложен обходной анастомоз.

Из парастомальной лапаротомии были оперированы – парастомальные грыжи, парастомальные и прикультевые абсцессы брюшной полости, свищи культи заглушенной кишки, кисты левого яичника. Симультанные операции выполнены у 25 (32,46%) пациентов. Оценка этого признака – 1 балл.

Устранение сочетанной патологии при ЛАС вмешательствах возможно в любой области живота, но из-за технических сложностей лапароскопических

операций, распространенности спаечного процесса конгломератного характера, симульнтанные вмешательства только у 3 из 9 операции выполнены лапароскопическим способом: у двух пациентов резецирована осложненная культя прямой кишки и у одной – слепой постстомальный сегмент порочно сформированной стомы. Невысокий уровень эндоскопических симульнтанных операций обусловлен сложностью проведения самой эндоскопической восстановительной операции, она, по данным опроса 35 ведущих эндоскопических хирургов США, относится к наиболее сложным лапароскопическим операциям [7]. Сочетанные вмешательства утяжеляют восстановительную операцию и, в большей части, они выполнялись вынужденно и по абсолютным показаниям. Значимость ЛАС способа в устранении сочетанной патологии 1 балл. Симульнтанные вмешательства, выполненные нами из срединной лапаротомии, – резекция печени с метастазами, резекция кишки с продолженным ростом опухоли, резекция желудка с гастро-энтероанастомозом, кисты поджелудочной железы – лапароскопическим способом на практике выполняются редко и требуют специального оснащения и опыта проведения.

Ревизия брюшной полости

На современном этапе оснащения диагностической аппаратурой эта необходимость возникает реже и зависит от качества предоперационного обследования больного [1].

Срединная лапаротомия позволяла осмотреть всю брюшную полость, она выполнена при подозрении на осложненную спаечную болезнь – рецидивирующую тонкокишечную непроходимость у 5 пациентов. Ревизия брюшной полости при парастомальном доступе ограничена областью локальной лапаротомии и с этой целью не планировалась – 0 баллов. При ЛАС способе возможности ревизии брюшной полости из-за спаечного процесса значительно уступают по информативности срединной лапаротомии и оценка его по этому признаку, как и срединной лапаротомии, по 2 балла.

Конверсия доступа

Возможности модификации вмешательств при необходимости конверсии ЛАС способа оперирования нами применены у 6 пациентов. Переход на срединную лапаротомию выполнен у 2 (6,89%) больных и на парастомальную – у 4 (13,79%) пациентов из-за выраженности спаечных сращений и невозможности их рассечения эндоскопическим методом. Условие перехода на парастомальную лапаротомию – возможность сопоставления анастомозируемых объектов из этого доступа. Перехода

Таблица №1. Оценка способа восстановления непрерывности кишечника при различных клинико-анатомических условиях

Условия выбора	Модификация операции		
	СД	МД	ЛАС
Короткая культя	2	0	0
Размер диастаза	2	1	1
Колопластика	2	1	1
Ревизия брюшной полости	2	0	2
Конверсия	2	1	0
Сочетанная патология	2	1	1
Итого	12	4	5

от парастомальной лапаротомии к срединной в нашем исследовании не было. Недостатком ЛАС способа оперирования является ограничения в возможностях проведения адгезиолизиса и исправления допущенных дефектов, в связи с чем его оценка по этому признаку – 0 баллов, парастомальная лапаротомия – 1 балл и срединная – 2 балла. По литературным данным, уровень конверсии ЛАС способа оперирования на традиционную лапаротомию остается высокой и достигает 22,22% [9].

Таким образом, изучение значения модификации операции при проведении восстановительных вмешательств у больных с концевыми колостомами показала универсальность срединного доступа, суммарная оценка его по изученным признакам выбора доступа максимальная – 12 баллов.

Парастомальная лапаротомия, являясь местным доступом, применялась при локализации объектов анастомозирования в одной или соседних областях брюшной полости, имела ограниченные возможности устранения сочетанной патологии и проведения колопластики. Значимость парастомального доступа по исследуемым признакам была 4 балла. Для ЛАС способа восстановления присущи преимущества парастомального доступа: локальный характер раны брюшной стенки, образовавшейся после иссечения стомы, у значительной части больных аналогичные условия наложения анастомоза. В тоже время ЛАС способ позволяет эндоскопически ревизировать брюшную полость, выполнить симультанные вмешательства и, по литературным данным, обладает лучшими возможностями выполнения колопластики [7,8]. Оценка значимости доступа по оцениваемым признакам – 5 баллов. (Табл. 1). Потенциальные возможности этой модификации восстановления непрерывности кишки в клинике на данном этапе полностью не реализованы из-за трудности лапароскопического адгезиолизиса, сложности и недостаточности опыта проведения вмешательства, что обусловлено, прежде всего, небольшим количеством выполненных операций. Опыт проведения восстановительных операций в клинике у больных с концевыми стомами

из срединного доступа приобретался десятилетиями, парастомальной лапаротомии – десятилетием, ЛАС способом – 2 года.

ВЫВОДЫ

1. Выбор способа восстановления непрерывности толстой кишки у больных после экстренных обструктивных резекций представляет собой эволюционный, не законченный процесс, о чем свидетельствует динамика проведения восстановительных операций различными модификациями – в 2000-2014 гг. операции из срединной лапаротомии составили 46,19%, из парастомального доступа – 39,08%, и ЛАС способом – 14,72%. В 2013-14 гг. срединные доступы были применены у 16,66%, парастомальные – 14,63% и ЛАС операции – 69,04% пациентов.
2. Срединная лапаротомия – это «универсальный» доступ, из которого выполняются любые восстановительные вмешательства. Вследствие травматичности, частота его применения уменьшилась из-за конкретных показаний применения – выполнение конверсии, сложных видов колопластик, сочетанных вмешательств, при короткой культя прямой кишки, необходимости ревизии брюшной полости.
3. Парастомальный доступ применялся при определенных условиях локализации объектов анастомозирования, для устранения сочетанной патологии, находящейся в зоне доступности, выполнении несложных видов колопластики, при конверсии ЛАС способа. Частота его применения в 2009-11 гг. до внедрения ЛАС способа достигала 57,7%.
4. ЛАС способ оперирования обладает свойствами как парастомального так и срединного доступа – формирование соустья с использованием стомальной раны и возможность эндоскопических манипуляций во всех отделах брюшной полости. Потенциальные возможности этой модификации восстановления непрерывности кишки в клинике на данном этапе полностью не реализованы из-за недостаточности опыта ее проведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ачкасов С.И., Москалев А.И. Хирургическая реабилитация онкологических больных с одностольными колостомами. Приложение. Материалы 8 Всероссийского съезда онкологов. С-Петербург. Вопросы онкологии. – 2013. – №3. – с. 541-542.
2. Введенский В.С. Оптимизация реконструктивно-восстановительных операций на ободочной кишке. Дисс. ... канд. мед. наук, Рязань, 2011. – с. 140.
3. Клиническая оперативная колопроктология: Руководство для врачей. Под редакцией Федорова В.Д., Воробьева Г.И., Ривкина В. Л. – М.: ГНЦ проктологии, 1994. – 432 с.
4. Ринчинов М.Б. Лапароскопически-ассистированные реконструктивно-восстановительные вмешательства у больных с одностольными колостомами. Дисс. ... канд мед наук. Москва, 2010. – с. 142.
5. Arkenbosch J., Miyagaki H., Shantha Kumara H.M. et al. Efficacy of laparoscopic-assisted approach for reversal of Hartmann's procedure: results from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) database. Surg. Endosc. – 2014 Nov 1.
6. Aydin C., Olmez A., Isik S. et al. Reversal of the Hartmann procedure through only a stomal orifice. Am. Surg. – 2011. – Jun;77 (6):694-6.
7. Jamali F.R., Soweid A.M., Dimassi H. et al. Evaluating the degree of difficulty of laparoscopic colorectal surgery. Arch. Surg. – 2008. Aug;143 (8):762-7.
8. Slawik S., Dixon A.R. Laparoscopic reversal of Hartmann's rectosigmoidectomy. Colorectal Dis. – 2008. – Jan; 10 (1). – p. 81-83.
9. Toro A., Ardiri A., Mannino M. et al. Laparoscopic Reversal of Hartmann's procedure: State of the Art 20 Years after the First Reported Case. Gastroenterol. Res. Pract. – 2014; 2014: 530140.

ИШЕМИЧЕСКИЙ КОЛИТ (клиническое наблюдение)

Ачкасов С.И., Назаров И.В., Майновская О.А.,
Семёнова И.И., Орлова Л.П., Скридловский С.Н.

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

Ишемический колит (ИК) возникает из-за острого или хронического нарушения кровотока в кишечной стенке. Группу риска ИК составляют пожилые люди с распространённым атеросклеротическим поражением сосудов, а также лица, перенесшие оперативные вмешательства на магистральных сосудах. Клинические проявления варьируют от незначительной примеси крови в стуле до инфаркта кишечной стенки с развитием перфорации и перитонита. Отсутствие патогномичных симптомов осложняет раннюю диагностику ИК, а недостаток литературных данных приводит к противоречиям в вопросах лечебной тактики. В этой статье мы описали клинические примеры двух пациентов, находившихся на лечении в ГНЦК. Эти наблюдения относительно редки, вместе с тем, представляют значительный интерес, особенно в свете существующих дискуссий о природе ИК и подходах к его лечению.

[Ключевые слова: ишемический колит]

ISCHEMICCOLITIS (case report)

Achkasov S.I., Nazarov I.V., Mainovskaya O.A., Semenova I.I., Orlova L.P., Skridlevskiy S.N.
State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

Ischemic bowel disease results from an acute or chronic decline of the blood supply to the bowel and may have various clinical presentations, such as intestinal angina, ischemic colitis (IC) or intestinal infarction. Elderly patients with systemic atherosclerosis who are symptomatic for the disease, congestive heart failure and recent aortic or cardiopulmonary bypass surgery are particularly at risk. The clinical evolution and outcome of this disease are difficult to predict because of its polymorphic aspects and the general lack of statistical data. In this paper, we present two cases of patients who were monitored in our clinic. For these patients, we encountered with pivotal changes in the clinical pattern. These evolutions is particularly rare in common clinical practice, and cases are exemplary because it raises discussions about the nature of the condition and therapeutic decisions that should be made at every stage of the disease.

[Key words: ischemic colitis]

**Адрес для переписки: Назаров Илья Владимирович, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423, e-mail: proctolog.nazarov@gmail.com**

Ишемический колит (ИК) известен с 1963 г., когда Voley впервые обнаружил воспалительные изменения в толстой кишке, развивающиеся в результате неадекватного кровотока в кишечной стенке [2]. Частота возникновения ИК может достигать 44-х случаев на 100 000 населения в год [4], преимущественно у пожилых пациентов с распространённым атеросклеротическим поражением сосудов и сердечной недостаточностью, однако истинная заболеваемость неизвестна из-за сложности в диагностике. Летальность от этого заболевания колеблется, по разным данным, от 4 до 12% [6,8]. Значимым фактором риска развития ишемии кишечной стенки является перенесённое оперативное вмешательство на аорте и сердце. Кроме того, к ухудшению кровотока в кишечной стенке могут привести различные состояния, сопровождающиеся системной гипотонией со снижением сердечного выброса, а также длительный приём вазоактивных препаратов и гемодиализ. Гораздо реже ИК встречается в молодом возрасте. Группу риска по возникновению ишемии составляют лица, страдающие системными заболеваниями соедини-

тельной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, гигантоклеточный артериит). Есть сведения о том, что курение, запоры, приём оральных контрацептивов и бег на длинные дистанции могут повысить риск возникновения ИК у молодых пациентов [5]. Степень тяжести патологических изменений зависит от локализации и распространённости поражения, остроты начала заболевания. Чаще всего ИК поражает левые отделы ободочной кишки (80%), реже встречается в поперечной ободочной и правых отделах ободочной кишки (10-20%), крайне редко ишемические изменения локализуются в прямой кишке (менее 3%) [3].

Важной особенностью ИК является то, что в подавляющем большинстве случаев не удаётся выявить какой-либо определённой причины, приводящей к развитию ишемии в толстой кишке.

Клиническая картина ИК весьма неспецифична. Наиболее распространёнными проявлениями являются абдоминальный болевой синдром, сочетающийся с гематохезией. Боль, как правило, появляется внезапно и не имеет чёткой локали-

зации, её интенсивность может варьировать от минимальной до значительно выраженной. У большинства пациентов развивается клиническая симптоматика нарушения кишечной проходимости и системной воспалительной реакции [7].

В диагностике ИК могут быть использованы различные методы визуализации: колоноскопия, компьютерная томография, ангиография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Однако ни один из перечисленных диагностических методов не может с высокой степенью точности установить ишемический характер поражения кишки.

ИК может протекать под «маской» целого ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта: дивертикулярной болезни ободочной кишки, острой кишечной непроходимости, острой формы язвенного колита, псевдомембранозного колита и болезни Крона. Отсутствие патогномичных признаков, чётких дифференциально-диагностических критериев ИК зачастую становятся причиной запоздалого выявления этого заболевания, выбора неверной лечебной тактики и, как следствие, – ухудшения результатов лечения. Проблему поздней диагностики и неадекватного лечения отчасти можно объяснить отсутствием, на наш взгляд, должного внимания, уделяемого данной патологии. Это побудило нас поделиться собственным опытом лечения больных с ИК.

В 2014 году на лечении в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России находилось двое больных – мужчин 56-ти и 40 лет, с тяжелой формой ишемического колита.

Пациент Ц., 40 лет, был госпитализирован в ГНЦК в июне 2014 года, с жалобами на частый жидкий

стул до 5 раз в сутки, ложные позывы к дефекации до 15 раз в сутки с выделением слизи, боль в левой подвздошной области живота.

Из анамнеза известно, что в апреле 2009 г. больной перенёс левостороннюю гемиколэктомию с формированием трансверзо-сигмоидного анастомоза по поводу рака левого изгиба ободочной кишки Т3N0Mo. В феврале 2010 г. были выявлены метастазы в IV и VII сегментах печени до 2-х см в диаметре, из-за чего ему выполнена атипичная резекция поражённых сегментов печени. В последующем, было проведено 6 курсов адьювантной химиотерапии в режиме XELOX. В июне 2013 года оперирован по поводу острой спаечной кишечной непроходимости. В апреле 2014 года, на фоне относительного благополучия отметил появление болей в животе и учащение стула, обратился к гастроэнтерологу. При МРТ было выявлено диффузное утолщение стенок сигмовидной и прямой кишок с отеком слизистой оболочки и изменениями окружающей клетчатки воспалительного характера. При УЗИ брюшной полости было заподозрено нарушение венозного оттока от левой половины ободочной кишки. На основании данных обследования, больному был установлен диагноз ИК, назначен низкомолекулярный гепарин, препараты 5-аминосалициловой кислоты и системная антибактериальная терапия. Несмотря на проведённое лечение, состояние пациента не улучшалось, появилась примесь крови в стуле, из-за чего был назначен преднизолон перорально в дозе 80 мг в сутки и микроклизмы гидрокортизоном в дозе 125 мг. В течении последующих 2-х недель боли усилились, потребовался приём наркотических анальгетиков. Пациент обратился в ГНЦК.

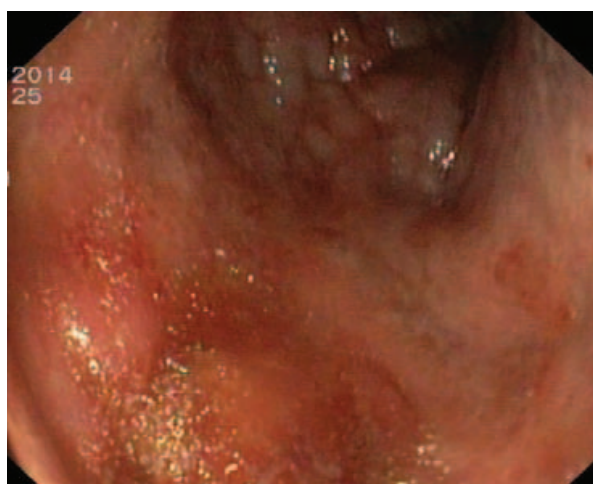


Рисунок 1. Пациент Ц. Колоноскопия. Отёк слизистой оболочки сигмовидной кишки, смазанность сосудистого рисунка

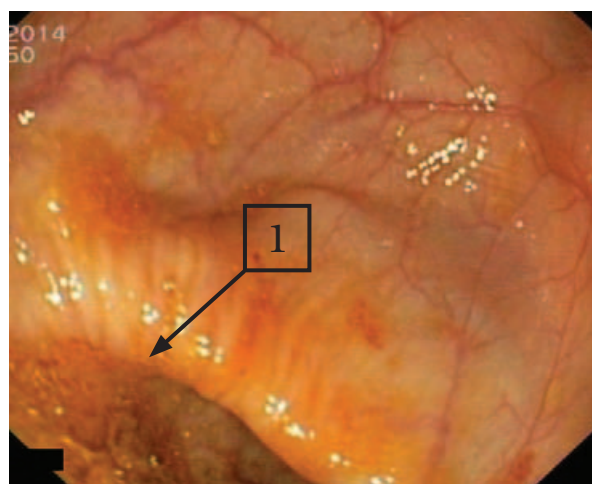


Рисунок 2. Пациент Ц. Колоноскопия. 1 – область трансверзо-сигмоидного анастомоза, проксимальнее которого воспалительные изменения отсутствуют

При поступлении его состояние расценено как средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Дыхательных и гемодинамических нарушений не выявлено. При пальпации отмечалась болезненность в левой подвздошной области, где ободочная кишка определялась в виде плотного спазмированного тяжа. Симптомы раздражения брюшины не определялись.

В анализах крови отклонений не обнаружено.

При колоноскопии сразу за анальным каналом слизистая прямой и оставшейся части сигмовидной кишки гиперемирована, отёчна, сосудистый рисунок не определялся (Рис. 1). При инсuffляции складки слизистой оболочки не расправлялись. Имелись мелкоточечные геморрагии, эрозии и язвы, покрытые фибрином, данные изменения распространялись вплоть до области трансверзо-сигмоидного анастомоза (Рис. 2). Сразу за анастомозом проксимальные отделы ободочной кишки выглядели неизменёнными.

При ультразвуковом исследовании были выявлены признаки воспалительных трансмуральных изменений в левых отделах толстой кишки с наличием глубоких язвенных дефектов. Стенка кишки была утолщена до 12-15 мм, слои не дифференцировались (Рис. 3). При доплерографии патологической васкуляризации выявлено не было.

Патологогистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки сигмовидной кишки показало наличие в ней склероза с очаговой плазмоцитарной инфильтрацией и полнокровием капилляров.

При ирригоскопии определялся свободно проходящий для контрастного вещества трансверзо-сигмоидный анастомоз. Дистальнее зоны анастомоза

кишка выглядела спазмированной, с утолщенными и деформированными складками слизистой оболочки, ширина просвета не превышала 1,4 см. Проксимальнее анастомоза ободочная кишка выглядела неизменённой (Рис. 4).

Пациенту было выполнено МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, при котором определялось утолщение стенки сигмовидной кишки до 1,2 см за счет выраженного отека подслизистого слоя. Отмечалось выраженное уплотнение брыжейки сигмовидной кишки, повышенная васкуляризация стенки кишки (Рис. 5).

На основании данных комплексного обследования, пациенту был установлен диагноз «ишемический колит». 11.07.14 пациент был прооперирован. При интраоперационной ревизии стенки сигмовидной кишки дистальнее трансверзо-сигмоидного анастомоза были значительно уплотнены, бледно-розового цвета, местами покрыты фибрином. Брыжейка ободочной кишки утолщена, уплотнена. Регионарные лимфатические узлы увеличены до 0,5 см. Выполнена резекция левых отделов ободочной кишки с брюшно-анальной резекцией прямой кишки с формированием забрюшинной одноствольной трансверзостомы.

При гистологическом исследовании удалённого препарата была выявлена морфологическая картина ишемического колита.

Представленный клинический пример демонстрирует ситуацию, когда диагноз ИК не вызывал сомнений и был установлен ещё до операции. Однако этот пример является лишь исключением из правила. Так, в том же году, на лечении в ГНЦК находился пациент среднего возраста, у которо-

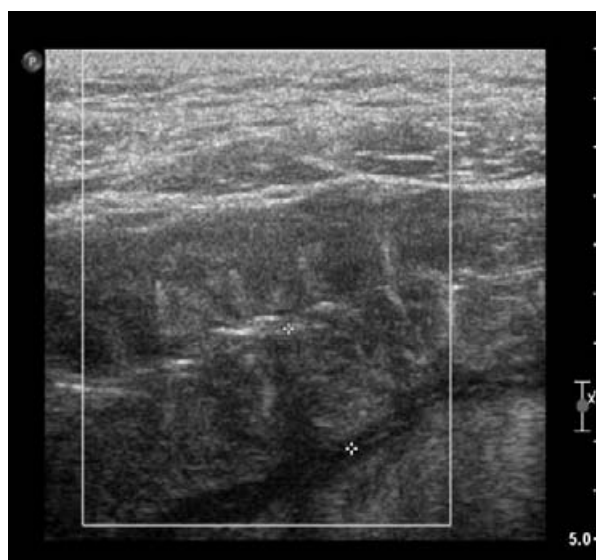


Рисунок 3. Пациент Ц. Ультрасонограмма органов брюшной полости. Утолщение стенок сигмовидной кишки до 15 мм

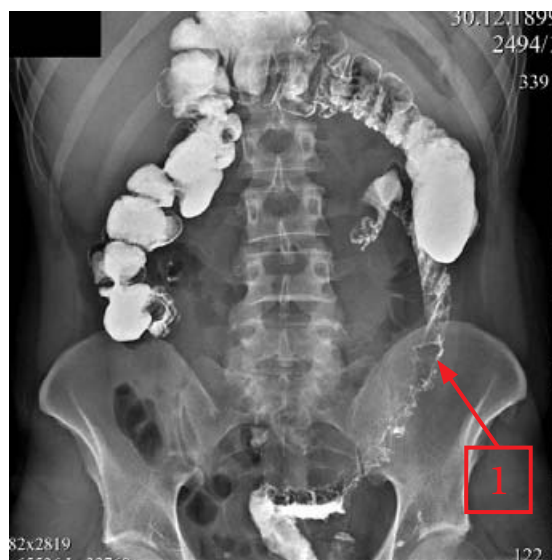


Рисунок 4. Пациент Ц. Ирригоскограмма в условиях двойного контрастирования. 1 – сужение просвета ободочной кишки дистальнее зоны анастомоза

го клиническая картина и данные обследования не позволяли однозначно высказаться об ишемической природе заболевания.

Пациент Ш., 56 лет, при поступлении предъявлял жалобы на боли в животе умеренной интенсивности, локализующиеся, преимущественно, в левых отделах, ложные позывы к дефекации, учащение стула с примесью кровянистой слизи, повышение температуры тела до субфебрильных значений, похудание на 15 кг. За полгода до госпитализации, на фоне нарушения диеты и употребления алкоголя отметил появление умеренных болей в животе и частого жидкого стула без патологических примесей. Госпитализирован в стационар по месту жительства, где инфекционная природа заболевания была отвергнута. На фоне проводимой симптоматической терапии состояние пациента улучшилось – боли стихли, частота стула нормализо-

валась. При колоноскопии были осмотрены только прямая и сигмовидная кишка из-за возникновения выраженных болей в животе. При этом отмечено сужение просвета осмотренных отделов кишки за счёт отёка и инфильтрации слизистой оболочки кишки. В прямой и сигмовидной кишках по всей окружности определялись множественные сливные язвы звёздчатой формы до 1,5 см в диаметре с наличием фибрина на их дне. Слизистая оболочка вокруг язв выглядела отёчной и гиперемизированной с выраженной контактной кровоточивостью. При биопсии поражённой слизистой толстой кишки выявлялись неспецифические воспалительные изменения. Полученные данные были интерпретированы как проявления язвенного колита, из-за чего пациенту была назначена терапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты. Через 3 месяца после начала лечения состояние пациента существенно не изменилось: по-прежнему сохранялся частый жидкий стул до 4 раз в сутки, периодически возникали боли в животе, повышалась температура тела в вечернее время до субфебрильных значений. К концу третьего месяца болезни пациент отметил появление в левых отделах живота опухолевидного, умеренно-болезненного образования, из-за чего обратился в ГНЦК. Важной особенностью анамнеза жизни больного является то, что в 2009 году, он перенёс экстренное оперативное вмешательство в объёме спленэктомии по поводу тупой травмы живота, полученной в дорожно-транспортном происшествии. Каких-либо других заболеваний на момент поступления в ГНЦК у пациента не было.

При осмотре обращала на себя внимание бледность и сухость кожных покровов. Дыхательных и гемодинамических нарушений отмечено не было. При пальпации живота выявлялась болезненность в левой боковой и подвздошной областях, где определялось опухолевидное умеренно-подвижное

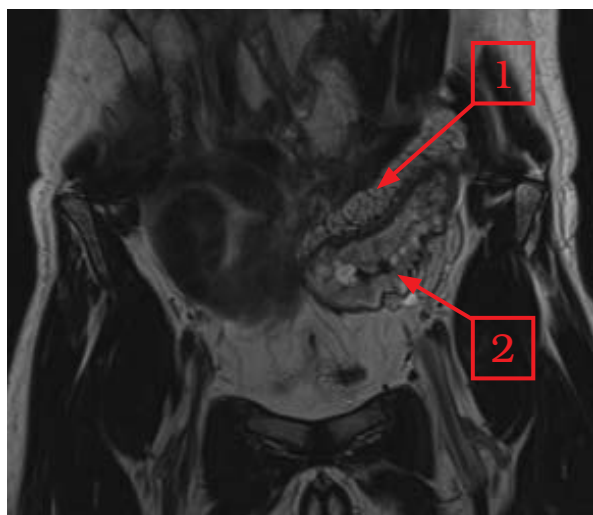


Рисунок 5. Пациент Ц. МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием. 1 – уплотнение брыжейки сигмовидной кишки; 2 – утолщение стенки сигмовидной кишки до 1,2 см за счет отека подслизистого слоя

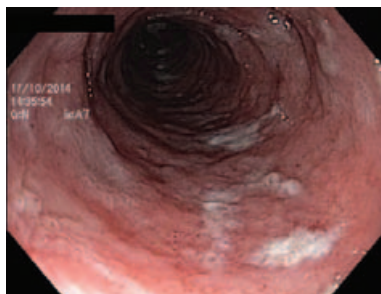


Рисунок 6. Пациент Ш. Колоноскопия. Гиперемия и отёк слизистой оболочки сигмовидной кишки с налётом фибрина

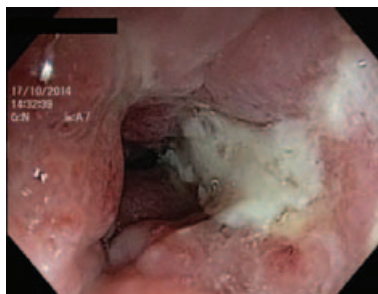


Рисунок 7. Пациент Ш. Колоноскопия. Протяженный язвенный дефект в нисходящей ободочной кишке, покрытый фибрином



Рисунок 8. Пациент Ш. Колоноскопия. Чёткая граница между воспалительными изменениями и нормальной слизистой в области левого изгиба ободочной кишки

образование в виде «муфты» размерами 6×3×3 см. При пальцевом ректальном исследовании, начиная от зубчатой линии, слизистая оболочка прямой кишки выглядела отёчной, складки прямой кишки были сглажены. В анализах крови отмечалась анемия лёгкой степени, умеренный лейкоцитоз без нейтрофильного сдвига, повышение уровня С-реактивного белка в 4 раза. В анализах кала избыточного роста патогенной микрофлоры выявлено не было, токсины *Cl.difficile* также не обнаружены.

Была произведена тотальная колоноскопия, при которой воспалительные изменения выявлялись уже в прямой кишке, просвет её был сужен до 2,5 см в диаметре за счёт отёка слизистой оболочки. Наиболее выраженные изменения определялись в сигмовидной и нисходящей ободочной

кишках, где прослеживались многочисленные продольные язвенные дефекты, располагавшиеся, преимущественно, по противобрыжеечному краю кишки, протяженность наибольшей язвы составляла 2,5 см. (Рис. 6, 7). Слизистая оболочка левых отделов ободочной кишки выглядела отёчной, со смазанным сосудистым рисунком. Следует отметить, что в слепой, восходящей и поперечной ободочной кишках патологических изменений выявлено не было, а в области левого изгиба имелась чёткая граница перехода от здоровой к воспалительно-изменённой стенке кишки (Рис. 8).

При гистологическом исследовании биоптатов, полученных при колоноскопии, были выявлены склеротические изменения собственной пластинки слизистой оболочки, отмечено снижение числа крипт и бокаловидных клеток в криптах.

При ультразвуковом исследовании левые отделы ободочной кишки выглядели суженными, в виде «трубки» за счёт утолщения стенки нисходящей, сигмовидной и верхне-ампулярного отдела прямой кишки до 12-15 мм (Рис. 9), подслизистый слой кишечной стенки левых отделов был отечным, сливался на отдельных участках с мышечным слоем кишечной стенки. В нисходящей кишке определялся глубокий язвенный дефект. При доплерографии в энергетическом режиме в стенке кишки патологическая васкуляризация не определялась. Эхогенность параколической клетчатки была повышена, с наличием узких линейных жидкостных включений длиной до 6 мм. Правые отделы ободочной кишки выглядели неизменёнными.

При компьютерной томографии органов брюшной полости и полости малого таза с внутривен-



Рисунок 9. Пациент Ш. Ультрасонограмма брюшной полости. Утолщение стенок левых отделов ободочной кишки до 15 мм

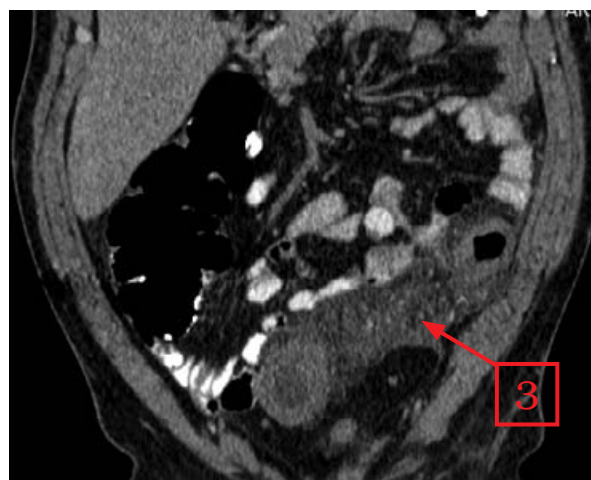
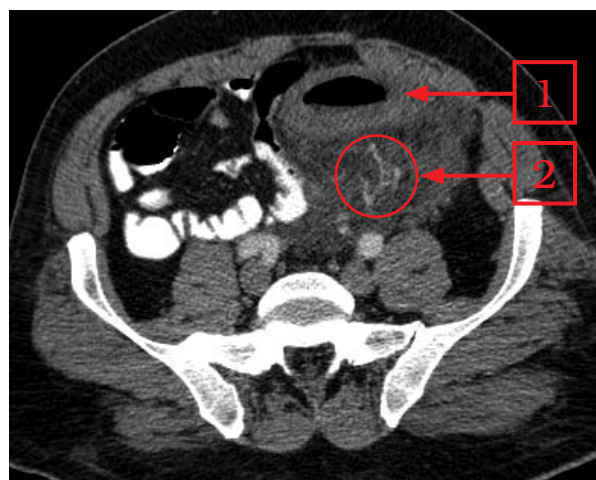


Рисунок 10. Пациент Ш. МСКТ органов брюшной полости и малого таза в условиях внутривенного контрастирования, перорального контрастирования тонкой кишки водорастворимым контрастным веществом, ретроградного контрастирования толстой кишки водой.

1 – утолщение стенки сигмовидной кишки;

2 – расширенные сосуды, вследствие застоя крови; 3 – участки жидкостной плотности вследствие трансудации жидкости из сосудов

ным контрастированием, в условиях перорального контрастирования водорастворимым контрастным веществом и ретроградным контрастированием толстой кишки водой (Рис. 10) выявлено утолщение стенки прямой, сигмовидной и нисходящей кишок до 1,2 см, преимущественно, за счет отека подслизистого слоя. Отмечалась выраженная инфильтрация мезоректальной клетчатки и брыжейки сигмовидной кишки с наличием участков жидкостной плотности, вероятнее всего, вследствие трансудации жидкости из сосудов и застоя крови в сосудах с их расширением. В проксимальном направлении выраженность изменений уменьшалась. Правые отделы ободочной кишки и поперечная ободочная кишка выглядели неизменными. Парааортально на уровне L2-L4 определялись множественные лимфатические узлы размерами до 1,5 см в диаметре. В тощей и подвздошной кишке патологические изменения обнаружены не были. В магистральных сосудах бассейна верхней и нижней брыжеечных артерий, чревном стволе КТ-признаков тромбоза

не установлено. КТ-ангиография не выявила нарушений артериального кровотока. Вместе с тем, было обнаружено замедление венозного возврата в системе нижней брыжеечной вены.

Наличие у пациента воспалительных изменений в левых отделах толстой кишки, осложнённых формированием стойкого сужения ободочной кишки, параколического инфильтрата, нарушением кишечной проходимости и отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии послужило показанием к выполнению оперативного вмешательства. 11.11.2014 г., больной был оперирован. При ревизии выявлено, что правые отделы ободочной кишки и слепая кишка были расширены, содержали оформленный кал и газы. Стенка правых отделов ободочной кишки выглядела нормальной. Основные изменения локализовались в левой половине толстой кишки: сигмовидная, нисходящая ободочная кишка были расширены до 5 см, плотные, с гиперемированной и значительно утолщенной стенкой. Брыжейка левых отделов ободочной кишки также была резко отёчна, утолщена, плотная при пальпации (Рис. 11). Инфильтрация брыжейки сигмовидной кишки распространялась на мезоректальную клетчатку, которая также выглядела значительно утолщенной и уплотнённой. Обращало на себя внимание, что основание нижней брыжеечной вены было вовлечено в рубцовый процесс, развившийся после спленэктомии, который значительно деформировал сосуд, что, вероятно, нарушало отток крови от кишки. Была выполнена операция в объёме левосторонней гемиколэктомии с низкой передней резекцией прямой кишки, илеостомией по Торнболлу. Полость малого таза была дренирована со стороны промежности, тазовая брюшина восстановлена.

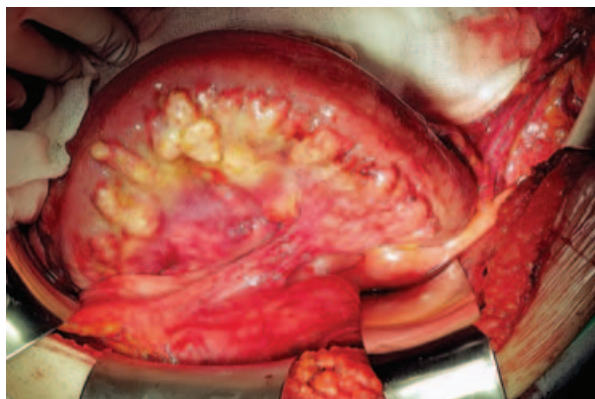


Рисунок 11. Пациент Ш. Интраоперационное фото изменённой сигмовидной кишки

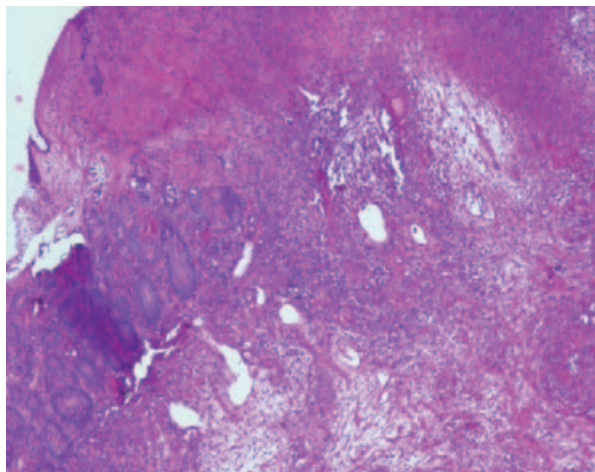


Рисунок 12. Пациент Ш. Изъязвления в сигмовидной кишке с выраженным склерозом подслизистого слоя, склерозом сосудов

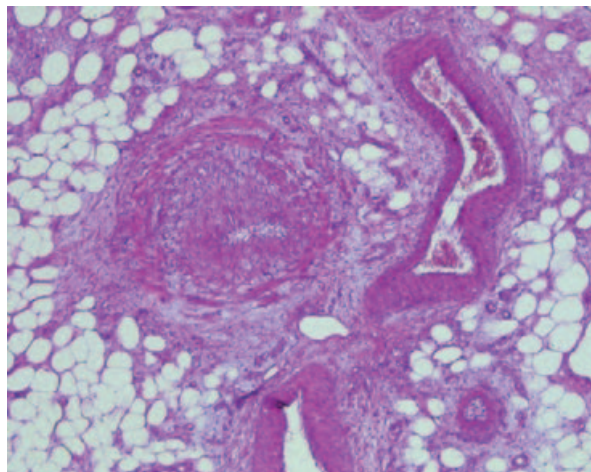


Рисунок 13. Пациент Ш. Выраженный склероз и утолщение стенок сосудов

При гистологическом исследовании удалённого материала обнаружено утолщение стенки толстой кишки, отёк подслизистой основы и выраженные дистрофические изменения циркулярного мышечного слоя. Во всех слоях кишечной стенки, а также в прилежащей клетчатке выявлялись полнокровные сосуды с резко утолщенными стенками. В сигмовидной и нисходящей кишке локализовались язвы, местами сливающиеся между собой, часть их доходила до середины подслизистой основы, с неравномерно-выраженной воспалительной инфильтрацией (Рис. 12); по периферии язв слизистая оболочка имела выраженный склероз собственной пластинки, а также воспалительную инфильтрацию, распространяющуюся на склерозированную подслизистую основу (Рис. 12). В брыжейке обнаружено множество некрозов с признаками организации, сосуды брыжейки с выраженным склерозом и утолщением стенок. Морфологическая картина соответствовала ишемическому колиту (Рис. 13).

Послеоперационный период пациента Ш. осложнился несостоятельностью швов колоректального анастомоза, по поводу чего проводилась антибактериальная терапия, ежедневные перевязки, промывание дренажей. Через 22 дня после операции пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Через 3 месяца после операции двустольная илеостома была ликвидирована. В настоящий момент жалоб не предъявляет, чувствует себя удовлетворительно, работает.

Существующая в настоящее время классификация, основанная на характере патологических изменений, выделяет гангренозный ишемический колит, встречающийся в 15-20% наблюдений и негангренозный ишемический колит, развивающийся у 80-85% больных. При отсутствии гангренозно-некротических изменений в кишечной стенке у 60-70% пациентов ишемия может носить обратимый характер, но в 10-15% развивается хронический сегментарный колит, который обычно приводит к формированию стриктуры пораженного сегмента кишки.

Наиболее очевидным этиологическим фактором ИК является окклюзия сосудов брыжейки ободочной кишки. Так, до 10% ишемических колитов возникает из-за нарушения кровотока в системе нижней брыжеечной артерии после протезирования инфраренального отдела аорты или после интервенционных манипуляций под рентгенологическим контролем. Течение окклюзивного варианта ИК, чаще всего, тяжелое, приводящее к развитию гангрены кишечной стенки и требующее срочного хирургического лечения [3]. В случае пациента Ц., перенесшего левостороннюю гемиколэктомию, наиболее вероятной причиной возникновения

колита могла явиться хроническая ишемия за счёт недостаточного кровотока из системы средней ободочной артерии. Патогенез ИК у пациента Ш. до конца неясен, нами не были выявлены факторы, предрасполагающие к развитию ишемии, а сохранённый артериальный кровоток в брыжейке и стенке ободочной кишки, выявлявшийся при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии может говорить о неокклюзионной природе ИК. В тоже время, выявленные рубцовые изменения нижней брыжеечной вены могли послужить причиной развития ИК из-за нарушения венозного оттока от кишечной стенки. Описанные случаи наглядно показывают, что ИК следует заподозрить не только у пациентов, имеющих распространённый атеросклероз или перенесших сосудистые операции, но и у всех, у кого были симптомы неустановленной патологии органов брюшной полости. Представленные клинические примеры демонстрируют сложность дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения больных с хронической формой ишемического колита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal A., Banerjee A., Banerjee U.C. Xanthine oxidoreductase: a journey from purine metabolism to cardiovascular excitation-contraction coupling. *Crit. Rev. Biotechnol.* – 2011; 31 (3): 264-80.
2. Boley S.J., Schwartz S., Lash J. et al. Reversible vascular occlusion of the colon. *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1963. 116: 53-60.
3. Brandt L.J., Feuerstadt P., Longstreth G.F. et al. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am. J. Gastroenterol.* – 2015 110 (1): 18-44.
4. Higgins P.D., Davis K.J., Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischemic colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004; 19 (7): 729-38.
5. Kimura T., Shinji A., Horiuchi A. et al. Clinical characteristics of young-onset ischemic colitis. *Dig. Dis. Sci.* – 2012; 57 (6): 1652-9.
6. Longstreth G.F., Yao J.F. Epidemiology, clinical features, high-risk factors, and outcome of acute large bowel ischemia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009; 7 (10): 1075-80.
7. Reissfelder C., Sweiti H., Antolovic D. et al. Ischemic colitis: who will survive? *Surgery.* – 2011; 149 (4): 585-92.
8. Yadav S., Dave M., Edakkanambeth Varayil J. et al. A population-based study of incidence, risk factors, clinical spectrum, and outcomes of ischemic colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015; 13 (4): 731-8.

УСПЕШНАЯ МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПРИ РАКЕ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ У БОЛЬНОГО СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (клинические наблюдения)

Ненарокомов А.Ю.,¹ Ермаков М.В.²

¹ ГБОУ ВПО Волгоградский Государственный Медицинский университет, г. Волгоград
(ректор – академик РАН В.И.Петров)

² ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, г. Волгоград
(гл. врач – В.А.Юшков)

[Ключевые слова: колоректальный рак, мультिवисцеральная резекция, гериатрия]

SUCCESSFUL MULTIVISCERAL RESECTION OF THE SIGMOID COLON CANCER IN A ELDERLY PATIENT (CASE REPORT)

Nenarokomov A.Yu.,¹ Ermakov M.E.²

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd

² Volgograd regional clinical oncologic dispensary, Volgograd

[Key words: colorectal cancer, multivisceral resection, geriatrics]

Адрес для переписки: Ненарокомов Александр Юрьевич, ГБОУ ВПО Волгоградский Государственный Медицинский университет, тел.+89053926269, e-mail: poisson1967@yandex.ru

Среди онкологических заболеваний рак толстой кишки занимает, в различных странах, третье-четвертое место, около половины всех случаев заболевания приходится на пациентов пожилого и старческого возраста [1-3].

Пациент О., 78 лет, поступил в III хирургическое отделение ВОКОД 09.10.2015 г. с жалобами на боли в левой половине живота, урчание в животе, похудание на 8 кг за последние 4 месяца, периодические подъемы температуры до 38,0°C. Больным себя считает около 1 года, но за медицинской помощью длительно не обращался.

При осмотре: нормостеничного строения, индекс массы тела 17,5 кг/м², кожные покровы бледные, тургор кожи сохранен. Язык влажный, обложен сероватым налетом. Живот не вздут, при пальпации мягкий, болезненный в левой половине живота, опухоль отчетливо не определяется.

Лабораторные данные: гемоглобин – 72 г/л, эритроциты – $2,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,1 \times 10^9$ /л, СОЭ – 47 мм/ч; общий билирубин – 13,7 мкмоль/л, АСТ – 10,0 U/l, АЛТ – 18,0 U/l, креатинин – 102 мкмоль/л, Амилаза – 63 U/l, глюкоза – 6,1 ммоль/л. Артериальное давление – 145/85 мм рт. ст., пульс –

64 уд. в мин. Частота дыхания – 18 в мин. Дыхание везикулярное, прослушивается по всем легочным полям.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС – 68 в мин., признаки гипертрофии левого желудочка, неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, Одиночная желудочковая экстрасистола.

ЭхоКГ: фракция выброса 48%.

Рентгенография органов: усиление теней корней легких, инфильтратных очаговых образований не обнаружено.

УЗИ органов брюшной полости: В проекции нисходящего отдела ободочной кишки определяется объемное образование солидного строения 10×8 см (опухоль кишки).

ФКС: колоноскоп проведен на расстояние 40 см. На этом уровне определяется циркулярное сужение опухолевой природы в диаметре до 0,5 см, выполнена биопсия.

Гистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома.

Ирригография: долихосигма, опухоль сигмовидной кишки протяженностью 12 см. Нельзя исключить наличие свища между петлями толстой кишки.

На основании проведенного обследования был установлен диагноз: Рак сигмовидной кишки T4NxM0, межкишечный свищ, интоксикация, анемия. Ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, Н-2. Гипертоническая болезнь 2 ст, Риск III.

Плановая операция выполнена 14.10.2015 г. Обезболивание мультимодальное с применением эпидуральной анестезии ропивакаина гидрохлоридом в X межпозвоночном промежутке. В ходе интраоперационной ревизии выявлен опухолевый конгломерат 12x12 см, расположенный в левой половине брюшной полости, вовлекающий в себя сигмовидную кишку (долихосигма) и верхнюю треть нисходящей ободочной кишки с интимным прилеганием к нижнему полюсу селезенки. Визуальных признаков метастазирования в печень и брюшину не отмечено. Учитывая большие размеры опухоли, был применен латерально-медиальный способ мобилизации с внедрением в паранефральную клетчатку из-за ее инфильтрации опухолью. При дальнейшей мобилизации было обнаружено вовлечение в опухолевый процесс селезеночно-ободочной связки с переходом на область ворот селезенки и хвоста поджелудочной железы, решено продолжить операцию с резекцией тела поджелудочной железы. Принимая во внимание, что введение 200 мкг Октреотида, наряду с предоперационной антибиотикопрофилактикой, входит в стандарт нашей клиники при операциях на органах брюшной полости, дополнительной профилактики послеоперационного панкреатита не требовалось. Была рассечена желудочно-ободочная связка, через сформированный по задней поверхности железы туннель проведены две лигатуры и выполнено лигирование тела поджелудочной железы с сосудами в проекции связки Трейца. Завершение операции проходило по общим правилам: ободоч-

ная кишка резецирована на уровне средней трети ободочной кишки и средней трети сигмовидной кишки. Анастомоз сформирован «конец-в-конец» двумя рядами швов. Дренирование после операции трубчатými тренажами к телу поджелудочной железы, под левый купол диафрагмы, по ходу левого бокового канала и в малом тазу. В результате выполненной операции удалена левая половина ободочной кишки, селезенка, часть поджелудочной железы, часть паранефральной клетчатки (Рис. 1). В послеоперационном периоде получал инфузионную терапию, антибактериальную терапию двумя антибиотиками широкого спектра действия, средства, подавляющие функцию поджелудочной железы, пролонгированную эпидуральную анестезию ропивакаином гидрохлоридом в течение 6 суток. Лабораторный контроль не выявил грубых нарушений. Подъем уровня амилазы до 450 U/ml нормализовался в течение первых двух суток послеоперационного периода. Кормление больного было начато на 4 сутки, первый стул в тот же день. Пациент выписан из стационара на 7 сутки послеоперационного периода.

Диагноз при выписке: рак сигмовидной кишки T4bN0M0 с распространением на селезеночный угол ободочной кишки, паранефральную клетчатку, хвост поджелудочной железы. Межкишечный свищ. Был осмотрен через 2 недели после выписки. Состояние оценено как относительно удовлетворительное. Анемия 95,0 г/л, другие показатели в пределах нормы. От адъювантной химиотерапии решено было воздержаться. Следующий осмотр в феврале 2016 г. Выполнена магнитно-резонансная томография. Признаков рецидива опухоли не отмечено. Данное сообщение свидетельствует, что возраст пациента не может быть основанием для отказа от специального лечения даже в случае необходимости резекции нескольких органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородин Н.О., Мильчаков Д.Е. Колоректальный рак как заболевание урбанизированного населения. Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – №1-4 (32). – с. 17-22.
2. Кит О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: Достижения и перспективы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Е. 23, №3. – с. 65-71.
3. Хрыков Г.Н., Майстренко Н.А., Манихас Г.М. и соавт. Опыт внедрения протокола Fast Track (ERAS) в лечении больных колоректальным раком старших возрастных групп. Доктор.Ру. – 2015. – №15-16 (116). – с. 18-23.



Рисунок 1. Пациент О. Вид удаленного препарата сзади. 1) селезенка. 2) удаленная часть поджелудочной железы. 3) поперечная ободочная кишка. 4) сигмовидная кишка, подтянутая опухолью к селезеночному изгибу

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПОЛНОГО ЗАКРЫТИЯ ПОСТЛУЧЕВОГО РЕКТОВАГИНАЛЬНОГО СВИЩА МЕТОДОМ МИКРОИНЪЕКЦИОННОЙ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Терюшкова Ж.И.,¹ Васильев В.С.,² Казачков Е.Л.,³
Васильев С.А.,² Карпов И.А.,² Шишменцев Н.Б.,⁴
Васильев Ю.С.,² Васильев И.С.,² Димов Г.П.,⁵ Маркина Т.Н.⁶

¹ МБУЗ ГКБ №8

(главный врач – А.Н.Зель),

² Кафедра пластической хирургии и косметологии ЮУГМУ Минздрава
России

(зав. кафедрой – д.м.н., профессор С.А.Васильев),

³ Кафедра паталогической анатомии и судебной медицины ЮУГМУ
Минздрава России

(зав. кафедрой – д.м.н., профессор Е.Л.Казачков),

⁴ НУЗ «ДКБ на ст. Челябинск ОАО РЖД»

(главный врач – Л.Я.Дубачинский),

⁵ НИИ иммунологии ЮУГМУ Минздрава России

(и.о. ректора – член-корр. РАМН, д.м.н., профессор И.И.Долгушин),

⁶ Клиника ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

(главный врач – Е.В.Климова)

Ключевые слова: поздние лучевые повреждения, постлучевой ректовагинальный свищ, микроинъекционная аутотрансплантация жировой ткани, липофилинг, липографтинг, стромальные клетки жировой ткани

COMPLETE HEALING OF POSTIRRADIATION RECTOVAGINAL FISTULA WITH AUTOLOGOUS FAT GRAFTING (CASE REPORT)

Teryushkova Z.I.,¹ Vasilyev V.S.,² Kazachkov E.L.,³ Vasilyev S.A.,² Karpov I.A.,²

Shishmentsev N.B.,⁴ Vasilyev Y.S.,² Vasilyev I.S.,² Dimov G.P.,⁵ Markina T.N.⁶

¹ City Clinical Hospital №8,

² Department of Plastic Surgery and Cosmetology of South Ural State Medical University,

³ Department of Pathological Anatomy with Postmortem Examination Course,

⁴ Railway Hospital,

⁵ Scientific Research Institute of Immunology of South Ural State Medical University,

⁶ University Hospital of South Ural State Medical University

*(Key words: late adverse effects of radiotherapy, postirradiation rectovaginal fistula,
autologous fat grafting, adipose-derived stromal cells)*

*Адрес для переписки: Терюшкова Жанна Ивановна, ул. Горького, д. 28, отделение колопроктологии,
Челябинск, 454071, e-mail: danil-porov97@mail.ru,*

Васильев Вячеслав Сергеевич, ул. Воровского 15/В, центр «ПЛАСТЭС», Челябинск, 454097, e-mail: b_b_c@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Лечение постлучевых ректовагинальных свищей (ПРС) является сложной медицинской задачей, что связано с развитием нарастающих патологических изменений мягких тканей в зоне облучения. Несмотря на то, что в ряде случаев возможно формирование компенсаторных механизмов, у большей части пациентов подобные изменения носят необратимый характер. Консервативная терапия часто оказывается неэффективной. Традиционные хирургические методы лечения также не всегда позволяют рассчитывать на полное излечение, поскольку в условиях сниженной репаративной регенерации тканей, любое повторное вмешательство сопряжено с повышенным риском развития осложнений. В связи с этим, актуальным является поиск новых методов лечения данной категории больных, основанных на современных достижениях регенеративной хирургии. В частности, к настоящему времени накоплен солидный клинический опыт успешного использования микроинъекционной аутоотрансплантации тканей (липографтинг, липофилинг) для лечения поздних лучевых повреждений мягких тканей различных локализаций, что и послужило для нас стимулом к использованию этой методики в сложной клинической ситуации у больной с постлучевым ректовагинальным свищом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А., 76 лет, поступила в хирургическое отделение МБУЗ ГКБ №8 г. Челябинска в сентябре 2014 года. Из анамнеза известно, что в 1984 году ей

был проведен курс лучевой терапии по поводу рака шейки матки. Суммарная доза лучевой терапии на малый таз составила 50 Гр. и суммарная доза внутриволостной гамма-терапии составила 30 Гр. В течение 30 лет пациентка за медицинской помощью не обращалась. В мае 2014 года появились жалобы на выделение каловых масс из влагалища, и пациентка была направлена на консультацию колопроктолога. При поступлении в стационар состояние удовлетворительное. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. При пальцевом исследовании прямой кишки, а также при ректоскопии до 16 см: перианальная область не изменена, сфинктер тоничен, пальцевое исследование безболезненное. На высоте 3-4 см выше зубчатой линии по передней полуокружности определяется дефект ректовагинальной перегородки овальной формы, до 1,5 см в диаметре с рубцовыми изменениями краев дефекта, красного цвета, повышена контактная ранимость (Рис. 1). Слизистая прямой кишки тусклая, гиперемирована, «шероховатая», эластичность снижена, сосудистый рисунок смазан.

При колоноскопии выявлены признаки лучевого проктита с формированием свища в нижнеампулярном отделе прямой кишки. При гистологическом исследовании выявлены морфологические признаки хронического гнойно-гранулирующего воспаления краев свищевого дефекта стенки прямой кишки. Проведена МРТ органов малого таза. Заключение: состояние после лучевого лечения рака шейки матки, МР-признаки влагалищно-прямокишечного свища, спаечного процесса малого таза, инволютивные изменения матки, придатков (Рис. 2).

При комплексном клинико-инструментальном обследовании пациентки данных за рецидив основ-



Рисунок 1. Ректо-вагинальный послелучевой свищ



Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография органов малого таза. Ректо-вагинальный свищ

ного заболевания и наличие отдаленных метастазов не выявлено. 20 сентября 2014 года была сформирована сигмостома.

Через месяц пациентке была проведена микроинъекционная аутотрансплантация жировой ткани (МАЖТ) в ректовагинальную перегородку и края свища со стороны влагалища и прямой кишки под спинно-мозговой анестезией.

Операция проводилась по следующей методике. Забор жировой ткани осуществлялся с помощью канюль диаметром 2,5 мм с 18 отверстиями диаметром 1 мм путем аспирационной шприцевой липосакции с предварительной инфильтрацией тканей модифицированным раствором Кляйна. В качестве донорской зоны использовалась правая фланговая область. Полученный липоаспирацентрифугировался при ускорении 1250 g в течение 3 минут в стерильных пластиковых пробирках. После удаления супра- и инфранатанта было получено 30 мл очищенной жировой ткани, которые были введены в толщу мягких тканей через 3 отверстия на коже ректовагинальной перегородки и двух дополнительных отверстий в стенке свища. Для введения использовались инъекционная канюля диаметром 1,0 мм, длиной 70 мм и шприц конструкции luer-lock объемом 1 мл. Введение производилось ретроградно в небольших количествах (1/5-1/10 мл) с целью равномерного распределения жировой ткани в реципиентной зоне (Рис. 3). Швы на входные отверстия в донорской и реципиентной зонах не накладывались.

Послеоперационных осложнений не было. Время госпитализации составило 4 дня. Контрольные осмотры производились с периодичностью 1 раз в месяц. Клиническая картина в динамике характеризовалась утолщением ректовагинальной перегородки и постепенным уменьшением диаметра ректовагинального свища. Побочных эффектов в период наблюдения отмечено не было. Через

3 месяца при контрольном обследовании дефекта ректовагинальной перегородки не выявлено. Проведена МРТ органов малого таза. Заключение: состояние после лучевого лечения рака шейки матки, МР-признаки спаечного процесса малого таза, инволютивные изменения матки, придатков (Рис. 4).

В мае 2015 года произведена контрольная колоноскопия. По данным КС: рубцовая деформация передней стенки нижеампулярного отдела прямой кишки в проекции бывшего ректовагинального свища.

При микроскопическом исследовании биоптата, взятого с места бывшего постлучевого ректовагинального свища, выявлены структурные изменения, характерные для молодой соединительной ткани: повсеместно определяются умеренно представленные диффузно расположенные элементы полиморфноклеточного инфильтрата, характерные для грануляционной ткани. При преобладающей продуктивной тканевой реакции преобладают лимфоциты, макрофаги, фибробласты, встречаются немногочисленные плазмциты и единичные нейтрофильные гранулоциты среди обилия полнокровных сосудов капиллярного и артериоларного типа с пролиферирующими эндотелиоцитами. Местами регистрируются явления стаза с очагами миксоидизации и умеренным локальным отеком интерцеллюлярного матрикса (Рис. 5-7).

20 июня 2015 года пациентке произведено внебрюшинное закрытие сигмостомы. На 4 сутки у пациентки был стул. В удовлетворительном состоянии, с отсутствием жалоб со стороны прямой кишки и регулярным актом дефекации пациентка на десятые сутки выписана домой.

Контрольный осмотр через 3,6 месяцев после восстановления кишечной непрерывности – патологии не выявлено (данных за рецидив ректовагинального свища не было).

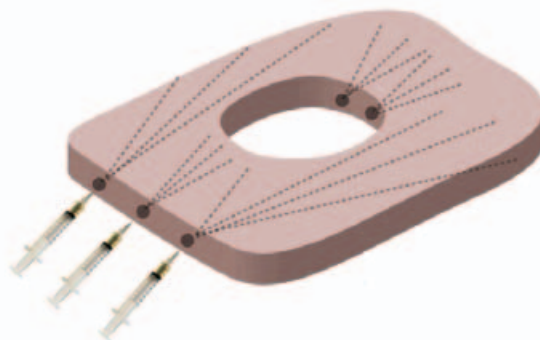


Рисунок 3. МАЖТ в ректовагинальную перегородку

ОБСУЖДЕНИЕ

Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря составляют основу поздней лучевой патологии у больных раком шейки матки и во многом определяют качество жизни излеченных от злокачественного новообразования больных [1,7,9,10]. Частота поздних лучевых осложнений смежных с маткой органов, по данным различных авторов, составляет 5-10%, достигая в некоторых клини-

ках 45-50% [2,8,11]. Совершенствование методов планирования и воспроизведения сеансов облучения с применением препаратов, направленно изменяющих радиочувствительность опухолевых и нормальных тканей, привело к снижению частоты и тяжести поздних лучевых осложнений. Однако следует подчеркнуть, что у 10-40% больных раком шейки матки такие осложнения до сих пор наблюдаются [4,5,12]. При этом они могут быть более тягостными, чем основное онкологическое заболевание, как например, ректовагинальные

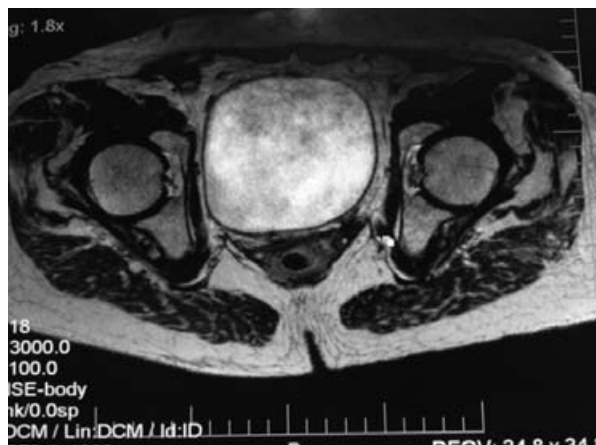


Рисунок 4. Магнитно-резонансная томография органов малого таза. Отсутствие влагалшично-прямокишечного свища

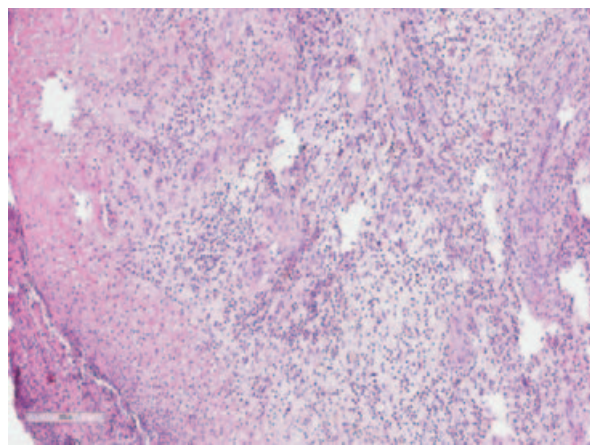


Рисунок 5. Структурные изменения в материале из края дефекта ректовагинальной перегородки пациентки А. (до вмешательства)

Морфологическая картина характерна для хронического неспецифического гнойно-гранулирующего воспаления с преобладанием экссудативно-некротической тканевой реакции.

Окр. гематоксилином и эозином; $\times 200$

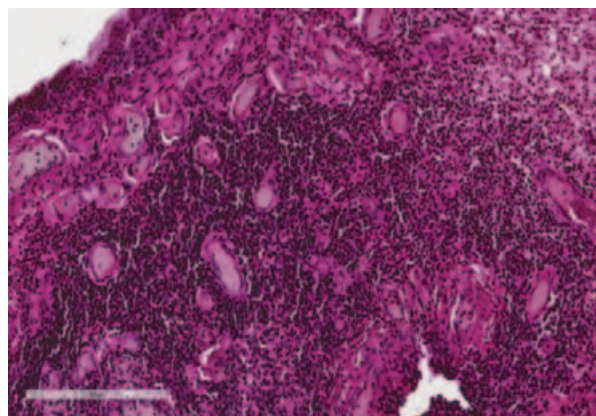


Рисунок 6. Структурные изменения в области предшествовавшего дефекта ректовагинальной перегородки пациентки А. (1 месяц после вмешательства)

Разрастания созревающей грануляционной ткани с преобладанием продуктивной тканевой реакции, лимфогистиоцитарной инфильтрацией и обилием полнокровных сосудов.

Окр. гематоксилином и эозином; $\times 200$

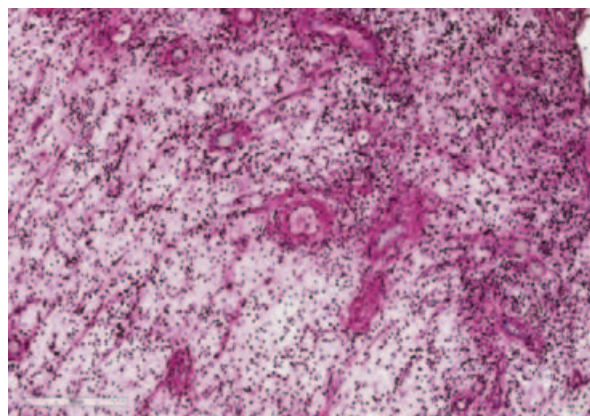


Рисунок 7. Структурные изменения в области предшествовавшего дефекта ректовагинальной перегородки пациентки А. (6 месяцев после вмешательства)

Снижение клеточности с преобладанием лимфоцитов и фибробластов среди многочисленных сосудов артериолярного типа с умеренно пролиферирующим эндотелием – созревание грануляционной ткани.

Окр. гематоксилином и эозином; $\times 200$

свищи. Согласно литературным данным, удельный вес постлучевых ректовагинальных свищей (ПРС) составляет от 1 до 10%. Наличие дефекта ректовагинальной перегородки в большинстве случаев приводит к существенному снижению качества жизни пациентов, вплоть до потери трудоспособности, заставляя их обращаться за медицинской помощью с целью устранения данной проблемы. Вместе с тем, в настоящее время существует ряд неразрешимых проблем, связанных с лечением данной категории больных. Консервативное лечение ПРС, как правило, малоэффективно и дает лишь временный симптоматический эффект, поэтому предпочтение отдается хирургическому методу. Согласно литературным данным, наличие у пациента ПРС является показанием к активной хирургической тактике. Оптимальным по объему вмешательством, позволяющим рассчитывать на полное излечение, в таких случаях является брюшно-анальная резекция прямой кишки, позволяющая удалить максимально возможный объем облученных тканей. Однако, подобные операции чрезвычайно травматичны, сопряжены с высоким риском развития послеоперационных осложнений и предполагают длительную реабилитацию. Наиболее грозным осложнением указанного вмешательства является некроз низведенной кишки, что приводит к пожизненному носительству колостомы. В тоже время меньшие по объему операции (колостомия, иссечение стенок свища и его ушивание) эффективны лишь при небольших свищах и связаны с высоким риском развития рецидивов. Новая стратегия лечения поздних лучевых повреждений заключается в разработке методов, направленных на стимуляцию регенеративных возможностей облученных тканей. Поскольку основным патогенетическим механизмом развития поздних лучевых повреждений является гибель или повреждение репликационного механизма стромальных клеток (СК), оправданным подходом может считаться трансплантация неповрежденных СК [5,8,18,19]. В настоящее время в научной литературе имеются убедительные данные о том, что инъекционное введение неповрежденных аутологичных СК в зону фиброза, окружающего хроническую лучевую язву, приводит к регенерации патологически измененных тканей с восстановлением их микроциркуляции и последующим самопроизвольным заживлением раневого дефекта [12,17,23,24]. Наиболее доступным материалом, содержащим здоровые СК, является аутологичная жировая ткань, полученная с использованием методики липосакции [17,23,24]. Успешное применение микроинъекционной аутоотрансплантации жировой ткани (липофилинг, липотрансфер, липограф-

тинг) в лечении поздних лучевых повреждений известно с 2007 года [16,20,21]. Наш собственный опыт подтверждает эффективность липографтинга в лечении лучевых язв и полностью согласуется с результатами предшествующих исследований [4]. В представленном клиническом случае, учитывая высокий риск развития послеоперационных осложнений, пациентка отказалась от стандартного хирургического пособия. Опираясь на имеющийся у нас опыт лечения лучевых язв наружных локализаций, в качестве терапии отчаяния больной был предложен липографтинг окружающих свищ тканей. Предполагаемый эффект от проведения процедуры заключался в восстановлении репаративной регенерации облученных тканей ректовагинальной перегородки и уменьшении размеров свища, что в дальнейшем позволило бы закрыть свищевой ход стандартными хирургическими методами. Однако фактически достигнутый эффект намного превзошел наши ожидания, и в результате однократного введения в ректовагинальную перегородку 30 мл очищенного липоаспирата удалось достичь самопроизвольного полного заживления ПРС в течение трех месяцев, не прибегая к другим методам лечения. Значимым наблюдением является отсутствие рецидива ректовагинального свища через 6 месяцев после восстановления естественного акта дефекации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует безопасность и возможную эффективность применения микроинъекционной аутоотрансплантации жировой ткани в лечении постлучевых ректовагинальных свищей. Процедура является малоинвазивной, легко переносится пациентом, не требует особых материальных затрат и технического оснащения.

Однако, несмотря на относительную простоту обсуждаемого метода, микроинъекционная аутоотрансплантация жировой ткани требует строгого соблюдения хирургической техники, а также общехирургических и онкологических канон.

Полученный результат открывает новые перспективы в лечении пациентов с постлучевыми ректовагинальными свищами. В тоже время, с целью подтверждения безопасности и эффективности предлагаемой методики необходимо проведение дальнейших клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бардычев М.С. Лучевые повреждения. Лучевая терапия злокачественных новообразований /Под ред. Е.С. Киселевой. – М.: Медицина. – 1996. – с. 437-459.
2. Бардычев М.С., Кацалап С.М., Курпешева А.К. и соавт. Диагностика и лечение местных лучевых повреждений. Мед.радиол. – 1992. – Е. 37. – №11. – с. 12-14.
3. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина. – 1985. – 240 с.
4. Васильев В.С., Васильев Ю.С., Карпов И.А. и соавт. Роль аутотрансплантации жировой ткани в лечении лучевых повреждений мягких тканей. Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2013. – т. 13 – №2. – с. 124-126.
5. Васильев В.С., Васильев С.А., Карпов И.А. и соавт. Поздние лучевые повреждения мягких тканей: патогенез, клиника, подходы к лечению. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2015. – 2. – с. 55-64.
6. Костромина К.Н. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака. Мед.радиол. – 2001. – т. 46, №1. – с. 48-51.
7. Павлов А.С., Костромина К.Н. Рак шейки матки (лучевая терапия). М.: Медицина. – 1983. – с. 158.
8. Пасов В.В. Патогенетические механизмы развития местных лучевых повреждений у больных раком молочной железы: Обзор [Текст]. Мед.радиология и радиац.безопасность. – 2002. – т. 47, N:1. – с. 61-67 : 1 ил. – Библиогр.: с. 45
9. Хансон К.П., Барчук А.С., Махинас Г.М. и соавт. Состояние и перспективы развития онкологической помощи населению Санкт-Петербурга. Вопр. онкол. – 1999. – т. 45, №2. – с. 111-117.
10. Холин В.В. Оценка результатов лучевого и комбинированного лечения рака шейки матки. Мед. радиол. – 1978. – №8. – с. 75-78.
11. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. (отв. редактор). Избранные лекции по клинической онкологии. М., 2000. – 736 с.
12. Akita S., Akino K., Hirano A. et al. Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous radiation syndrome. Health Phys. – 2010. – vol. 98. – p. 858-862.
13. Chassagne D., Sismondi P.J.C. et al. A glossary for complications of ment in gynecological cancers. Radiother. Oncol. – 1993. – vol. 26. – p. 195-202.
14. Crentzberg C., Althol V., de Hoog M. et al. Quality control study of the accuracy of patient positioning in irradiation of pelvic fields. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. – 1996. – vol. 34. – No 3. – p. 697-708.
15. Coia L., Myerson R., Tepper J. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – vol. 31. – No 5. – p. 1213-1236.
16. Coleman S.R. Structural fat grafting for the regeneration of irradiated tissues. In: Rigotti G., Marchi A., Guido B., ed. Fat Injection: from Filling to Regeneration. St. Louis: Quality Medical Publishing. – 2009: 243-262.
17. Maumus M., Peyrafitte J.A., D'Angelo R. et al. Native human adipose stromal cells: localization, morphology and phenotype. Int. J. Obes (London). – 2011;35 (9): 1141-1153.
18. Rudolph R., Vende Berg J., Schneider J. et al. Slowed growth of cultured fibroblasts from human radiation wounds. Plast. Reconstr. Surg. – 1998. – 82: 669.
19. Ross G.M. Induction of cell death by radiotherapy. Endocr. Relat. Cancer. – 1999;6:41.
20. Rigotti G., Marchi M., Galiè G. et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant. Plast. Reconstr. Surg. – 2007. – №119. – с. 1409-1422.
21. Sultan S.M., Barr J.S., Butala P. et al. Fat grafting accelerates revascularisation and decreases fibrosis following thermal injury. J. Plast.Reconstr.Aesthet. Surg. – 2011;65 (2): 219-227.
22. Sultan S.M., Stern C.S., Allen R.J. et al. Human fat grafting alleviates radiation skin damage in a murine model. Plast. Reconstr. Surg. – 2011; 128: 363-372.
23. Zimmerlin L., Donnenberg V.S., Pfeifer M.E. et al. Stromal vascular progenitors in adult human adipose tissue. CytometryA. – 2010;77:22-30.
24. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. Tissue Eng. – 2001. – №7. – p. 211-228.

РАННИЙ РАК ПРЯМОЙ КИШКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы)

Васильев С.В., Попов Д.Е., Семенов А.В., Савичева Е.С.

ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, кафедра хирургических болезней с курсом колопроктологии

(зав. кафедрой – д.м.н., профессор С.В.Васильев)

Городской колопроктологический центр

(СПбГБУЗ «Городская больница №9»), г. Санкт-Петербург

[Ключевые слова: ранний рак прямой кишки, локальное иссечение, трансанальная эндоскопическая микрохирургия, классификация]

EARLY RECTAL CANCER: THE STATE OF THE PROBLEM (review)

Vasiliev S.V., Popov D.E., Semenov A.V., Savicheva E.S.
The 1st Pavlov State Medical University of St.-Petersburg, Russia
City Center of Coloproctology, Saint-Petersburg, Russia

[Key words: early rectal cancer, local excision, transanal endoscopic microsurgery, classification]

Адрес для переписки: Семенов Андрей Викторович, ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, тел.: 89219190803, e-mail: andrei.semenov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Лечение колоректального рака в последние десятилетия претерпело значительные изменения ввиду разработки новейших хирургических и эндоскопических методик в сочетании с химиолучевой терапией, которые позволяют обеспечить проведение минимально инвазивного лечения [56]. В последние годы определяется тенденция к углубленному изучению раннего рака прямой кишки, в том числе, в связи с пониманием перспектив применения малоинвазивных хирургических методов лечения. В России в 2014 году рак прямой кишки

в структуре общей онкологической заболеваемости составил 4,4%, а частота выявления раннего рака прямой кишки – 10,2% [3]. Вариативность хирургического подхода при локализации рака в прямой кишке представляется наиболее широкой, охватывая традиционное хирургическое вмешательство – резекцию прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией и минимально инвазивные методы, такие как эндоскопическая резекция и различные методы трансанальных иссечений, иногда в сочетании с химиолучевой терапией [32].

Определение понятия раннего рака является неоднозначным. В 1983 году в Японии было сформули-

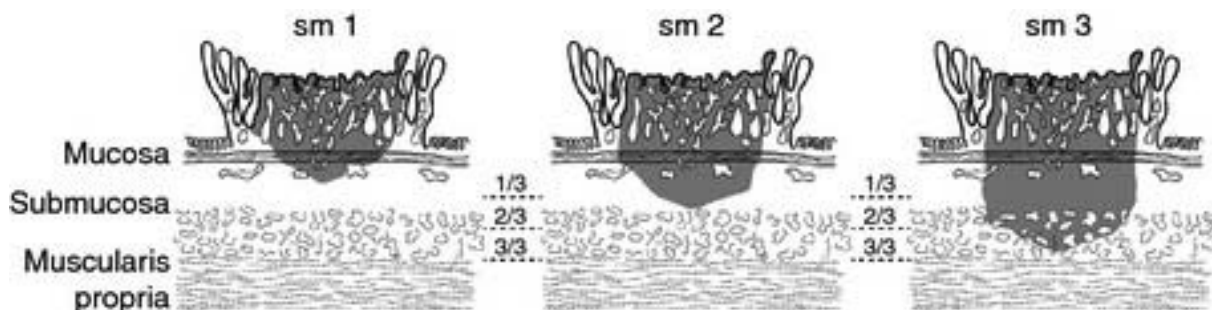


Рисунок 1. Оценка степени инвазии аденокарциномы в образованиях на широком основании по Kikuchi R. и соавт. (1995) по трем уровням глубины подслизистой инвазии

ровано определение раннего рака прямой кишки как аденокарциномы, ограниченной слизистым или подслизистым слоем (Tis-T1), без регионарных и отдаленных метастазов (NOM0), что и по сей день остается неизменным [60]. В западных странах на сегодняшний день к раннему раку относят любые формы рака: от злокачественной внутриэпителиальной аденокарциномы (Tis) до опухолей с инвазией в мышечный (T2), и даже субсерозный (T3a) слой (некоторые формы) [17,25].

Решающую роль в определении тактики лечения играет дооперационная диагностика, направленная на определение глубины инвазии – местного распространения опухоли в пределах кишечной стенки, а также наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Однако, далеко не всегда оказывается возможным определить вовлеченность лимфатических узлов. Существует ряд факторов, которые рассматриваются в качестве возможных предикторов метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раннем инвазивном раке прямой кишки. К ним относятся:

1) Глубина инвазии. Для определения глубины инвазии в подслизистый слой применяется субклассификация, разработанная японскими морфологами (Kikuchi R. и соавт., 1995): sm1 – прорастание опухоли в верхнюю треть подслизистого слоя, sm2 – в среднюю треть, sm3 – в нижнюю треть [31]; при этом вероятность метастазов в регионарные лимфатические узлы при sm1 определяется как 1-3%, при sm2 – 8% и в 23% при sm3 [43] (Рис. 1). Однако, Akasu T. и соавт. провели исследование, которое показало отсутствие метастазирования в регионарную группу лимфатических узлов в случаях внутриэпителиального рака и рака T1sm1, в то время как в группе больных с T1sm2-3 в 22%

случаев имела место лимфогенная диссеминация. На основании результатов данного исследования авторы предложили собственную классификацию, где больные с T1sm1 обозначены как sm-slight (sm-s) – нулевой риск регионарного метастазирования, а пациенты с T1sm2 и T1sm3 объединены в группу sm-massive (sm-m), для которых определен высокий риск метастазирования в регионарные лимфатические узлы, и наилучшей тактикой лечения этой группы больных признается радикальная хирургическая операция [4].

Тем не менее, по данным Tanaka S. и соавт., даже с sm-s типом инвазии у некоторых пациентов – 4% (у 7 из 177 больных) были выявлены метастазы в лимфатические узлы [54].

В случае полиповидных образований на ножке оценка степени инвазии рака возможна согласно классификации Haggitt R.C. (1985), где уровню 0 соответствует интраэпителиальная карцинома, уровню 1 – инвазия подслизистого слоя в пределах головки полипа, уровню 2 – инвазия шейки, уровню 3 – инвазия ножки (любой протяженности), уровню 4 – инвазия субмукозы в месте прикрепления ножки, но без поражения собственной мышечной пластинки [26] (Рис. 2).

В практических рекомендациях ESMO систему классификации по Haggitt применяют к классификации sm: Haggitt 1-3, как правило, соответствует sm1, Haggitt 4 – sm1-sm3 [25].

2) Степень дифференцировки опухоли. Низкая дифференцировка опухоли общепризнанно является независимым фактором риска метастазирования в лимфатические узлы и гематогенной диссеминации. Однако, по некоторым данным, она встречается не более чем в 10% случаев раннего рака прямой кишки и чаще всего в сочетании с другими факторами риска [55]. Основную роль играет дифференцировка опухоли в месте наиболее глубокой подслизистой инвазии.

3) Макроскопический тип раннего рака. Существует мнение, что плоские формы раннего рака, в отличие от полиповидных опухолей, связаны с большим риском метастазирования в лимфатические узлы [39]. Однако, по другим данным, такая взаимосвязь отсутствует [53].

4) Наличие или отсутствие инвазии в лимфатические или венозные сосуды (EMVI). По данному вопросу существуют разногласия: изолированно ли венозная инвазия или сосудистая инвазия в целом, независимо от типа сосудов, является фактором риска наличия метастазов в лимфатических узлах. Большинство авторов придерживаются мнения, что фактором риска может служить сам факт сосудистой инвазии, не дифференцируя при этом тип сосудов [62].

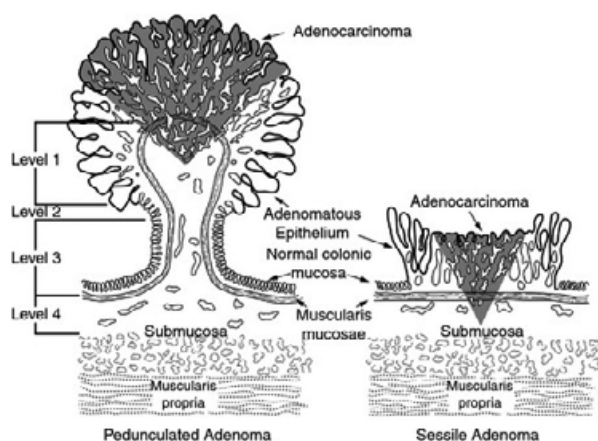


Рисунок 2. Оценка степени инвазии аденокарциномы в образованиях на ножке по Haggitt R.C. и соавт. (1985)

Что касается аденокарциномы прямой кишки T1sm3 и T2, то существуют строгие ограничения среди таких пациентов, у которых можно было бы применить трансанальные операции, ведь при таких формах метастазы в регионарные лимфатические узлы встречаются в 20-25% случаев. Поэтому локальное иссечение, как основной и единственный метод лечения, в данном случае не является онкологически обоснованным [12,13,43]. Однако нельзя забывать о той группе пациентов, для которых, ввиду наличия выраженной сопутствующей патологии, радикальное хирургическое вмешательство само по себе является риском.

В последние годы все больший интерес вызывают исследования, направленные на изучение применения неоадьювантной лучевой / химиолучевой терапии у пациентов с T1 и T2, а также у T3a перед локальным иссечением опухоли. Многие авторы сообщают о положительных результатах и перспективных возможностях сочетания таких видов лечения, а также о возможности расширения показаний к уменьшению объема хирургического вмешательства у отдельных пациентов с тяжелой сопутствующей патологией или аденокарциномой T3 с полным или почти полным ответом на предоперационную химиолучевую терапию [9,23]. Тем не менее, требуется строгая выборка больных при использовании комбинированных методов в лечении раннего рака прямой кишки [11,38,64].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

На сегодняшний день в большинстве стран магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза является основополагающим исследованием при раке прямой кишки. В международных практических рекомендациях выполнение МРТ показано для диагностики и оценки стадирования образований прямой кишки, оценки регионарных лимфатических узлов. Однако, на практике при МРТ исследовании практически довольно сложно дифференцировать между собой T1 и T2 стадии. Для более четкой диагностики в таких ситуациях применяется метод эндоректального ультразвукового исследования (ЭРУЗИ), который также включен в программу обследования больных ранним раком прямой кишки во многих странах мира [8,10].

Более того, при ранних формах рака прямой кишки данное исследование обеспечивает высокое разрешение изображения слоев стенки прямой кишки и наиболее точную оценку глубины инвазии опухоли [4,24]. В мета-анализе применения и оценки точности ультразвуковой ректоскопии при разных T-стадиях рака прямой кишки чувствительность

и специфичность данного метода в диагностике T1 стадии были 87,8% и 98,3%, соответственно [50]. Используя высокое разрешение 3D-изображения, представляется возможным более точно оценить степень прорастания опухоли в подслизистый слой: uT1-slight или sm1 и uT1-massive (sm2 и sm3) [52].

В последнее время все больше информации появляется о новом подходе к оценке опухоли прямой кишки – соноэластографии (ультразвуковая эластография). Соноэластография является стремительно развивающейся ультразвуковой технологией для оценки и цветового картирования плотности и эластичности тканей в реальном времени. Первые сообщения о применении ультразвуковой эластографии в медицине опубликованы Ophir J. и соавт. в начале 90-х годов XX века [45]. Наибольшее применение эта технология получила в области ранней диагностики онкологических заболеваний. При эндоректальной эластографии с высокой точностью можно дифференцировать между собой аденому и аденокарциному. Исследователи сообщают также, что сочетание эндоректальной ультрасонографии и соноэластографии дают превосходные результаты в определении глубины инвазии и вовлеченности в онкологический процесс регионарных лимфатических узлов [57,58].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Резекция прямой кишки с тотальной мезоректум-эктомией является «золотым стандартом» в лечении рака прямой кишки [19,27,28,35].

Необходимо отметить, что местный рецидив может развиваться даже после радикальной резекции в случае T1N0 рака прямой кишки [48], а абдоминальная хирургия рака прямой кишки сопряжена со значительным уровнем летальности (2-5%) [42,46] и высоким риском осложнений (20-30%) в раннем послеоперационном периоде [18,20,36,41,47,59].

Одним из подходов к удалению эпителиальных новообразований толстой кишки стала эндоскопическая резекция опухоли в пределах здоровой слизистой (Endoscopic mucosal resection, EMR). Данный способ является методом выбора лечения предраковых заболеваний толстой кишки, однако может применяться и в отношении раннего рака, ограниченного слизистым слоем, когда для достижения радикального эффекта достаточно удаления опухоли в пределах здоровых тканей. Лимфатические сосуды присутствуют только в подслизистом и мышечном слое и не распространяются на слизистую оболочку толстой кишки [21]. Таким образом, в случае неинвазивных (т. е. не рас-

пространяющихся на собственную пластинку слизистой – T in situ) карцином в регионарных лимфатических узлах не могут появляться метастазы, и, следовательно, в данном случае эндоскопическое удаление всегда радикально (при условии, что новообразование иссечено в пределах здоровой слизистой – R0 резекция).

Традиционная эндоскопическая резекция слизистой далеко не всегда может обеспечить иссечение новообразования единым блоком (в особенности это касается образований крупных размеров), и неполная или фрагментированная резекция имеет место у каждого второго оперированного больного [51]. После фрагментированной резекции оценить полноту иссечения весьма проблематично, к тому же риск возникновения местного рецидива представляется достаточно высоким [29]. После удаления опухоли методом резекции слизистой довольно сложно определить степень прорастания опухоли (критерий T). Чтобы преодолеть эти трудности и иметь возможность выполнить иссечение образца единым блоком, стала использоваться другая техника резекции – эндоскопическая подслизистая диссекция (Endoscopic submucosal dissection, ESD) [61]. После эндоскопической подслизистой диссекции была зарегистрирована низкая частота возникновения осложнений, а также местных рецидивов [44,49]. Однако, по сравнению с эндоскопической резекцией слизистой, подслизистая диссекция является технически более трудоемким и кропотливым процессом, требующим специального дополнительного обучения [30,49]. В результате чего подслизистая диссекция не получила широкого признания в западных странах. Методом выбора в случае локализации новообразования в прямой кишке остается трансанальная операция.

Исторически, локальные трансанальные иссечения новообразований (Lisfranc J., 1826) нашли применение раньше интраабдоминальных хирургических вмешательств. Такие малоинвазивные методы лечения раннего рака прямой кишки позволяют избежать многих осложнений, снижают риск смертности в послеоперационном периоде, уменьшают количество койко-дней пребывания больного в стационаре [63]. Однако, в связи с высокой частотой местного рецидива – 12,0-42,6%, и, соответственно, не совсем ясным прогнозом по сравнению с радикальной резекцией, показания к применению данного метода стали весьма обсуждаемыми вопросами [1,22,63].

В начале 80-х годов XX века немецкий хирург, профессор Gerhard Buess, в качестве альтернативы резекции прямой кишки и обычных трансанальных методов для удаления крупных полипов, не под-

дающихся эндоскопической резекции, разработал новый малоинвазивный метод – трансанальную эндоскопическую микрохирургию (ТЭМ) [14].

По сравнению с абдоминальной хирургией, ТЭМ предлагает преимущества объединения минимального инвазивного подхода с явным преимуществом в плане снижения послеоперационных осложнений, восстановления пациента и долгосрочных функциональных исходов, улучшения качества жизни [5].

ТЭМ является сфинктеросохраняющей операцией, и, даже при низкой локализации новообразования, не предполагает формирование колостомы, характеризуется благоприятными краткосрочными и отдаленными результатами лечения, низким уровнем послеоперационной летальности (0-2%), а риск возникновения кишечной и мочеполовой дисфункции практически равен нулю [15].

Локальное трансанальное иссечение сопряжено с большой вероятностью возникновения локорегионарных рецидивов, в особенности это касается опухолей, расположенных в проксимальном отделе прямой кишки [37]. ТЭМ обеспечивает низкий уровень возникновения рецидивов, благодаря чрезвычайно точной диссекции, вследствие увеличенной и стабильной визуализации операционного поля. ТЭМ позволяет выполнить полнослойное иссечение участка с опухолью без фрагментации, обеспечить адекватную негативную границу резекции (R0). Кроме того, полнослойное иссечение препарата позволяет провести его тщательную гистологическую оценку с точной постановкой диагноза.

Для выполнения ТЭМ возможно применение различных подходящих наборов инструментов. Недавние исследования продемонстрировали в качестве альтернативы использование лапароскопического устройства Single Port [34]. Несмотря на доступность специальных, предназначенных для ТЭМ инструментов, в рутинной практике зачастую применяются стандартные эндоскопические инструменты.

В течение последнего десятилетия было определено несколько факторов риска возникновения местного рецидива после ТЭМ для рака прямой кишки T1: помимо степени дифференцировки опухоли (G) и лимфоваскулярной инвазии (EMVI), они включают в себя позитивную границу резекции (R+) и диаметр опухоли [40].

Что касается размера опухоли – в литературе не описывается определенных критериев, являющихся однозначным противопоказанием к выполнению ТЭМ. Большинство авторов придерживается мнения о предпочтительном диаметре опухоли не более 3 см, что более вероятно позволяет выполнить полнослойное иссечение без фрагментации

опухоли, избежав рисков возникновения локорегионарного рецидива [16,64].

ТЭМ с полнослойным иссечением позволяет снизить коэффициент позитивных границ резекции, ввиду того, что перед началом операции в условиях газовой инсuffляции легко пометить границы резекции, а стереоскопическая оптика позволяет провести прецизионное иссечение.

Многие международные руководства определяют возможность выполнения ТЭМ только при Tis и T1sm1, ввиду того, что только в этих случаях трансанальное удаление будет являться онкологически оправданным методом лечения. В случае T1sm3 очевидным становится выбор в пользу традиционной хирургической операции с тотальной мезоректумэктомией. При степени инвазии T1sm2 вопрос выбора оперативного лечения остается открытым, решение следует принимать, в том числе, исходя из соматического статуса больного и возраста пациента.

На основании данных, описанных в литературе, кажется очевидным, что точная предоперационная оценка глубины инвазии опухоли и наличия метастазов в лимфатических узлах имеют решающее значение при отборе пациентов для ТЭМ.

Имея в виду тот факт, что не всегда удастся точно определить глубину инвазии, ТЭМ с полнослойным иссечением можно использовать в качестве макробиопсии и считать средством установления стадии раннего рака прямой кишки. Когда окончательная гистологическая оценка иссеченного образца показывает присутствие негативных прогностических факторов, таких как: глубина опухолевой инвазии за пределы подслизистого слоя ($\leq pT2$), наличие низкодифференцированной опухоли (G3), лимфоваскулярной инвазии (EMVI+) или позитивного края резекции (R+) – в этом случае рекомендуется абдоминальная хирургия с тотальной мезоректумэктомией.

Существует все больше доказательств того, что ТЭМ, выполненная в качестве макробиопсии, не поставит под угрозу долгосрочную выживаемость пациентов, перенесших дальнейшее абдоминальное хирургическое вмешательство [33].

Несмотря на то, что ТЭМ обеспечивает хорошие результаты лечения, эта методика все равно остается не повсеместно применяемой ввиду значительной стоимости аппаратуры, а также необходимости специального обучения и длительного освоения.

С целью облегчить выполнение данного метода, а также снизить затраты на оборудование в 1999 г. Воробьевым Г.И. и соавт. был разработан метод безгазовой трансанальной эндохирургии [2]. Суть осталась прежней, за исключением отсутствия

системы стереоскопического увеличения и подачи углекислого газа. Преимуществом данного метода является меньшая стоимость оборудования, возможность использования инструментов, предназначенных для стандартных лапароскопических вмешательств через открытый канал ректоскопа. Однако, отсутствие газовой инсuffляции снижает возможности четкого обозначения границ опухоли, что снижает степень прецизионности вмешательства.

В 2009 году в качестве альтернативы ТЭМ был разработан метод TAMIS (Transanal minimally invasive surgery) – трансанальная миниинвазивная хирургия [7].

Под TAMIS подразумевается использование любого трансанального мультиканального порта в сочетании с обычными лапароскопическими инструментами. Показания и техника операции такие же, как для ТЭМ. Но, по сравнению с многократным оборудованием для ТЭМ, стоимость одноразового оборудования TAMIS существенно ниже [6].

За последние несколько лет был накоплен значительный международный опыт в использовании этого метода. Чаще всего публикуемые работы уделяют внимание TAMIS для местного иссечения доброкачественных опухолей, а также для лечения раннего рака нижне- и среднеампулярного отдела прямой кишки [6]. Одно из условий выбора TAMIS, как метода лечения, является локализация новообразования в прямой кишке не выше среднеампулярного отдела, иначе операция неизбежно сопровождается техническими трудностями и, таким образом, растет риск возникновения осложнений. Естественной эволюцией TAMIS является роботизированная трансанальная хирургия. Преимущества роботизированной хирургии в улучшенном качестве изображения и контроле, а также точности выполнения – прецизионности вмешательства. Эти преимущества над ТЭМ и TAMIS нивелируются высокими денежными затратами при использовании робот-ассистированных вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широкий выбор способов малоинвазивного хирургического лечения раннего рака прямой кишки, радикальное оперативное вмешательство с тотальной мезоректумэктомией является «золотым» стандартом. Однако, для тщательно отобранной и подходящей по всем критериям группы больных, трансанальные операции с полнослойным иссечением (ТЭМ, локальное иссечение, TAMIS) также могут являться радикальными вмешательствами, позволяя при этом избежать серьезных

интра- и послеоперационных осложнений. Вопрос классификации рака прямой кишки является не до конца решенным, однако, большинство авторов придерживается мнения, что к раннему раку прямой кишки следует относить лишь те формы, при которых риск локорегионарного рецидива является наиболее низким. Важным и до конца нерешенным остается вопрос предоперационной диагностики с целью определения показаний к выполнению трансанальных операций у больных ранним раком прямой кишки. Центральное место в диагностике и стадирования ранних форм рака прямой кишки занимает МРТ, а также метод ЭРУЗИ с 3D картированием и использованием режима соноэластографии, позволяющий оценить не только критерий инвазии опухоли в кишечную стенку, но и способный дополнить МРТ диагностику информацией о вовлеченности в онкологический процесс регионарных лимфатических узлов. Учитывая современные возможности диагностики, а также повышенный интерес к различным скрининговым программам, выявляемость ранних форм рака прямой кишки значительно увеличилась. Это обстоятельство усиливает интерес и внимание к потенциальной роли малоинвазивных операций в лечении больных с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И., Царьков П.В., Сорокин Е.В. Малоинвазивное лечение опухолей нижеампулярного отдела прямой кишки. Мат. конф. «Актуальные проблемы колопроктологии». – Москва, 2005. – с. 188-190.
2. Воробьев Г.И., Царьков П.В., Талалакин А.И. Трансанальная эндомикрохирургия в лечении эпителиальных новообразований прямой кишки (первый опыт применения). *Анналы хирургии*. – 1999. – №6. – с. 129-133.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в России в 2014 году. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России. – 2015. – с. 5.
4. Akasu T., Kondo H., Moriya Y. et al. Endorectal ultrasonography and treatment of early rectal stage cancer. *World J. Surg.* – 2000. – 24 (9). – p. 1061-1068.
5. Allaix M.E., Rebecchi F., Giaccone C. et al. Long-term functional results and quality of life after transanal endoscopic microsurgery. *Br. J. Surg.* – 2011. – 98 (11). – p. 1635-43.
6. Albert M.R., Atallah S.B., Debeche-Adams T.C. et al. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS) for local excision of benign neoplasms and early-stage rectal cancer: efficacy and outcomes in the first 50 patients. *Dis. Colon Rectum.* – 2013. – 56 (3). – p. 301-7.
7. Atallah S., Albert M., Larach S. Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. *Surg. Endosc.* – 2010. – 24 (5). – p. 2200-5.
8. Beets-Tan R.G., Lambregts D.M., Maas M. et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur. Radiol.* – 2013. – 23 (9). – p. 2522-31.
9. Belluco C., De Paoli A., Canzonieri V. et al. Long-term outcome of patients with complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for cT3 rectal cancer: implications for local excision surgical strategies. *Annals of Surgical Oncology* – 2011. – 18 (13). – p. 3686-93.
10. Bipat S., Glas A.S., Slors F.J. et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging: a meta-analysis. *Radiology.* – 2004. – 232 (3). – p. 773-83.
11. Blackstock A., Russo S.M., Suh W.W. et al. ACR Appropriateness criteria: local excision in early-stage rectal cancer. *Curr. Probl. Cancer.* – 2010. – 34 (3). – p. 193-200.
12. Blumberg D., Paty P.B., Guillem J.G. et al. All patients with small intramural rectal cancers are at risk for lymph node metastasis. *Disease Colon Rectum.* – 1999. – 42 (7). – p. 881-5.
13. Brodsky J.T., Richard G.K., Cohen A.M. et al. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer.* – 1992. – 69 (2). – p. 322-6.
14. Buess G., Kipfmuller K., Hack D. et al. Technique of transanal endoscopic microsurgery. *Surg. Endosc.* – 1988. – 2 (2). – p. 71-5.
15. Christoforidis D., Cho H.M., Dixon M.R. et al. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. *Ann. Surg.* – 2009. – 249 (5). – p. 776-82.
16. Doornebosch P.G., Zeestraten E., de Graaf E.J. et al. Transanal endoscopic microsurgery for T1 rectal cancer: size matters! *Surg. Endosc.* – 2012. – 26 (2). – p. 551-7.
17. Edge S.B., Compton C.C. *AJCC cancer staging manual*, 7th edn. Springer., New York. – 2010. – p. 143-164.
18. Elmessiry M.M., Van Koughnett J.A., Maya A. et al. Local excision of T1 and T2 rectal cancer: proceed with caution. *Colorectal Dis.* – 2014. – 16 (9). – p. 703-9.
19. Enker W.E., Thaler H.T., Cranor M.L. et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J. Am. Coll. Surg.* – 1995. –

- 181 (4). – p. 335-346.
20. Fazio V.W., Zutshi M., Remzi F.H. et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann. Surg.* – 2007. – 246 (3). – p. 481-490.
21. Fenoglio C.M., Kaye G.I., Lane N. Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic, and adenomatous tissue. Its relationship to metastasis from small carcinomas in pedunculated adenomas, with two case reports. *Gastroenterology.* – 1973. – 64 (1). – p. 51-66.
22. Garcia-Aguilar J., Mellgren A., Sirivongs P. et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg.* – 2000. – 231 (3). – p. 345-351.
23. Garcia-Aguilar J., Shi Q., Thomas C.R. et al. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – 19 (2). – p. 384-391.
24. Glaser F., Schlag P., Herfarth C.H. Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement. *Br. J. Surg.* – 1990. – 77 (8). – p. 883.
25. Glimelius B., Pahlman L., Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group (2010) Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* – 2010. – 21: v82-v86.
26. Haggitt R.C., Glotzbach R.E., Softer E.E. et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomatous implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology.* – 1985. – 89 (2). – p. 328-36.
27. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br. J. Surg.* – 1982. – 69 (10). – p. 613-616.
28. Heald R.J., Moran B.J., Ryall R.D. et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch. Surg.* – 1998. – 133 (8). – p. 894-899.
29. Iishi H., Tatsuta M., Iseki K. et al. Endoscopic piecemeal resection with submucosal saline injection of large sessile colorectal polyps. *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – 51 (6). – p. 697-700.
30. Kakushima N., Fujishiro M., Kodashima S. et al. A learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasms. *Endoscopy.* – 2006. – 38 (10). – p. 991-95.
31. Kikuchi R., Takano M., Takagi K. et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis. Colon Rectum.* – 1995. – 38 (12). – p. 1286-95.
32. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D. ESMO Guidelines Working Group et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* – 2013. – 24 (6). – v64-72.
33. Levic K., Bulut O., Hesselfeldt P. et al. The outcome of rectal cancer after early salvage TME following TEM compared with primary TME: a case-matched study. *Techniques in Coloproctology.* – 2013. – 17 (4). – p. 397-403.
34. Lorenz C., Nimmesgern T., Langwieler T.E. Transanal Endoscopic Surgery Using Different Single-Port Devices. *Surg. Technol. Int.* – 2011. – 21. – p. 107-11.
35. MacFarlane J.K., Ryall R.D., Heald R.J. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* – 1993. – 341 (8843). – p. 457-460.
36. Matthiessen P., Hallbook O., Rutegard J. et al. Intraoperative adverse events and outcome after anterior resection of the rectum. *Br. J. Surg.* – 2004. – 91 (12). – p. 1608-12.
37. Mellgren A., Sirivongs P., Rothenberger D.A. et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – 43 (8). – p. 1064-74.
38. Meyer J.E., Sherr D.L. When less is more, when less is less: local excision in early rectal cancer. *Gastrointest. Cancer Res.* – 2009. – 3 (3). – p. 123-124.
39. Minamoto T., Mai M., Ogino T. et al. Early invasive colorectal carcinomas metastatic to the lymph node with attention to their nonpolypoid development. *Am. J. Gastroenterol.* – 1993. – 88 (7). – p. 1035-9.
40. Morino M., Allaix M.E., Caldart M. et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg. Endosc.* – 2011. – №25 (11). – p. 3683-90.
41. Morino M., Parini U., Allaix M.E. et al. Male sexual and urinary function after laparoscopic total mesorectal excision. *Surg. Endosc.* – 2009. – 23 (6). – p. 233-240.
42. Morris E.J., Taylor E.F., Thomas J.D. et al. Thirty-day postoperative mortality after colorectal cancer surgery in England. *Gut (BMJ Group).* – 2011. – 60 (6). – p. 806-813.
43. Nascimbeni R., Burgart L.J., Nivatvongs S. et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Disease Colon Rectum.* – 2002. – 45 (2). – p. 200-6.
44. Onozato Y., Kakizaki S., Ishihara H. et al. Endoscopic submucosal dissection for rectal tumors. *Endoscopy.* – 2007. – 39 (5). – p. 423-27.
45. Ophir J., Céspedes I., Ponnekanti H. et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging.* – 1991. – 13 (2). – p. 111-34.
46. Panis Y., Maggiori L., Caranhac G. et al. Mortality

- after colorectal cancer surgery: a French survey of more than 84,000 patients. *Ann. Surg.* – 2011. – 254 (5). – p. 738-744.
47. Park S.Y., Choi G.S., Park J.S. et al. Urinary and erectile function in men after total mesorectal excision by laparoscopic or robot-assisted methods for the treatment of rectal cancer: a case-matched comparison. *World J. Surg.* – 2014. – 38 (7). – p. 1834-1842.
48. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann. Surg.* – 2007. – 246 (5). – p. 693-701.
49. Probst A., Golger D., Arnholdt H. et al. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas and submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – 7 (2). – p. 149-55.
50. Puli S.R., Bechtold M.L., Reddy J.B. et al. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – 16 (2). – p. 254-265.
51. Puli S.R., Kakugawa Y., Gotoda T. et al. Meta-analysis and systematic review of colorectal endoscopic mucosal resection. *World J. Gastroenterology.* – 2009. – 15 (34). – p. 4273-77.
52. Santoro G.A., Gizzi G., Pellegrini L. et al. The value of high-resolution three-dimensional endorectal ultrasonography in the management of submucosal invasive rectal tumors. *Dis. Colon Rectum.* – 2009. – 52 (11). – p. 1837-1843.
53. Shimomura T., Ishiguro S., Konishi H. et al. New indication for endoscopic treatment of colorectal carcinoma with submucosal invasion. *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – 19 (1). – p. 48-55.
54. Tanaka S., Haruma K., Teixeira C.R. et al. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. *J. Gastroenterol.* – 1995. – 30 (6). – p. 710-717.
55. Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y. et al. Risk Factors for an Adverse Outcome in Early Invasive Colorectal Carcinoma. *Gastroenterology.* – 2004. – 127 (2). – p. 385-394.
56. van de Velde C.J., Boelens P.G., Borras J.M. et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon and rectum. *Eur. J. Cancer.* – 2014. – 50 (1). – 1.e1-1.e34.
57. Waage J.E., Bach S.P., Pfeffer F. et al. Combined endorectal ultrasonography and strain elastography for the staging of early rectal cancer. *Colorectal Dis.* – 2014. – 17 (1). – p. 50-56.
58. Waage J.E., Leh S., Ruusler C. et al. Endorectal ultrasonography, strain elastography and MRI differentiation of rectal adenomas and adenocarcinomas. *Colorectal Disease.* – 2014. – 17 (2). – p. 124-131.
59. Wallner C., Lange M.M., Bonsing B.A. et al. Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Total Mesorectal Excision Trial. Causes of fecal and urinary incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer based on cadaveric surgery: a study from the Cooperative Clinical Investigators of the Dutch total mesorectal excision trial. *J. Clin. Oncol.* – 2008. – 26 (27). – p. 4466-72.
60. Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* – 2012. – 17 (1). – p. 1-29.
61. Yamamoto H., Kawata H., Sunada K. et al. Successful en-bloc-resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip-transparent hood. *Endoscopy.* – 2003. – 35 (8). – p. 690-94.
62. Yamamoto S., Watanabe M., Hasegawa H. et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology.* – 2004. – 51 (58). – p. 998-1000.
63. You Y.N., Baxter N.N., Stewart A. et al. Is the increasing rate of local excision for stage 1 rectal cancer in the United States justified? *Ann. Surg.* – 2007. – 245 (5). – p. 726-733.
64. Yu H.H., Liu B., Xia L.J. et al. Outcomes after transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer and risk factors associated with recurrence. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2011. – 14 (1). – p. 37-9.

АНЕМИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА (обзор литературы)

Садыгова Г.Г.

Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, кафедра терапии (с курсом физиотерапии), г. Баку, Азербайджан
(ректор – д.м.н., профессор Н.А.Касымов)

[Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, анемия, болезнь Крона, язвенный колит]

ANEMIA OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (review)

Sadigova G.H.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors after A.ALIYEV, Department of Therapy (with a course of physiotherapy), Baku, Azerbaijan

[Key words: IBD, anemia, ulcerative colitis, Chron's diseases]

Адрес для переписки: Садыгова Г.Г., ул. Ага-Нейматуллы, 28/6, Баку, Азербайджан, AZ1012, e-mail: doctorabu@mail.ru

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – условно обобщенный термин, включающий в себя, в основном, две группы хронических воспалительных заболеваний кишечника неизвестной этиологии. Речь идет о болезни Крона и язвенном колите, заболеваниях не только с неизвестной этиологией, но и неизученным до конца патогенезом.

Язвенный колит (ЯК) – хронический патологический процесс, характеризующийся иммунным воспалением слизистой оболочки всей толстой кишки или ее части, которое начинается с прямой кишки и распространяется в проксимальном направлении. По локализации поражений язвенный колит (по Монреальской классификации) подразделяется на:

- дистальный колит (поражение прямой кишки);
- левосторонний колит (начиная с проктосигмоидита до селезеночного изгиба);
- тотальный колит.

Болезнь Крона (БК) – хронический патологический процесс, характеризующийся трансмуральным, гранулематозным, сегментарным поражением всего пищеварительного тракта и всех слоев кишечной стенки. По локализации поражений болезнь Крона (по Монреальской классификации) подразделяется на:

- поражение тонкой кишки (терминальный илеит);
- поражение тонкой и толстой кишки (илеоколит);
- поражение толстой кишки (колит);
- поражения перианальной зоны;
- поражения проксимальных отделов пищевари-

тельного тракта.

Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) имеют склонность к хронизации патологического процесса, хотя встречается и острое начало, подразделяющееся на постепенный острый дебют и фульминантное течение. Хронизация при ВЗК идет в двух направлениях: хроническое рецидивирующее и хроническое непрерывное течение заболевания. Болезнь Крона, в основном, характеризуется хроническим непрерывным течением, а язвенному колиту больше свойственно хроническое рецидивирующее течение. Оба заболевания имеют как кишечные проявления, так и внекишечные проявления и проявления, связанные с метаболическими нарушениями при данных патологиях. Среди клинико-лабораторных проявлений ВЗК необходимо отметить диарею (в том числе, и с кровью, слизью, гноем), абдоминальные боли, лихорадка, потеря массы тела, анемии, внекишечные проявления и т.д.

Одним из самых частых клинико-лабораторных проявлений воспалительных заболеваний кишечника являются анемии. Анемия – не только клинико-лабораторное проявление, но и самое частое осложнение ВЗК.

До 70% больных ВЗК имеют снижение уровня гемоглобина, но в большинстве исследований это значение составляет 35–50% [6,9,10,15,21,23,27,38]. Наиболее частый генез анемии при ВЗК: железодефицитная, анемия хронического заболевания, В₁₂- и фолиевоедефицитная, а также гемолитическая

анемия, гипо- и апластические анемии.

Железодефицитная анемия (ЖДА). Частота выявляемости при ВЗК, в целом, до 42% [24-26,46,54,57], а частота выявления при болезни Крона – 36-90% [52,60]. ЖДА – наиболее частая форма анемий в гастроэнтерологии и причиной ее развития являются кровотечения, нарушения всасывания железа, диетические ограничения. Второй по распространенности после ЖДА в гастроэнтерологии является анемия хронического заболевания (АХЗ).

Анемия хронического заболевания (АХЗ), по данным литературы, частота выявления при ВЗК свыше 42% [1,2,12,28,29,53,58]; отличается достаточными запасами железа в организме, но снижением насыщения им трансферрина, нормальным или сниженным уровнем сывороточного железа. Причина развития АХЗ заключается в действии провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1-альфа и интерлейкина 1-бета, фактора некроза опухоли альфа, гамма-интерферона и др.) [5,6], что приводит как к нарушению метаболизма железа, так и к угнетению костно-мозгового кроветворения [30].

В развитии анемии при ВЗК всегда играют роль несколько механизмов [13,32,33,35,41]. Условно можно выделить следующие группы причин возникновения анемии при ВЗК [44,45,60,61,62]:

Патогенетические аспекты анемии при болезни Крона (БК)

1. Основные механизмы развития ЖДА при БК:
 - потери железа с кровью из дефектов слизистой оболочки;
 - нарушение всасывания железа в тонкой кишке;
 - снижение потребления железа с пищей
2. Механизмы развития V_{12} - и фолиеводефицитной анемий:
 - нарушение всасывания при воспалении в тонкой кишке или ее резекции;
 - прием некоторых препаратов (сульфасалазин);
 - снижение потребления витаминов (V_{12} и фолатов) с пищей
3. Механизмы развития анемии при воспалении:
 - прямое подавление процессов эритропоэза в костном мозге;
 - блокада транспорта железа из макрофагов в ретикуло-эндотелиальной системе (рэс) и далее в эритробласты («функциональный дефицит железа»)

Нарушение всасывания. Нарушения всасывания различных нутриентов встречаются и при ЯК, и при БК, однако наибольшей выраженности они достигают у больных с БК при вовлечении в процесс тощей и подвздошной кишки или резекции последней [1,2,13]. С позиции развития анемии

особое значение имеет нарушение всасывания железа (железодефицитная анемия), фолиевой кислоты, витамина V_{12} (V_{12} -фолиеводефицитная анемия), нарушение всасывания белков с развитием белково-энергетической недостаточности [13,63], которая может приводить к гипотрансферринемии, нарушению транспорта железа и адекватного эритропоэза [49].

Хроническая кровопотеря. Хроническая кровопотеря является наиболее частым состоянием при ВЗК, причем степень ее может варьировать, достигая порой значительных масштабов, особенно при ЯК [64], результатом чего является развитие железодефицитной постгеморрагической анемии [10,24,25].

Воздействие лекарственных препаратов. Многие препараты, применяемые при лечении ВЗК, такие как сульфасалазин, месалазин, азатиоприн, меркаптопурин, оказывают выраженное угнетающее действие на эритропоэз, приводя к развитию гипорегенераторной анемии [4,15,40].

Гемолитическая анемия. Данный вид анемии описан, в основном, при ЯК и обусловлен аутоиммунными механизмами [41,44,64].

Миелодиспластический синдром и аплазия. Эти нарушения регистрируются, в основном, у пациентов с ВЗК старше 60 лет [35,45].

Наследственные гемолитические анемии. Некоторыми исследователями описано сочетание ВЗК с наследственными гемолитическими анемиями, обусловленными дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. Однако на сегодняшний день не установлено достоверной генетической связи между этими заболеваниями [32,55,64].

По данным Европейского консенсуса по диагностике и лечению железодефицита и анемии при ВЗК (2015), при выявлении низкого уровня гемоглобина рекомендовано обследование [15].

Наиболее часто у больных с ВЗК комбинируются АХЗ и железодефицитная анемия [15,17,23,24], однако роль других факторов тоже велика и выраженность анемии может усиливаться вследствие повторных эпизодов кровотечения, дефицита витаминов и нутриентов, влияния лекарственных препаратов. Анемия хронических заболеваний была впервые описана Maxwell Wintrobe и George Cartwright в 1949 году. На сегодняшний день главным звеном в патогенезе АХЗ считается гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Они приводят к угнетению синтеза эритропоэтина и значительно снижают его эффекты, направленные на усиление пролиферации и созревания эритроидных предшественников [1,6,10,25]. Нарушение метаболизма железа при АХЗ во многом опосредо-

вано экспрессией гепсидина. Гепсидин — это белок острой фазы воспаления, который синтезируется печенью в ответ на воздействие липополисахаридов бактерий и интерлейкина-6. Гепсидин снижает всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, блокирует высвобождение железа из макрофагов и снижает способность красного костного мозга его усваивать. Недостаточное поступление железа в эритроидные клетки приводит к нарушению их созревания и снижению синтеза гема [8,15,21]. Участие провоспалительных цитокинов в генезе АХЗ при ВЗК обусловлено как прямым их ингибирующим действием (в первую очередь, гамма-интерферона) на созревание эритроидных клеток и усилением процессов апоптоза, так и опосредованными эффектами: подавлением синтеза эритропоэтина, снижением чувствительности к нему эритроидных клеток, активацией синтеза гепсидина и нарушением утилизации железа, а также усилением свободно-радикальных реакций [5,25].

ДИАГНОСТИКА ЖДА (ЕССО, 2015) [15].

Клинический анализ крови:

1. микроцитоз-снижение среднего объема эритроцита (MCV);
2. гипохромия-снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (MCV);
3. снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС);
4. снижение или нормальный уровень ретикулоцитов.

Биохимический анализ крови:

1. низкий уровень сывороточного железа;
2. низкий уровень ферритина:
 - при отсутствии признаков активности ВЗК ферритин < 30 мкг/л свидетельствует о железодефиците;
 - при наличии признаков воспаления ферритин < 100 мкг/л может являться маркером дефицита железа в тканях;
3. снижение процента насыщения трансферрина при значениях < 20% вероятна ЖДА;
4. повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС).

ДИАГНОСТИКА В₁₂ И/ИЛИ ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ (ЕССО, 2015) [15].

Клинический анализ крови:

1. макроцитоз-повышение среднего объема эритроцита (MCV), размеры эритроцитов могут быть нормальными при сочетании ЖДА и дефицита витамина В₁₂ и/или фолатов;
2. гиперхромия-высокое среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (МСН);
3. нормальный или сниженный уровень ретикуло-

цитов.

Биохимический анализ крови:

1. нормальный или повышенный уровень сывороточного железа, ферритина;
2. нормальная или низкая ОЖСС.

ИФА

1. определение уровня витамина В₁₂ в крови:
 - может повышаться при заболеваниях печени (острый и хронический гепатит, цирроз печени, печеночная кома);
2. определение уровня фолатов:
 - определение уровня витамина В₁₂ и фолатов в крови должно выполняться всем пациентам с макроцитозом. В сомнительных случаях показано определение метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в крови.

3. повышение гомоцистеина – более точный маркер дефицита тканевого витамина В₁₂ или фолатов, чем определение уровня витаминов в крови [15].

Метилмалоновая кислота-высокоспецифичный маркер дефицита В₁₂ [31,48].

Особенности диагностики анемии хронического заболевания (АХЗ) [15].

По рекомендациям Европейского консенсуса по диагностике и лечению железодефицита и анемии при ВЗК (2015) [15]:

1. процент насыщения трансферрина < 20%+;
2. ферритин < 100 мкг/л (уровень ферритина 30-100 мкг/л свидетельствует о сочетании ЖДА+АХЗ);
3. определение в сыворотке растворимых рецепторов к трансферрину – снижены при АХЗ, повышены при ЖДА.

В соответствии с 2.2.1. ЕССО Anaemia (2015) Statement 1B, 1C. минимальная диагностика при выявлении анемии включает: выполнение клинического анализа крови, определение уровня ферритина, процента насыщения трансферрина и С-реактивного белка.

Расширенная диагностика анемии включает: определение уровня витамина В₁₂ и фолатов, растворимых рецепторов к трансферрину.

Кратность обследования амбулаторных больных:

1 раз в 6-12 месяцев – при легком течении или ремиссии, и не реже 1 раза в 3 месяца – при активном заболевании.

Прочие положения

В соответствии с положением ЕССО anemia (2015) 2А, терапия препаратами железа рекомендована всем пациентам с ВЗК, у которых выявлена ЖДА (Е11).

По положению ЕССО Anemia (2015) 2В, целью лечения препаратами железа является нормализация уровня гемоглобина и восстановления запасов

железа (EL1). Скорость прироста уровня гемоглобина не менее 20 г/л, в течении 4 недель терапии считается адекватной [15].

Как лечить?

Пероральные препараты железа

(Положение ЕССО Anemia (2015) 2 E).

Пероральные препараты железа эффективны у пациентов с ВЗК без признаков активности заболевания, с анемией легкой степени и не имеющие в анамнезе указания на непереносимость этой группы препаратов (EL1) [15]. В большинстве исследований, представленных на рассмотрение ЕССО, при БК использовался железа сульфат. Так, по некоторым данным [7,11,14,34,42], оптимальные дозы элементарного железа составляют не более 100 мг в сутки и побочные эффекты от пероральных препаратов железа дозозависимы; а в тонкой кишке всасывается всего лишь от 10 до 30 мг железа в сутки [39].

Парентеральные формы препаратов железа

(Положение ЕССО anemia (2015) 2 C).

Внутривенно препараты железа применяются в качестве терапии первой линии у пациентов, имеющих активность ВЗК, с непереносимостью пероральных препаратов железа в анамнезе и уровнем гемоглобина менее 100 г/л (EL 1) [15]. Парентеральные препараты железа при БК эффективны как для лечения ЖДА, так и для поддержания депо железа [16,18,19,20,36,37].

Основные препараты железа для парентерального введения:

- железа(3) сахарат (венофер)
- железа(3) изомальтозат (монофер)
- железа(3) гидроксид декстран (космофер)
- железа карбоксимальтозат (феринжент) [25]

Венофер – вводится 3 раза в неделю, разовая доза: 200-300 мг железа (45-90 мин.), максимальная разовая доза – 500 мг (3,5 ч); монофер – вводится болюсно (100-200 мг) 3 раза в неделю (50 мг/мин.) или капельно до 20 мг/кг (30-60 мин.); космофер – вводится болюсно (100-200 мг) 3 раза в неделю или капельно до 20 мг/кг (4-6 часов); феринжент – вводится болюсно (200 мг в/в струйно) до 3 раз в неделю или капельно (до 1000 мг) 1 раз в неделю, требует тестовой дозы (25 мг) ввиду нередких побочных эффектов (до 4-15%), в т. ч. анафилактических реакций (0,5-5%). Венофер был более эффективен, чем пероральные препараты железа (прирост Нв >20 г/л наблюдали у 66% против 47% больных) [36,37] и лучше переносился (частота побочных эффектов 4% и 24%, соответственно) [14,51]. Феринжент, для разовых доз vs болюсного введения (максимум 3 инфузии по 1000 или

500 мг железа), эффективнее венофера (до 11 инфузий по 200 мг железа), в результате нормализация Нв наблюдалась у 72,8% против 61,8% пациентов [43,47,50].

Расчет потребностей в железе

(Положение ЕССО Anemia (2015) 2 D)

Установление потребностей в железе в случае лечения ЖДА при ВЗК, основанное на учете исходного уровня Нв и массы тела пациента, более эффективно, чем индивидуализация дозы с использованием традиционной формулы Ганзони (EL2). Формула Ганзони позволяет рассчитать кумулятивный дефицит железа в организме:

Дефицит железа (мг) = масса тела (кг) × (целевой Нв – фактический Нв в г/дл) × 2,4 + 500 мг

– целевой уровень Нв у пациента с массой тела <35 кг равен 13 г/дл;

– целевой уровень Нв у пациента с массой тела >35 кг 15 г/дл.

Переливание крови

(Положение ЕССО anemia (2015) 4 D)

Заместительная гемотрансфузия может быть обсуждена при анемии <70 г/л (EL4), а после гемотрансфузии показана дальнейшая терапия парентеральными препаратами железа (EL4) [15]. Показаниями для переливания крови при ВЗК являются: угрожающая жизни тяжелая анемия, нестабильность гемодинамики, неэффективность/непереносимость парентеральных форм железа [3,22,56].

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается ответом на проведенную терапию: прирост уровня гемоглобина на 20 г/л и более; целью же терапии являлась нормализация уровня гемоглобина и достижение целевого уровня (оптимально >400) [15]. Эффективность лечения не исключает повторного развития анемии при БК (50% случаев в течение 10 месяцев) [16].

Рецидивирование анемии

(Положение ЕССО anemia (2015) 3 B).

Рецидив анемии может быть признаком сохраняющейся активности кишечного воспаления, даже если сохраняется клиническая ремиссия и маркеры воспаления (С-РБ) в норме (EL5) [15]. В таких случаях необходимо обратить взор на анемию хронического заболевания, В₁₂ и фолиеводефицитную анемию и их коррекцию.

Лечение анемии хронического заболевания (АХЗ)

1. оптимизация терапии основного заболевания.

Наличие АХЗ является явным свидетельством активности ВЗК;

2. пациентам с АХЗ, имеющим недостаточный эффект от оптимизации терапии и в/в препаратов железа, могут быть назначены препараты, стимулирующие эритропоэз (ЕL1), целевой уровень гемоглобина – 120 г/л (ЕL5) [15].

Лечение В₁₂ и фолиеводефицитной анемий

1. при дефиците витамина В₁₂ у пациентов с БК оптимальным является парентеральный путь введения витамина (прежде всего, у пациентов с резекцией подвздошной/тонкой кишки);

2. доказательной базы ЕССО по решениям введения витамина В₁₂ нет (Консенсус по диагностике и лечению анемий при ВЗК не дает рекомендаций по дозам и схемам лечения);

3. при дефиците фолиевой кислоты возможен пероральный (1-5 мг в сутки) и парентеральный путь введения [15].

К сожалению, в нашей стране пока нет национальных рекомендаций по лечению ВЗК и их осложнений. Существуют Национальные рекомендации России и США по лечению В₁₂-дефицитной анемии при ВЗК. Представляем данные рекомендации к вашему вниманию.

Российские Национальные Рекомендации:

1000 мкг цианокобаламина ежедневно 3 дня, далее по 500 мкг ежедневно, после нормализации показателей крови – 500 мкг 1 раз в месяц п/к или в/м (пожизненно при резекции подвздошной кишки).

Национальные Рекомендации США:

1000 мкг ежедневно 1 раз в неделю, в течении следующего месяца – по 1000 мкг 1 раз в неделю, затем 1000 мкг 1 раз в месяц.

Оценка эффективности проводимой терапии заключается в обнаружении «ретикулоцитарного криза» на 4-10 сутки лечения.

Таким образом, согласно обзору мировой медицинской литературы по ВЗК и положениям ЕССО (2015), диагностика и рациональная, адекватная и своевременная коррекция анемий при ВЗК является одним из важнейших аспектов и требований, предъявляемых к терапии и реабилитации больных с ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника. В кн. Анемия – скрытая эпидемия / Пер. с англ. М.: МегаПро, 2004. – с. 57-59.

2. Козловская Л.В., Рамеев В.В. и соавт. Патогенез и клиническое значение анемии хронических заболеваний. Анемия. – 2005. – № 4. – с. 4-10.

3. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Anesthesiology. – 2006. – 105:198-208.

4. Andrews J.M., Travis S.P., Gibson P.R. et al. Systematic review: does concurrent therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes? Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009;29:459-69.

5. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. J.Clin. Invest. – 2004; 113: 1251-1253.

6. Bergamaschi G., Di Sabatino A., Albertini R. et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. Haematologica. – 2010;95:199-205.

7. Bodemar G., Kechagias S., Almer S. et al. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. Scand. J. Gastroenterol. – 2004;39:454-8.

8. Bregman D.B., Morris D., Koch T.A. et al. Hcpidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. Am. J. Hematol. – 2013;88:97-101.

9. Colombel J.F., Ferrari N., Debuysere H. et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. Gastroenterology. – 2000;118:1025-30.

10. Cronin C.C., Shanahan F. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol. – 2001;96:2296-8.

11. De Silva A.D., Tsironi E., Feakins R.M. et al. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005;22:1097-105.

12. Domenech E., Manosa M., Masnou H. et al. Infliximab for the treatment of chronic anemia in Crohn's disease. Am. J. Gastroenterol. – 2005;100:496.

13. Duerksen D.R., Fallows G., Bernstein C.N. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. Nutrition. – 2006;22:1210-3.

14. Erichsen K., Ulvik R.J., Nysaeter G. et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. Scand. J. Gastroenterol. – 2005;40:1058-65.

15. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. Journal of Crohn's and Colitis. – 2015. – v. 9, Issue 3. – p. 211-222.

16. Evstatiev R., Alexeeva O., Bokemeyer B. et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013; 11: 269-77.
17. Evstatiev R., Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut.* – 2012; 61: 933-52.
18. Evstatiev R., Marteau P., Iqbal T. et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* – 2011; 141: 846-53, e841-42.
19. Favrat B., Balck K., Breymann C. et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women – PREFER, a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One.* – 2014;9:e94217.
20. Ford D., Cohen M., Strauss W. et al. Evaluation of ferumoxytol treatment for iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal disorders who have a history of unsatisfactory oral iron therapy: results of a Phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* – 2013;144:S754.
21. Hpecidin G.T. A key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* – 2003; 102: 783–788.
22. Garcia-Erce J.A., Gomollon F., Munoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J. Gastroenterol.* – 2009;15:4686-94.
23. Gasche C., Berstad A., Befrits R. et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007;13:1545-53.
24. Gasche C., Lomer M.C., Cavill I. et al. Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* – 2004;53:1190-7.
25. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* – 2000;6:142-50.
26. Gasche C. Anemia in Inflammatory Bowel Disease. Bremen, Germany: Unimed. – 2008.
27. Gasche C., Kulnigg S. Intravenous Iron in Inflammatory Bowel Disease. *Seminars in Hematology.* 2006. – v. 43. – №4. – Suppl 6, S18-S22.
28. Gisbert J.P., Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* – 2008;103:1299-307.
29. Gomollon F., Gisbert J.P. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* – 2009;15:4659–65.
30. Goodhand J.R., Kamperidis N., Rao A. et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012;18:513-9.
31. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011;94:666S-672S.
32. Hochman J.A. Autoimmune hemolytic anemia associated with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2002;8:98-100.
33. Kallel L., Boubaker J., Filali A. Autoimmune hemolytic anemia in a young adult with Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis: an unusual association. *J. Crohns Colitis.* – 2009;3:134-5.
34. Khalil A., Goodhand J.R., Wahed M. et al. Efficacy and tolerability of intravenous iron dextran and oral iron in inflammatory bowel disease: a case-matched study in clinical practice. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011;23:1029-35.
35. Kishikawa H., Nishida J., Nakano M. et al. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia. *Dig. Dis. Sci.* – 2003;48:1376-9.
36. Koutroubakis I.E., Karmiris K., Makreas S. et al. Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anemia: a pilot study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006;18:421-5.
37. Koutroubakis I.E., Oustamanolakis P., Karakoidas C. et al. Safety and efficacy of total-dose infusion of low molecular weight iron dextran for iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* – 2010;55:2327-31.
38. Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: managing anemia in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006;24:1507-23.
39. Kulnigg S., Stoinov S., Simanenkov V. et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose [FERINJECT] randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* – 2008;103:1182-92.
40. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut.* – 2002;51:143-6.
41. Leo Carnerero E., Aoufi S., Montero Cuadrado I. et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with ulcerative colitis: response to infliximab. *Am. J. Gastroenterol.* – 2009;104:2370-1.
42. Lindgren S., Wikman O., Befrits R. et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anemia and restoring iron stores in IBD patients: a randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand. J. Gastroenterol.* – 2009;44:838-45.
43. Lyseng-Williamson K.A., Keating G.M. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anemia. *Drugs.* – 2009;69:739-56.
44. Molnar T., Farkas K., Szepes Z. et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with ulcerative colitis: the most important step is to induce complete remission. *Am. J. Gastroenterol.* – 2010;105:1203-4.
45. Naithani R., Mahapatra M., Kumar R. et al.

- Aplastic anemia and Crohn's disease – coincidence or association? *Indian J. Gastroenterol.* – 2005;24:183.
46. Oldenburg B., Koningsberger J.C., Berge Henegouwen G.P. et al. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2001;15:429-38.
47. Onken J.E., Bregman D.B., Harrington R.A. et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion.* – 2014;54:306-15.
48. Oustamanolakis P., Koutroubakis I.E., Kouroumalis E.A. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J. Crohns Colitis.* – 2011;5:381-91.
49. Oustamanolakis P., Koutroubakis I.E., Messaritakis I. et al. Measurement of reticulocyte and red blood cell indices in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis.* – 2011;5:295-300.
50. Reinisch W., Staun M., Tandon R.K. et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 [Monofer] compared with oral iron for treatment of anemia in IBD [PROCEED]. *Am. J. Gastroenterol.* – 2013;108:1877-88.
51. Schroder O., Mickisch O., Seidler U. et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease – a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* – 2005;100:2503-9.
52. Semrin G., Fishman D.S., Bousvaros A. et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006;12:1101-6.
53. Skikne B.S., Punnonen K., Caldron P.H. et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am. J. Hematol.* – 2011;86:923-7.
54. Stein J., Hartmann F., Dignass A.U. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010;7:599-610.
55. Tsiopoulos F.D., Manolakis A.C., Kapsoritakis A.N. et al. Autoimmune hemolytic anemia and ophthalmic artery thrombosis preceding the intestinal manifestations of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009;15:487-8.
56. Villanueva C., Colomo A., Bosch A. et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med.* – 2013;368:11-21.
57. Weiss G., Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica.* – 2010;95:175-8.
58. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* – 2005;352:1011-23.
59. Werner T., Wagner S.J., Martinez I. et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut.* – 2011;60:325-33.
60. Wiesen A., Wiesen J., Limaye S. et al. Mesalazine-induced aplastic anemia. *Am. J. Gastroenterol.* – 2009;104:1063.
61. Wilson A., Reyes E., Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.* – 2004;116 Suppl 7A:44S-9S.
62. Wu C.H., Wong J.M., Hsieh S.C. An unusual case of ulcerative colitis with concurrent extraintestinal manifestations of primary sclerosing cholangitis, thromboembolism, hemolytic anemia, and hemochromatosis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2005;38:224-9.
63. Yakut M., Ustun Y., Kabacam G. et al. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur. J. Intern. Med.* – 2010;21:320-3.
64. Yu L.Z., Qian S., Hong M. et al. A case of ulcerative colitis associated with autoimmune hemolytic anemia successfully treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Gastroenterol.* – 2010;105:2302-4.

НЕОСТИГМИН В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАРЕЗА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (Метаанализ и систематический обзор литературы)

Хомяков Е.А., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г.

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

[Ключевые слова: послеоперационный парез, неостигмин, парез ЖКТ]

NEOSTIGMINE FOR TREATMENT AND PROPHYLACTIC OF POSTOPERATIVE ILEUS (A meta-analysis and systematic review)

Khomayakov E.A., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

[Key words: ileus, colonic pseudo-obstruction, neostigmine]

*Адрес для переписки: Хомяков Е.А., ФГБУ «ГНЦК им.А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва,
123423, тел. 8-499-199-04-09, e-mail: info@gncr.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационный парез ЖКТ – одно из наиболее распространенных осложнений в колоректальной хирургии. Возникает, по независимым данным, в 10-17% случаев после полостных вмешательств [14,18,23]. Паралитическая кишечная непроходимость – предиктор длительной госпитализации [19]. Это очевидным образом отражается на стоимости лечения данной категории пациентов [14].

Считается, что в развитии послеоперационного пареза ЖКТ играют роль три основных механизма [1,2]: в послеоперационном периоде происходит активация α -адренорецепторов, что, в свою очередь, приводит к активизации симпатической нервной системы, которая угнетает перистальтику кишечника; хирургическая травма также способствует активации макрофагов, увеличению количества лейкоцитов и нейтрофильной инфильтрации, что приводит к воспалительному ответу [16,21]; применение наркотических анальгетиков во время операции и в послеоперационном периоде приводит к нарушению работы сфинктеров ЖКТ вследствие неселективного воздействия на опиоидные рецепторы [32].

Адекватной, общепризнанной схемы лечения послеоперационного пареза ЖКТ в настоящее время нет. Неостигмин – антихолинэстеразный

препарат, связывается с молекулами ацетилхолинэстеразы, в результате чего останавливается гидролиз ацетилхолина и усиливается холинергическая передача. Данный препарат широко используется в клинической практике, как в лечении, так и в профилактике послеоперационного пареза ЖКТ. По изучению роли неостигмина в данном контексте было проведено несколько исследований [3,9,10,11,24,27,28]. Полученные результаты весьма противоречивы.

ЦЕЛЬ

Цель данного метаанализа – на основании имеющихся литературных данных оценить эффективность неостигмина в лечении и профилактике послеоперационного пареза ЖКТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В метаанализ были включены проспективные рандомизированные контролируемые исследования, изучающие влияние неостигмина на кишечную функцию в послеоперационном периоде, опубликованные с января 1986 г. по декабрь 2015 г. К анализу привлекались только опубликованные данные.

Критерии включения: проспективные рандомизированные исследования на взрослых пациентах, перенесших лапароскопическую или открытую операцию на брюшной полости, получавших неостигмин в послеоперационном периоде в качестве профилактики или лечения пареза ЖКТ с последующей оценкой кишечной функции.

Критерии исключения:

1. Ретроспективный дизайн исследований
2. Отсутствие группы контроля
3. Механическая толстокишечная непроходимость
4. Исследования на пациентах после Кесарева сечения и грыжесечения
5. Педиатрические исследования.
6. Синдром Огилви

Оцениваемые показатели:

1. Разрешение симптомов пареза ЖКТ (факт отхождения газов или стула)
2. Сроки отхождения газов в послеоперационном периоде
3. Сроки отхождения стула в послеоперационном периоде
4. Нежелательные явления

Поиск литературы проводился при помощи запроса по ключевым словам: [[Colonic pseudo-obstruction] OR [ACPO] OR [Intestinal paralysis] OR [Ileus]] AND[[Prostigmine] OR [Neostigmine]] по базам данных Medline, Cochrane и Science Direct, без фильтров по языку, дате или статусу публикации. Дополнительные источники были выявлены при помощи ручного поиска по библиографическим

данным обзоров литературы и по запросу в поисковой системе Google. Блок-схема систематического поиска представлена на рисунке 1.

Характеристика исследований, включенных в метаанализ, представлена в таблице 1. Качество каждого исследования оценивали по системе Jadad [15] и CONSORT [29].

В метаанализ включены 6 рандомизированных исследований, из которых 2 посвящены лечению и 3 – профилактике послеоперационного пареза ЖКТ. Сопоставимые нежелательные эффекты приведены в двух из включенных в работу исследований (Табл. 1).

Исследования, включающие пациентов после Кесарева сечения и грыжесечения, были исключены из анализа по причине отсутствия манипуляций с кишкой, а, следовательно, важного компонента послеоперационного пареза ЖКТ – стресс реакции кишечника на вмешательство.

Синдром Огилви – состояние динамической кишечной непроходимости, обусловленное расстройством симпатической иннервации [26]. В данную работу не включались исследования на терапевтических пациентах. Исследование Ponес R.J. и соавт. было исключено из анализа основных оцениваемых показателей, но не было исключено из анализа нежелательных явлений, поскольку включало как послеоперационных больных, так и с нарушением кишечной проходимости на фоне сопутствующих заболеваний [28].

Исследование Orlando E. [27] было исключено

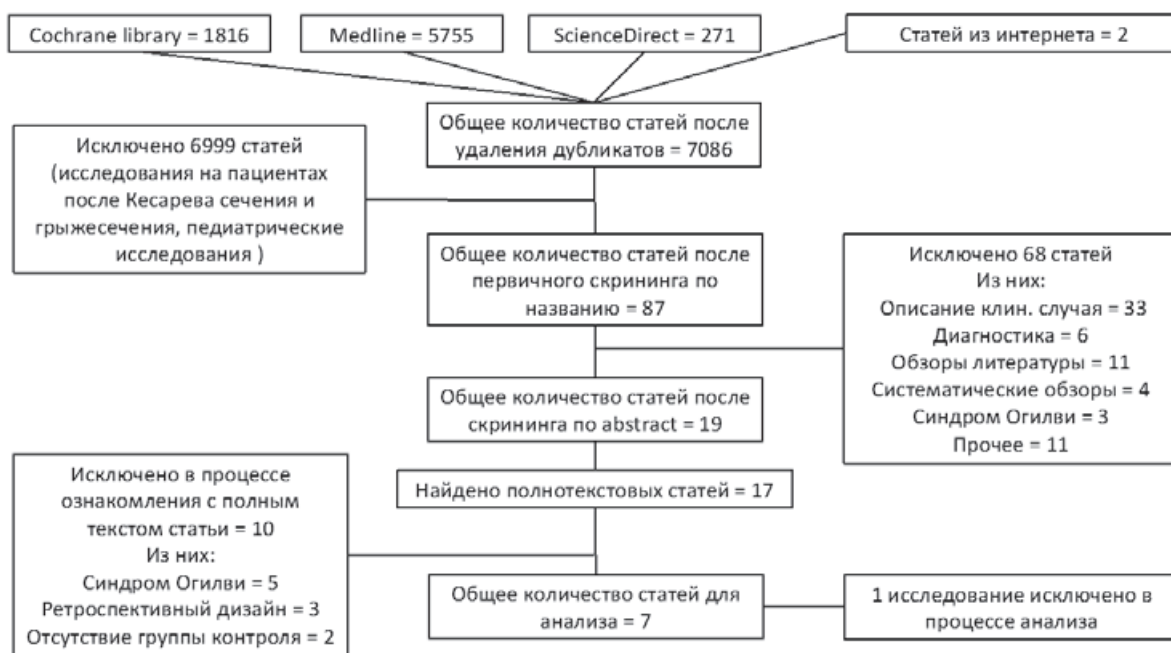


Рисунок 1. Систематический поиск литературы

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в данную работу

Caliscan E., et al. (2008) [3]

Материалы и методы	Страна исследования	Турция
	Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное
	Рандомизация	Метод запечатанных конвертов
	Ослепление	Двойное слепое
Пациенты	Общее количество пациентов	45
	Количество проанализированных пациентов	34
	Контрольная группа: N (возраст)	16 (63±7)
	Основная группа: N (возраст)	18 (57±8)
	Критерии включения	Пациенты с ASA 1-2, которым планировалось оперативное вмешательство на брюшном отделе аорты по поводу аневризмы или окклюзии
	Критерии исключения	1) Невозможность поставить эпидуральный катетер на уровне T7-T8 2) Пропущенная доза неостигмина
	Операция	На брюшном отделе аорты по поводу аневризмы или окклюзии
Вмешательство	Препарат	Неостигмин
	Профилактика/лечение	Профилактический прием
	Доза	1 мг/кг
	Метод введения	Эпидурально
	Сроки введения	Сразу после операции и каждые 8 часов
Основные оцениваемые показатели	Срок появления перистальтики Срок появления газов Срок первого стула Нежелательные явления Койко-день	
Качество исследования	Jadad	4
	CONSORT	21
Комментарии		

Ponec R.J., et al. (1999) [28].

Материалы и методы	Страна исследования	США
	Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное
	Рандомизация	Метод не указан
	Ослепление	Двойное слепое
Пациенты	Общее количество пациентов	21
	Количество проанализированных пациентов	21
	Контрольная группа: N (возраст, лет)	10 (64 (43-83))
	Основная группа: N (возраст)	11 (67 (40-82))
	Критерии включения	Пациенты с острой динамической кишечной непроходимостью с выраженной дилатацией толстой кишки (диаметр слепой кишки более 10 см), при отсутствии механических препятствий, вследствие хирургического вмешательства или сопутствующих заболеваний

из анализа, поскольку основной оцениваемый показатель этого двойного слепого рандомизи-

рованного исследования – факт восстановления кишечной функции на 4 сутки после операции.

	Критерии исключения	1) Брадикардия менее 60 уд/мин. 2) Систолическое давление <90 мм рт. ст. 3) Подозрение на перфорацию толстой кишки 4) Бронхоспазм 5) Прием других прокинетиков (цизаприд или метоклопрамид) 6) Беременность 7) Колоректальный рак 8) Уровень креатинина > 265 мкмоль/л
	Операция	11 человек – после операции, тип вмешательства не указан. Синдром Огилви – 10 человек
Вмешательство	Препарат	Неостигмин
	Профилактика/ лечение	Лечение
	Доза	2,0 мг
	Метод введения	Внутривенно
	Сроки введения	При рентгенологическом подтверждении динамической кишечной непроходимости кишки (диаметр слепой кишки более 10 см) при неэффективной терапии (назогастральный зонд, коррекция водно-электролитных нарушений).
Основные оцениваемые показатели	Газы или стул через 30 мин. после введения Сокращение диаметра толстой кишки Сокращение окружности живота Нежелательные явления	
Качество исследования	Jadad	4
	CONSORT	20
Комментарии	Исключено из анализа сроков восстановления кишечной функции по причине включения пациентов с синдромом Огилви Не исключено из анализа нежелательных явлений	

Myrhoj T., et al. (1988) [24].

Материалы и методы	Страна исследования	Дания
	Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное
	Рандомизация	Метод не указан
	Ослепление	Двойное слепое
Пациенты	Общее количество пациентов	90
	Количество проанализированных пациентов	86
	Контрольная группа: N (возраст, лет)	44
	Основная группа: N (возраст)	42
	Критерии включения	Отсутствие газов или стула через 48 часов после операции на брюшной полости открытым доступом. Тип операции не указан.
	Критерии исключения	1) Беременность 2) Возраст моложе 18 лет 3) 2 пациента исключены по причине канцелярской ошибки 4) 2 пациента – ошибка рандомизации
	Операция	Операции на желудке – 24 На печени/поджелудочной железе – 16 На кишке – 46. Тип операции не указан.
Вмешательство	Препарат	Неостигмин
	Профилактика/ лечение	Лечение
	Доза	0,5 мг
	Метод введения	Внутримышечно
	Сроки введения	Каждые 3 часа при отсутствии перистальтики через 48 часов после операции

Основные оцениваемые показатели	Газы или стул через 9 ч после введения	
Качество исследования	Jadad	2
	CONSORT	7
Комментарии	Отсутствует рентгенологический контроль	

Fanaei S.A., et al. (2008) [9].

Материалы и методы	Страна исследования	Иран
	Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное
	Рандомизация	Метод не указан
	Ослепление	Двойное слепое
Пациенты	Общее количество пациентов	42
	Количество проанализированных пациентов	42
	Контрольная группа: N (возраст, лет)	21 (63±12)
	Основная группа: N (возраст)	21 (65±14)
	Критерии включения	Пациенты с острой динамической кишечной непроходимостью с выраженной дилатацией толстой кишки (диаметр слепой кишки более 10 см), при отсутствии механических препятствий, вследствие хирургического вмешательства
	Критерии исключения	1) Брадикардия менее 60 уд/мин. 2) Систолическое давление <90 мм рт. ст. 3) Подозрение на перфорацию толстой кишки 4) Бронхоспазм 5) Прием других прокинетики (цизаприд или метоклопрамид) 6) Беременность 7) Колоректальный рак 8) Уровень креатинина > 265 мкмоль/л
	Операция	Простатэктомия – 11 Лап. аппендэктомия – 10 Лап. холецистэктомия – 8 Операции на конечностях – 11 Экспл. лапаротомия – 1 Расщепление спаек – 1
Вмешательство	Препарат	Неостигмин
	Профилактика/лечение	Лечение
	Доза	2,5 мг
	Метод введения	Внутривенно
	Сроки введения	При рентгенологическом подтверждении динамической кишечной непроходимости кишки (диаметр слепой кишки более 10 см) при неэффективной терапии (назогастральный зонд, коррекция водно-электролитных нарушений) в течении 24 часов.
Основные оцениваемые показатели	Газы или стул через 3 ч после введения Сокращение окружности живота Нежелательные явления	
Качество исследования	Jadad	2
	CONSORT	17
Комментарии		

а основной оцениваемый показатель исследований по профилактическому приему неостигмина, включенных в анализ, – сроки отхождения газов или стула.

Статистический анализ:

Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения Comprehensive Meta-Analysis V3.3.

Для бинарных показателей (факт восстановления

Garcia-Caballero M., et al. (1993) [10].

Материалы и методы	Страна исследования	Испания
	Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное
	Рандомизация	Метод не указан
	Ослепление	Openlabel
Пациенты	Общее количество пациентов	100
	Количество проанализированных пациентов	40
	Контрольная группа: N (возраст, лет)	20
	Основная группа: N (возраст)	20
	Критерии включения	Пациенты после холецистэктомии
	Критерии исключения	1) Прием препаратов наперстянки или верапамила 2) Сердечная недостаточность 3) Гипотензия или брадикардия 4) Инсулин-зависимый тип диабета 5) Хронический бронхит 6) Обструктивная кардиомиопатия
	Операция	Открытая или лапароскопическая холецистэктомия
Вмешательство	Препарат	Неостигмин
	Профилактика/лечение	Профилактика
	Доза	0,5 мг
	Метод введения	Подкожно
	Сроки введения	Сразу после операции и каждые 12 часов до появления газов или стула
Основные оцениваемые показатели	Срок появления газов Срок первого стула Нежелательные явления	
Качество исследования	Jadad	3
	CONSORT	19
Комментарии		

кишечной функции через определенное время после оперативного вмешательства и нежелательные явления) расчет отношения шансов проводился по методу Peto. Данный метод предназначен для анализа редких, но близких по частоте в экспериментальных и контрольных группах событий (ОШ приближено к 1), а также, когда одно из событий = 0. Для количественных данных (сроки восстановления кишечной функции (стул и газы) при профилактическом приеме неостигмина) анализ проводился при помощи разности нестандартизованных средних. Поскольку в исследовании Hallerback B. (1987) приведены показатели ошибки среднего, пересчет на стандартное отклонение производился по формуле: $\sigma = SEM \times \sqrt{n}$.

Статистическая гетерогенность оценивалась при включении в анализ трех и более исследований при помощи статистики I^2 и Q -критерия Кохрана. Визуальная оценка однородности данных исследований представлена при помощи графика Funnel plot. Существенная гетерогенность расценивалась при I^2 , превышающем 50%.

Для каждой гипотезы, разница в оценках эффекта лечения между двумя группами оценивалась при помощи Z-теста, значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Все оценки эффекта представлены при 95% доверительном интервале.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение неостигмина отдельно рассмотрено с позиции его эффективности при лечении послеоперационного пареза ЖКТ и его профилактики, соответственно.

Лечение

В анализ результатов лечения включено 2 исследования: всего 128 пациентов (63 человека – в основной группе и 65 человек – в контрольной). Совокупная эффективность неостигмина в разрешении симптомов послеоперационного пареза ЖКТ составляет 44.4% (19-95%) по сравнению с 23% в группе плацебо (0,0-34,0%) (ОШ по методу Peto = 4,3 (95% ДИ: 0,054 – 352,5; $p = 0,53$)) (Табл. 2).

Hallerback B., et al. (1987) [11].

Материалы и методы	Страна исследования	Швеция
	Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное
	Рандомизация	Метод не указан
	Ослепление	Двойное слепое
Пациенты	Общее количество пациентов	62
	Количество проанализированных пациентов	35
	Контрольная группа: N (возраст, лет)	17 (51±3)
	Основная группа: N (возраст)	18 (58±3)
	Критерии включения	Пациенты после холецистэктомии
	Критерии исключения	1) Обструктивная болезнь легких 2) Сердечная недостаточность 3) Аритмия 4) Беременность и лактация 5) Инсулинзависимый тип диабета 6) Печеночная или почечная недостаточность 7) Прием антихолинергических препаратов 8) Перитонит в послеоперационном периоде
Вмешательство	Операция	Холецистэктомия
Вмешательство	Препарат	Неостигмин
	Профилактика/лечение	Профилактика
	Доза	0,5 мг
	Метод введения	Подкожно
	Сроки введения	Сразу после операции и каждые 12 часов до появления газов или стула
Основные оцениваемые показатели	Срок появления газов Срок первого стула Нежелательные явления	
Качество исследования	Jadad	3
	CONSORT	16
Комментарии		

Профилактика

Оценка сроков отхождения первых газов в послеоперационном периоде проводилась также на 2 исследованиях, включавших в общей сложности 71 пациента. Неостигмин сокращает время до отхождения первых газов (Табл. 3). Разность нестандар-

тизованных средних = -14,7 ч, данные показатели достигают статистически значимых различий (95% ДИ: -26,3 – -3,15; p=0,013).

Анализ сроков отхождения первого стула был проведен на 3-х исследованиях, включавших 106 пациентов (Табл. 4). Разность нестандартизованных средних составила -9,6 и, тем не менее, данные показатели не достигают статистически значимых различий (95% ДИ: -23,9 – 4,8; p = 0,2). Исследования, включенные в данный анализ, были однородны: $Q = 0,3$, $I^2 = 0,0001$, $t^2 = 0,0001$. Симметричность распределения исследований представлена на графике funnelplot (Рис. 2).

Нежелательные явления

Сопоставимые нежелательные явления приведены в двух из 6 оцениваемых исследований (Табл. 5). Повышенная секреция фиксировалась в 15,6% (9,5–27,2%) случаев (ОШ по методу Peto=8,1 (95% ДИ: 1,3 – 49,9; p=0,024)), абдоминальные боли возникали у 53,1% больных (42,8–72%) (ОШ по методу Peto=14,5 (95% ДИ: 4,7 – 44,0; p<0,001)), а бради-

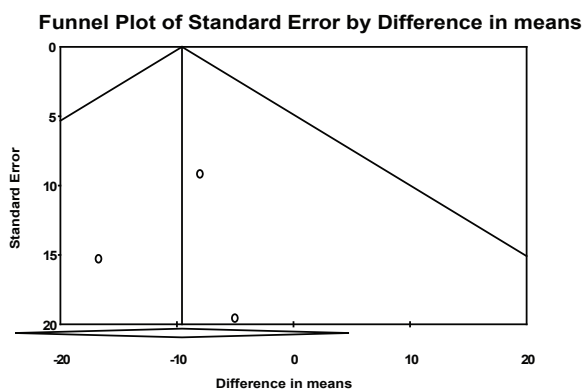


Рисунок 2. Funnel plot

Таблица 2. Сводная таблица результатов – лечение

Исследование, год	Эффект		Статистический анализ				Peto odds ratio и 95% ДИ
	Контрольная группа	Основная группа	ОШ по методу Peto	95% ДИ	Z	P	
Myrthoj T., 1988	15/44	8/42	0,468	0,18-1,2	-1,566	0,117	
Fanaei S., 2008	0/21	20/21	41,566	12,56-137,5	6,105	0,000	
			4,344	0,054-352,5	352,5	0,513	

Таблица 3. Сводная таблица результатов – профилактика – газы

Исследование, год	Эффект		Статистический анализ				Diff in means и 95% ДИ
	Контрольная группа п, (м, часы)	Основная группа п, (м, часы)	diffinmeans	95% ДИ	Z	P	
Caliskan E., 2008	16 (36,6±19,1)	18 (21,8±15,6)	-14,8	-26,47--3,13	-2,49	0,013	
Garcia-Caballero M., 1993	20 (60)	17 (50)	-10,0	-88,78--66,7	-0,25	0,8	
			-14,7	-26,23--3,15	-2,5	0,013	

Таблица 4. Сводная таблица результатов – профилактика – стул

Исследование, год	Эффект		Статистический анализ				Diff in means и 95% ДИ
	Контрольная группа п, (м, часы)	Основная группа п, (м, часы)	diffinmeans	95% ДИ	Z	P	
Caliskan E., 2008	16 (75,0±48,0)	18 (58,3±41,3)	-16,7	-46,7--13,3	-1,1	0,3	
Garcia-Caballero M., 1993	20 (89)	17 (84)	-5,0	-43,4--33,4	-0,3	0,8	
Hallerback B., 1987	17 (90±28,9)	18 (82±25,45)	-8,0	-26,0--10,0	-0,9	0,4	
			-9,6	-23,9--4,8	-1,3	0,2	

кардия отмечалась в 9,3% наблюдений (4,7–19%) (ОШ по методу Peto = 7,4 (95% ДИ: 0,743 – 74,4; p = 0,088)).

ОБСУЖДЕНИЕ

Активация симпатической нервной системы, которая подавляет моторику ЖКТ, играет ключевую роль в запуске пареза желудочно-кишечного тракта; парасимпатическая система, обладающая противоположным эффектом, в послеоперационном периоде угнетается [20,21,22].

Баланс симпатической и парасимпатической нервной системы регулируется высвобождением ацетилхолина в нервных окончаниях энтеральной нервной системы.

Энтеральная нервная система – сложная сеть нейронов, состоящая из двух сплетений кишечной стенки – подслизистое сплетение – Мейснера и мышечное сплетение Ауэрбаха [31]. Кишечная нервная система тонкой кишки отличается от таковой в толстой кишке и содержит щелевые контакты, что обуславливает согласованную миоэлектрическую активность, и, возможно, объясняет

более быстрое восстановление функции тонкой кишки в послеоперационном периоде, по сравнению с толстой кишкой [1].

Таким образом, существует общее мнение, что в некоторой степени, послеоперационный парез ЖКТ – «нормальный» и обязательный физиологический ответ на операцию на органах брюшной полости [22,38].

Клинически парез желудочно-кишечного тракта проявляется вздутием живота, диффузными, постоянными болями в животе, тошнотой и/или рвотой, задержкой отхождения газов, невозможностью перорального приема пищи. Пациенты с парезом ЖКТ бездвигательны, испытывают дискомфорт и боль, у них повышен риск осложнений со стороны легких. Послеоперационный парез ЖКТ – причина длительной госпитализации [7].

Единого мнения, что считать парезом желудочно-кишечного тракта и каковы «нормальные» сроки восстановления кишечной функции в послеоперационном периоде нет. Согласно фундаментальному труду Schwartz's Principles of Surgery [30], послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта – состояние динамической кишечной непроходимости, при котором, под влиянием до конца

Таблица 5. Нежелательные явления (НЯ) лечения неостигмином

Повышенная секреция

Исследование, год	Встречаемость НЯ		Статистический анализ				Peto odds ratio и 95% ДИ
	Контрольная группа	Основная группа	ОШ по методу Peto	95% ДИ	Z	P	
Ponac R., 1999	0/10	3/11	8,341	0,766-90,878	1,741	0,082	
Fanaei S., 2008	0/21	2/21	7,768	0,469-128,54	1,432	0,152	
			8,095	1,313-49,9	2,254	0,024	

Брадикардия

Исследование, год	Встречаемость НЯ		Статистический анализ				Peto odds ratio и 95% ДИ
	Контрольная группа	Основная группа	ОШ по методу Peto	95% ДИ	Z	P	
Ponac R., 1999	0/10	2/11	7,460	0,433-128,59	1,383	0,167	
Fanaei S., 2008	0/21	1/21	7,389	0,147-372,39	1,000	0,317	
			7,435	0,743-74,43	1,707	0,088	

Абдоминальные боли

Исследование, год	Встречаемость НЯ		Статистический анализ				Peto odds ratio и 95% ДИ
	Контрольная группа	Основная группа	ОШ по методу Peto	95% ДИ	Z	P	
Ponac R., 1999	0/10	8/11	18,860	3,374-105,42	3,345	0,001	
Fanaei S., 2008	0/21	9/21	11,999	2,797-51,485	3,344	0,001	
			14,492	4,767-44,050	4,713	0,000	

не изученных факторов, нарушается скоординированная пропульсивная моторика ЖКТ, что приводит к невозможности перорального приема пищи после хирургического вмешательства.

Сроки идентификации послеоперационного пареза ЖКТ варьируют, по данным отдельных авторов, с 3 по 5 день после операции [5, 19, 33].

Согласно консенсусу Delaney C., Kehlet H., Senagore A.J. et al. Clinical consensus update in general surgery (2006), опубликованному он-лайн, послеоперационным парезом ЖКТ считается отсутствие маркеров перистальтики (газов или стула) и невозможность перорального приема пищи через 5 дней у пациентов, перенесших операцию на брюшной полости открытым доступом, или 3 дня после лапароскопической операции [7].

Поскольку единичные перистальтические волны после операции в тонкой кишке появляются через 4-8 часов, перистальтика возвращается к нормальному уровню приблизительно через 24 часа, а толстая кишка возобновляет свою функцию в период 48-72 часа после операции, мы полагаем, что отсутствие перистальтики более 72 часов дает право постановки диагноза послеоперационного пареза ЖКТ [6, 20].

Неостигмин считается эффективным методом стимуляции перистальтики кишечника и широко используется в клинической практике, как для профилактики, так и для лечения послеоперационного пареза ЖКТ.

Неостигмин, обратимо ингибирует гидролиз ацетилхолина в области холинергической передачи [25]. Воздействие неостигмина обусловлено двумя механизмами: увеличение количества свободного ацетилхолина и косвенной стимуляцией никотиновых и мускариновых рецепторов [25], что стимулирует сокращение гладкой мускулатуры [34, 36]. Неостигмин имеет быстрое начало (<20 мин.) и короткую продолжительность действия (<2 ч.) [25]. Первым об успешном первичном опыте использования системных симпатолитических лекарственных средств в лечении динамической кишечной непроходимости заявил Catchpole B.N. [4] в 1969 году. Тем не менее, результаты последующего рандомизированного исследования, проведенного в 1971 г., не подтвердили его эффективности [12]. В последующих исследованиях, оценивающих эффективность неостигмина в лечении послеоперационного пареза ЖКТ, получены весьма противоречивые результаты, в них использованы разные

дозы и разный метод введения препарата [9,24]. Согласно полученным нами в ходе метаанализа данным, неостигмин эффективен лишь у 21% больных. Тем не менее, совокупная мощность исследований, включенных в работу, недостаточна для формулировки однозначных выводов.

Возможность использования неостигмина как в лечении, так и профилактике послеоперационного пареза ЖКТ продемонстрирована Kreis M.E. и соавт. в 2001 г. [17]. В исследование были включены 12 больных после передней резекции прямой кишки и 7 здоровых добровольцев. Пациенты получали внутривенно неостигмин в дозе 5 мг/кг в 1-3 дни после операции. Кишечная функция оценивалась при помощи манометрии. В группе послеоперационных больных прирост перистальтического индекса составил с базовых 135 ± 28 мм рт. ст./мин. до 574 ± 219 мм рт. ст./мин. после приема неостигмина. У здоровых добровольцев неостигмин повышал перистальтический индекс толстой кишки с 184 ± 73 до 446 ± 114 мм рт. ст./мин. ($p < 0,05$) [17]. Несмотря на то, что метаанализ результатов исследований по влиянию профилактического приема неостигмина на сроки восстановления кишечной функции в послеоперационном периоде показал достоверно более раннее отхождение первых газов (разность нестандартизованных средних = 14 часов) у больных, профилактически получающих неостигмин ($p = 0,013$), средние сроки отхождения первого стула статистически значимых различий не достигли ($p = 0,2$).

Клиническая целесообразность сокращения средних сроков отхождения газов на 14 часов, несмотря на достижение статистически достоверных различий, спорна, поскольку данный показатель в приведенных исследованиях укладывается в пределы физиологических норм (восстановление функции < 72 часов) и составляет 1 сутки в группе неостигмина и 1,5 суток в группе плацебо. Кроме того, профилактическое назначение неостигмина может быть ограничено проявлением побочных мускариновых эффектов, включающих: абдоминальные боли, гиперсаливацию и брадикардию [13]. Данные нежелательные явления клинически значимы, а частота их проявлений достигает статистически значимой вероятности (повышенная секреция – 15,6%; абдоминальные боли – 53,1%; брадикардия – 9,3%).

Проведенные ранее метаанализы [8,35,37] пришли к аналогичным выводам: неостигмин – потенциально эффективный метод лечения паралитической кишечной непроходимости, он имеет характерный профиль нежелательных явлений, но имеющиеся литературные данные недостаточны для формулировки однозначных рекомендаций.

ВЫВОДЫ

Не доказана эффективность неостигмина в лечении послеоперационного пареза ЖКТ.

При профилактическом приеме неостигмин сокращает сроки восстановления кишечной функции в послеоперационном периоде, тем не менее, клиническая целесообразность его назначения – сомнительна.

Применение неостигмина достоверно связано с определенными рисками для пациентов, с позиции проявлений нежелательных явлений. Данные нежелательные явления клинически значимы и ограничивают профилактическое назначение неостигмина в послеоперационном периоде.

Дальнейшие перспективы

Необходимо проведение дополнительных рандомизированных испытаний с размером выборки более 75 человек в каждой группе, что при предполагаемой разнице в эффекте 21% и мощности исследования 80% будет достаточно для получения статистически значимых различий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baig M.K., Wexner S.D. Postoperative ileus: a review. *Dis. Colon Rectum.* – 2004. 47:516-526.
2. Behm B., Stollman N. Postoperative ileus: etiologies and interventions. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. 1 (2):71-80.
3. Caliskan E., Turkoz A., Sener M. et al. A prospective randomized double-blind study to determine the effect of thoracic epidural neostigmine on postoperative ileus after abdominal aortic surgery. *Anesth. Analg.* – 2008. 106 (3):959-64.
4. Catchpole B.N. Ileus: use of sympathetic blocking agents in its treatment. *Surgery.* – 1969. 66:811-20.
5. Chang S.S., Cookson M., Baumgartner R.G. et al. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. *J. Urol.* – 2002. 167:2012-2016.
6. Cuttillo G., Maneschi F., Franchi M. et al. Early feeding compared with nasogastric decompression after major gynecologic surgery: a randomized study. *Obstet. Gynecol.* – 1999. 93:41-45.
7. Delaney C., Kehlet H., Senagore A.J. et al. Clinical consensus update in general surgery [Internet]. 2006. Roswell: pharmatecture, LLC. http://www.clinicalwebcasts.com/pdfs/GenSurg_WEB.pdf
8. Elsner J.L., Smith J.M., Ensor C.R. Intravenous neostigmine for postoperative acute colonic pseudo-obstruction. *AnnPharmacother.* – 2012. 46 (3):430-5.

9. Fanaei S.A., Hasan Ali M., Mehran M. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction in patients with abdominal surgery. *Kowsar Med. J.* – 2008.12 (4):331-59.
10. Garcia-Caballero M., Vara-Thorbeck C. The evolution of postoperative ileus after laparoscopic cholecystectomy: a comparative study with conventional cholecystectomy and sympathetic blockade treatment. *Surg. Endosc.* – 1993. 7 (5):416-419.
11. Hallerback B., Ander S., Glise H. Effect of combined blockade of beta-adrenoceptors and acetylcholinesterase in the treatment of postoperative ileus after cholecystectomy. *Scand. J. Gastroenterol.* – 1987. 22:420-424.
12. Heimbach D.M., Crout J.R. Treatment of paralytic ileus with adrenergic neuronal blocking drugs. *Surgery.* – 1971. 69:582-87.
13. Holte K., Kehlet H. Postoperative ileus: progress towards effective management. *Drugs.* – 2002. 62:2603-15.
14. Iyer S., Saunders W.B., Stenkowski S. Economic burden of postoperative ileus associated with colectomy in the United States. *J. Manag. Care Pharm.* – 2009. 15:485-494.
15. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin. Trials.* – 1996. 17 (1):1-12.
16. Kalf J.C. et al. (2003) Intra-abdominal activation of a local inflammatory response within the human muscularis externa during laparotomy. *Ann. Surg.* – 237: 301-315.
17. Kreis M.E., Kasperek M., Zittel T.T. et al. Neostigmine increases postoperative colonic motility in patients undergoing colorectal surgery. *Surgery.* – 2001. 130 (3):449-56.
18. Kronberg U., Kiran R.P., Soliman M.S. et al. A characterization of factors determining postoperative ileus after laparoscopic colectomy enables the generation of a novel predictive score. *Ann. Surg.* – 2011.253:78-81
19. Livingston E.H., Passaro E.P. Postoperative ileus. *Dig. Dis. Sci.* – 1990. 35 (1):121-32.
20. Livingston E.H. Stomach and duodenum. Chapter in: Norton J.A., Bollinger R.R., Chang A.E., et al. *Surgery: Basic Science and Clinical Evidence.* New York, Springer-Verlag. – 2001:489-516.
21. Mattei P., Rombeau J.L. Review of the pathophysiology and management of postoperative ileus. *World J. Surg.* – 2006. 30 (8):1382-1391.
22. Miedema B.W., Johnson J.O. Methods for decreasing postoperative gut dysmotility. *Lancet Oncol.* – 2003. 4 (6):365-372.
23. Millan M., Biondo S., Fracalvieri D. et al. Risk factors for prolonged postoperative ileus after col-orectal cancer surgery. *World J. Surg.* – 2012. 36:179-185.
24. Myrholm T., Olsen O., Wengel B. Neostigmine in postoperative intestinal paralysis: a double-blind, clinical, controlled trial. *Dis. Colon Rectum.* – 1988. 31:378-379.
25. Nair V.P., Hunter J.M. Anticholinesterases and anticholinergic drugs. *Contin. Educ. Anaest. Crit. Care Pain.* – 2004. 4 (5):164-8.
26. Ogilvie W.H. Large-intestine colic due to sympathetic deprivation. *Br. Med. J.* 1948. 2:671-673.
27. Orlando E., Finelli F., Colla M. et al. A double-blind study of neostigmine versus placebo in paralytic ileus as a result of surgical interventions. *Minerva Chir.* – 1994. 49:451-5.
28. Ponc R.J., Saunders M.D., Kimmey M.B. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N. Engl. J. Med.* – 1999. 341 (3):137-41.
29. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D. for the CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann. Int. Med.* – 2010:152.
30. Schwartz's Principles of Surgery, 8th ed, Brunicaardi FC (Ed). McGraw Hill. – 2005.
31. Simeone D.M. Anatomy and physiology of the small intestine. Chapter in: Mulholland M.W, Lillemo K.D., et al. *Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. – 2006:756-766.
32. Sternini C. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. μ -opioid receptors in the enteric nervous system. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. 281:8-15.
33. Svatek R.S., Fisher M.B., Williams M.B. et al. Age and body mass index are independent risk factors for the development of postoperative paralytic ileus after radical cystectomy. *Urology.* – 2010. 76:1419-1424.
34. Tobin G., Giglio D., Lundgren O. Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. 60 (1):3-21.
35. Traut U. et al. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database of Systemic Reviews.* – 2008.
36. Uchiyama T., Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes of the bladder and gastrointestinal tract. *J Smooth Muscle Res.* – 2004. 40 (6):237-47.
37. Valle R.G.L., Godoy F.L. Neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction: A meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery.* – 2014. 3:60-64.
38. Waldhausen J.H., Shaffrey M.E., Skenderis B.S. et al. Gastrointestinal myoelectric and clinical patterns of recovery after laparotomy. *Ann. Surg.* – 1990. 211 (6):777-785.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРТОЛИЗУМАБА ПЭГОЛА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (обзор литературы)

Шапина М.В., Халиф И.Л., Нанаева Б.А.

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

[Ключевые слова: болезнь Крона, цертолизумаб пэгол]

CERTOLIZUMAB PEGOL IN CROHN'S DISEASE (review)

Shapina M.V., Khalif I.L., Nanaeva V.A.
State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

[Key words: Crohn's disease, Certolizumab pegol]

*Адрес для переписки: Шапина Марина Владимировна, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адия, д. 2, Москва, 123423, тел. +7 (499)199-06-57, e-mail: shapina.mv@yandex.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) – это хроническое воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), которое может поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По поводу оптимальной терапии БК на сегодняшний день нет универсального подхода. Большинство пациентов получают иммуносупрессивную терапию, а в тяжелых случаях гормональную и антибактериальную терапию [1]. В то же время, не все пациенты отвечают или хорошо переносят данные препараты [2], что, в свою очередь, требует альтернативных подходов, в частности, назначения ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α).

Провоспалительный цитокин ФНО- α частично опосредует патогенез БК [3]. Снижение концентрации ФНО- α приводит к стиханию симптомов воспаления при БК [4]. В связи с этим, ингибиторы ФНО- α стали активно применяться для лечения пациентов с БК, которые не отвечают на базисную терапию [1,5]. Наряду с адалимумабом и инфликсимабом в США, России и ряде европейских стран для лечения БК зарегистрирован цертолизумаб пэгол (далее ЦЗП), который, в связи с особенностями строения молекулы, имеет отличительные свойства [6].

Строение молекулы

ЦЗП является моноклональным антителом к ФНО- α , представляющим собой Fab-фрагмент, соединенный с молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) (пэгилированный Fab-фрагмент). Антитела получа-

ют на гибридомах для связывания с человеческим ФНО- α . Комплементарно определяемые области мышинных антител встраиваются в каркасный участок Fab-фрагмента IgG человеческого антитела вместе с другими остатками каркасных участков переменного домена, важными для сохранения афинности [7,8]. Fab-фрагмент затем пэгилируется посредством сайт-специфичного присоединения 40 кДа фрагмента молекулы ПЭГ. ЦЗП связывается и нейтрализует как растворимый, так и трансмембранный ФНО- α [9] и ингибирует сигнальный путь через p55 и p75 рецепторы ФНО- α in vitro [10]. ЦЗП отличается от остальных ингибиторов ФНО- α отсутствием Fc-фрагмента, что минимизирует потенциал Fc-опосредованного воздействия, такого как комплемент-зависимую или антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, что отличает его от других ингибиторов ФНО- α (инфликсимаба и адалимумаба), для которых в исследованиях in vitro доказано индуцирование данных видов цитотоксичности. Также исследования in vitro показали, что ЦЗП, по сравнению с другими и ФНО- α , не вызывает активацию лимфоцитов периферической крови с последующим апоптозом и ингибирует липополисахарид-индуцированную продукцию цитокинов в большей степени [9]. Отсутствие Fc-фрагмента также может быть фактором, препятствующим проникновению ЦЗП через плаценту в течение беременности. Для выявления этой возможности проводились исследования на мышцах с использованием пэгилированного Fab-фрагмента к мышинному ФНО- α (cTN3 PF), который

является сходным по структуре с ЦЗП, который не связывается с мышинным или крысиным ФНО- α . Исследования проводились на мышах в дозах ЦЗП до 100 мг/кг и не выявили доказательств влияния на фертильность или причинения вреда плоду. Данные по транспорту cTN3 PF через плаценту у пяти беременных крыс показали, что пэгилированный Fab-фрагмент был ниже порога обнаружения у 3 из 5 образцов и выявлялся в очень низких концентрациях в остальных двух [11].

Другая особенность структуры ЦЗП – пэгилирование, которое представляет собой соединение Fab-фрагмента с двумя молекулами полиэтиленгликоля (ПЭГ). Данный метод широко используется для улучшения фармакокинетики и биодоступности препаратов [12,13]. Было показано, что пэгилирование ЦЗП значительно увеличивает время полувыведения циркулирующих Fab-фрагментов молекул, обеспечивая минимальный интервал между дозами две недели [14].

На животных моделях было показано, что ПЭГ с молекулярной массой 40 кДа отделяется от Fab-фрагмента и интактно выводится почками. На 84 день после введения у крыс среднее выведение через мочевые пути и через кишечник составило 83% [15]. ЦЗП в неизменном виде определялся в образцах плазмы крови здоровых добровольцев в 87-92% и только 8-13% – в деконъюгированном состоянии. Данные результаты позволяют предположить, что ПЭГ быстро выводится после отсоединения от Fab-фрагмента молекулы. Большая часть ПЭГ выводится почками [16].

Клиническая эффективность

Применение у пациентов с активной БК.

В клинических исследованиях ЦЗП PRECISE 1 [17] и 2 [18] изучали эффективность и переносимость препарата в лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой БК. Оба исследования оценивали 26-недельный период лечения с учетом предшествовавшей терапии иммуносупрессорами и низкими дозами кортикостероидов.

В исследовании PRECISE 1 [17] пациентов на этапе включения рандомизировали в группу препарата или плацебо. Исследователи оценивали ответ на индукционную дозу и поддерживающую терапию. 662 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу ЦЗП 400 мг подкожно или плацебо на 0, 2 и 4 неделях и далее каждые 4 недели. Первичными конечными точками были индукция клинического ответа на 6 и 26 неделях при уровне СРБ на момент включения 10 мг/л и более. Ответ оценивали по снижению индекса активности БК (CDAI –Crohn's Disease Activity Index) как минимум на 100 единиц. 37% пациентов с исходным уровнем СРБ более

10 мг/л, которые получали ЦЗП, достигли ответа по CDAI, по сравнению с 26% пациентов, получавших плацебо ($p=0,04$). На 26-й неделе наблюдения 22% пациентов, получавших ЦЗП, сохранили ответ на терапию, по сравнению с 12% пациентов в группе плацебо ($p=0,05$). Частота ремиссии (CDAI \leq 150) на 6 и 26 неделях между группами статистически значимо не отличалась. Исследование PRECISE 1 показало, что терапия ЦЗП пациентов со среднетяжелой и тяжелой БК более эффективна по сравнению с плацебо.

В исследовании PRECISE 2 [18] оценивалась эффективность ЦЗП у пациентов, ответивших на терапию на 6 неделе в открытой фазе. 668 пациентов с БК получали ЦЗП в дозе 400 мг подкожно на неделе 0, 2 и 4. Ответ на 6 неделе оценивали как снижение CDAI на 100 и более единиц от исходного значения, который достигли 428 (64,7%) пациентов. Этих пациентов затем рандомизировали в соотношении 1:1 в группу плацебо или 400 мг ЦЗП подкожно каждые 4 недели. Среди пациентов с исходным уровнем СРБ более 10 мг/л и ответивших на 6 неделе 62% в группе ЦЗП сохранили ответ к 26 неделе по сравнению с 34% пациентов в группе плацебо ($p<0,001$) (первичная конечная точка). Среди пациентов с уровнем СРБ \leq 10 мг/л также показано, что у значительно большей доли пациентов достигнут ответ, также как и ремиссия, на неделе 26 в группе ЦЗП по сравнению с группой плацебо. Исследование PRECISE 2 показало, что пациенты со среднетяжелой и тяжелой БК с ответом на ЦЗП на 6 неделе чаще сохраняли его или достигали ремиссии на фоне продолжения терапии по сравнению с переходом на плацебо.

В исследовании PRECISE 3 [19] было включено 595 пациентов, которые завершили участие в исследованиях PRECISE 1 и 2. В исследовании оценивали долгосрочную эффективность и переносимость препарата. У 55% пациентов, получавших терапию ЦЗП в течение 7-и лет, отмечалась стойкая клиническая ремиссия и хороший профиль переносимости.

В исследовании PRECISE 4 [20] были включены 310 пациентов, которые выбыли из PRECISE 1 и 2 в связи с рецидивом БК. Всем пациентам было выполнено введение повторной индукционной дозы (реиндукция) ЦЗП. На 4-й неделе 63% пациентов достигли клинического ответа и 41% пациентов сохранили ответ на терапию к 52-й неделе. Исследование PRECISE 4 показало, что у пациентов с рецидивом БК реиндукция ЦЗП эффективна и способствует поддержанию стойкого ответа и ремиссии.

Переносимость терапии

В исследованиях PRECISE 1 и 2 нежелательные явления были, в основном, легкой и средней

тяжести и сопоставимы с группой плацебо (62,5-69,5% в группе плацебо и 63,2-73% в группе ЦЗП). Не зафиксированы летальные исходы, случаи лимфомы, системной красной волчанки, туберкулеза, оппортунистических инфекций или анафилактических реакций [21].

Исследования PRECiSE 1 и 2 показали, что для ЦЗП характерен хороший профиль переносимости. Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 10% и 6% пациентов, получавших ЦЗП в исследованиях PRECiSE 1 и 2, соответственно, по сравнению с 7% в группах плацебо в обоих исследованиях. Серьезные инфекции развились у 2 и 3% пациентов в группах ЦЗП в исследованиях PRECiSE 1 и 2, соответственно, по сравнению с <1% в группах плацебо в обоих исследованиях.

В исследовании Winter и соавт. [22], 164 нежелательные явления были отмечены у 43 пациентов, получавшими ЦЗП. За период наблюдения было зафиксировано 11 серьезных нежелательных явлений у 9 пациентов. В группе плацебо они включали обострение БК (n=1) и эритематозную сыпь (n=1). В группе ЦЗП – обострение БК (n=3), абдоминальная боль (n=2), кишечная непроходимость (n=2), периаанальный абсцесс (n=1), передозировка препарата (n=1). 8 из 11 серьезных нежелательных явлений считались не связанными с приемом препарата, 3 – вероятно связанными.

В исследовании Schreiber и соавт. [23], наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме ЦЗП были головная боль (13,2%, в группе плацебо 16,4%), обострение БК (11,9%, в группе плацебо 13,7%), тошнота (11,4%, в группе плацебо 5,5%) и назофарингит (9,1%, в группе плацебо 4,1%). Другие включали головокружение (исключая вертиго) (6,4%, в группе плацебо 4,1%), неклассифицированную абдоминальную боль (5,9%, в группе плацебо 5,5%), артралгии (5,9%, в группе плацебо 2,7%) ларингофарингеальную боль (5%, в группе плацебо 5,5%) и лихорадку (5%, в группе плацебо 4,1%). Инфекции выявлены у 26,5% пациентов, получавших цертолизумаб по сравнению с 23,3% в группе плацебо в течение слепого исследования и 14,2% по сравнению с 13,7% – в течение последующего наблюдения.

Winter в своем исследовании [22] не описывает каких-либо инфузионных реакций на внутривенное введение ЦЗП.

Schreiber [23] наблюдал развитие реакций в месте введения у 2,7-6,8% пациентов в группе ЦЗП и 2,7% в группе плацебо. Наиболее часто местная реакция возникала в течение 30 минут после введения и проявлялась эритемой, болью или кожными высыпаниями, чувством жжения. Комбинированный анализ исследований PRECiSE 1 и 2 [24] по переносимо-

сти терапии включал 1328 пациентов. Данные слепых фаз обоих исследований показали, что терапия ЦЗП, в целом, переносилась хорошо. Частота нежелательных явлений сопоставима с группами плацебо. Большинство нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести. Наиболее распространенными нежелательными явлениями у пациентов, получавших ЦЗП, были головные боли, назофарингит, боль в животе и кашель. Наиболее частыми инфекциями были назофарингит, инфекции мочевых путей и верхних дыхательных путей. Серьезные нежелательные явления в исследовании PRECiSE 1 возникли у 10,3% в группе ЦЗП и 7% в группе плацебо. Частота нежелательных явлений в исследовании PRECiSE 2 составила 6% в группе ЦЗП и 7% – в группе плацебо. Частота малигнизации низкая, сходна в обеих группах исследования PRECiSE 1 и не выявлена в исследовании PRECiSE 2. В исследовании PRECiSE 2 выявлен 1 случай туберкулеза, в котором пациент хорошо ответил на противотуберкулезную терапию. Реакции в месте введения встречались нечасто, при этом в группе ЦЗП они отмечались реже по сравнению с плацебо (3% и 15%, соответственно, в PRECiSE 2 и 3% и 14%, соответственно, в PRECiSE 1). В каждом исследовании было зафиксировано по одному летальному исходу, несвязанных с проводимой терапией.

Эти данные показывают хороший профиль переносимости ЦЗП с низкой частотой нежелательных явлений.

Иммуногенность

Общеизвестным является тот факт, что введение любого белка, в том числе полностью человеческого, может сопровождаться образованием антител [25]. Механизмы, определяющие иммуногенность, сложны и не полностью ясны, и зависят от природы компонентов, из которых данный белок получают. Гуманизация лекарственных антител снижает, но не исключает риск образования антител к препарату [26].

После однократной внутривенной инфузии ЦЗП в дозе 1, 5 или 20 мг/кг у пациентов с ревматоидным артритом уровень антител к препарату был низким или не определялся (ELISA). После второго курса терапии антитела к препарату обнаруживались во всех исследуемых группах. При этом более низкие их концентрации выявлялись у пациентов с более высокими дозами препарата [27].

Исследование Schreiber и соавт. [28] показало, что у 12,3% пациентов, получавших 400 мг ЦЗП, определялся хотя бы один положительный результат на антитела к препарату. Тем не менее, снижения эффективности терапии не выявлено, а доля ответивших на лечение пациентов среди тех, у кого

результат на антитела положительный и отрицательный, сходна и составила 44% в обеих группах. В исследованиях PRECiSE 1 и 2 антитела к ЦЗП определялись у 8% и 9% пациентов, соответственно. Более того, антитела к инфликсимабу не взаимодействуют с ЦЗП, как показано на 20 пациентах с БК в работе Vetterlein и соавт. [29]. Они не определялись, что позволяет предположить, что ЦЗП может применяться у пациентов с образованием антител на инфликсимаб. С другой стороны, антитела к ЦЗП не взаимодействуют с адалимумабом, или инфликсимабом, что позволяет, в свою очередь, судить о возможности применения других ингибиторов ФНО- α после лечения ЦЗП [30].

Лечение пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами ФНО- α

Как уже упоминалось выше, для лечения БК зарегистрировано три препарата: инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пэгол. Среди пациентов, которые отвечают на индукционный курс и ФНО- α , примерно у 40-50% развивается вторичная неэффективность, определяемая как потеря ответа и/или развитие нежелательных явлений [31-33]. Четырехнедельное исследование, в котором первоначально пациенты ответили на терапию инфликсимабом, но затем в связи с развитием вторичной неэффективности были переведены на адалимумаб показало кратковременный эффект последнего [33]. В трех исследованиях ЦЗП около 25% пациентов ранее получали инфликсимаб [17,18,33]. Одно из этих исследований – WELCOME [34] – проводилось для оценки эффективности и переносимости ЦЗП у пациентов с вторичной неэффективностью инфликсимаба и/или развитием нежелательных явлений. В исследование были включены 539 пациентов с активной БК. Они получали индукционную дозу ЦЗП 400 мг подкожно на 0, 2 и 4 неделях. Пациенты, ответившие на терапию на 6 неделе, были в последующем рандомизированы на 2 группы: поддерживающая терапия ЦЗП 400 мг каждые 2 или каждые 4 недели до 24 недели. Первичной конечной точкой был ответ на 6 неделе. Вторичными конечными точками были ремиссия на 6 неделе и клинический ответ и ремиссия на 26 неделе. В итоге на 26 неделе 39,9% (67 из 168) пациентов, получавших ЦЗП 400 мг каждые 4 недели и 36,6% (59 из 161) пациентов, получавших ЦЗП 400 мг каждые 2 недели, достигли клинического ответа ($p=0,55$) и 29,2% пациентов, получавших ЦЗП 400 мг каждые 4 недели, и 30,4% пациентов, получавших ЦЗП 400 мг каждые 2 недели, достигли клинической ремиссии ($p=0,81$). Таким образом, в исследовании WELCOME показано, что ответ на терапию ЦЗП достигают 62% пациентов со

среднетяжелой и тяжелой БК со вторичной неэффективностью и/или нежелательными явлениями, развившимися на терапии инфликсимабом. У данной категории пациентов поддерживающая терапия ЦЗП в дозе 400 мг каждые 4 недели также эффективна, как и 400 мг каждые 2 недели. Napauer S.B. и соавт. [31] проанализировали исследование PRECiSE 2 на наличие предикторов стойкого ответа и ремиссии. В анализ включались 2 параметра: предшествующая терапия инфликсимабом и активность БК по CDAI. Авторы показали, что частота ответа (снижение CDAI на 100 и более единиц от исходного) и частота ремиссии (CDAI не более 150 единиц) на 26 неделе были выше в группе ЦЗП по сравнению с плацебо у пациентов, ранее получавших инфликсимаб (ответ: 44,2% и 25,5%, $p=0,018$, соответственно; ремиссия: 32,7% и 13,7%, $p=0,008$ соответственно), и в группе био-наивных пациентов (ответ: 68,7% и 39,6%, $p<0,001$, соответственно; ремиссия: 52,8% и 33,3%, $p<0,001$). В данном исследовании показано, что лечение инфликсимабом в анамнезе является негативным предиктором ответа. Также был проведен анализ данных по эффективности и переносимости ЦЗП в исследовании PRECiSE 2 в зависимости от наличия или отсутствия предшествовавшей терапии инфликсимабом. Данный анализ подтвердил, что применение ЦЗП эффективно для лечения пациентов с БК, независимо от предшествовавшего применения инфликсимаба. По всем параметрам эффективности ЦЗП превосходил плацебо как в группе био-наивных пациентов, так и у пациентов, ранее получавших терапию инфликсимабом. Частота ответа и ремиссии на 26 неделе у пациентов, получавших инфликсимаб ранее, ниже, чем у био-наивных пациентов, как в группе ЦЗП, так и в группе плацебо.

Применение при БК с перианальными проявлениями

Свищи, достаточно часто выявляются у пациентов с БК. Популяционное исследование показало, что после 10 лет анамнеза суммарный риск формирования свищей составляет 33% и возрастает до 50% после 20 лет течения заболевания [35,36]. Перианальные свищи – наиболее распространенный тип свищей. Они возникают у 25-50% пациентов с БК [37] и часто оказывают существенное влияние на качество жизни [38]. Стратегии лечения свищей при БК довольно ограничены [39,40]. До недавнего времени хирургия была ведущим методом лечения свищей, однако инвазивные хирургические методы, такие как обширное иссечение, могут приводить к недержанию стула у ряда пациентов [37]. Данные о влиянии базисной терапии БК (кортикостероидами, иммуносупрессорами и антибактери-

альными препаратами) ограничены. Мета-анализ иФНО- α – инфликсимаба, адалимумаба и цертолизумаба пэгولا – показал их успешное применение в лечении свищевой формы БК. При суммарном анализе данные препараты более эффективны, чем плацебо в отношении полного закрытия свищей [41]. Для оценки сохраняющейся ремиссии перианальных проявлений БК на фоне поддерживающей терапии ЦЗП, Schreiber и соавторы провели субанализ исследования PRECISE 2 [42]. В анализ были включены пациенты с дренирующимися свищами на момент начала исследования (n=108). Они получали индукционный курс ЦЗП 400 мг на 0, 2 и 4 неделях. Неответившие пациенты (50 из 108) исключались из исследования. Те, кто ответил на 6 неделе (n=58), были рандомизированы на две группы: ЦЗП 400 мг (n=28) и плацебо (n=30) каждые 4 недели с 8 по 24 неделю. Оценивалось закрытие свищей на 26 неделе. На 26 неделе у 36% пациентов в группе ЦЗП свищи закрылись полностью по сравнению с 17% пациентов, получавших плацебо (p=0,038). Определенное протоколом понятие закрытия свища (не менее 50% закрытие на двух последовательных визитах после визита начала исследования) было статистически не значимо (p=0,069) в группах ЦЗП (54%) и плацебо (43%). Данные анализа подтверждают эффективность ЦЗП у пациентов с перианальной БК. Однако согласно определению закрытия свища по протоколу различия между группами не достигли статистической значимости к 26 неделе. Этому есть несколько причин. Во-первых, объем выборки достаточно мал. Во-вторых, полное закрытие свища было бы лучшей конечной точкой, чем определенное протоколом понятие закрытия свища. И наконец, группа плацебо не репрезентативна в виду того, что пациенты в ней также получали индукционную дозу ЦЗП с эффектом до рандомизации на поддерживающую терапию.

В швейцарском исследовании FACTS [43] оценивалась частота закрытия свищей на 6 неделе при терапии ЦЗП. У всех пациентов с перианальной БК свищи были сложные, и длительность анамнеза составляла более 3 месяцев. Свищи считались закрытыми, если при пальцевом исследовании не определялось отделяемого по свищу. На 0 неделе у 11 пациентов были дренирующиеся свищи, на 6 неделе – у 7 (p=0,298, при измерении 100% закрытия свища). На момент начала исследования дренирующиеся свищи определялись у 27 пациентов, а на 6 неделе – только у 10 (p<0,001). У 8 из 11 пациентов свищи закрылись частично (p=0,021), что определялось как снижение не менее, чем на 50% дренирующихся свищей в течение 6 недель терапии. В исследовании FACTS II [44] оценивали те же параметры у пациентов на 6 и 26 неделях

терапии. Авторы показали, что полное закрытие свищей составило 36% на 6 неделе и 55% – на 26 неделе терапии ЦЗП. Частичное закрытие свищей составило 71% и 64%, соответственно.

Применение при беременности

Анти-ФНО препараты часто применяются для лечения БК, однако только несколько иммуносупрессивных препаратов считаются безопасными при беременности [45]. Несколько обзоров показали возможность применения иФНО- α при беременности и в период кормления грудью [46]. Эти данные позволяют предположить, что ингибиторы ФНО- α можно применять для контроля заболевания при беременности без очевидного негативного влияния на ее исход, однако решение о лечении необходимо принимать в каждом конкретном случае с оценкой потенциального риска для матери и плода, причиняемого активностью заболевания и исхода беременности. В данных обзорах также отмечается, что информация о применении такой терапии при беременности на сегодняшний день ограничена, и поэтому безопасность ингибиторов ФНО- α их в течение беременности не может быть оценена в полной мере. На основании существующих зарубежных рекомендаций для врачей продолжение терапии и ФНО- α при БК в течение беременности как минимум до третьего триместра возможна, когда их применение определяется активностью заболевания матери [47]. Рекомендуется прекращать анти-ФНО терапию в третьем триместре, чтобы ограничить транспорт лекарственного средства через плацентарный барьер.

В связи с отсутствием Fc-фрагмента ЦЗП не связывается с человеческим рецептором к нему (FcRn) и, соответственно, не подвергается FcRn-опосредованному транспорту через плаценту [48], что было показано на мышинных моделях *in vivo*, а также на модели человеческого плацентарного барьера *in vitro* и в наблюдательных клинических исследованиях [49-51]. Тем не менее, клинические данные ограничены и предписания FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) рекомендуют применять ЦЗП при беременности для лечения БК в случаях, когда он исключительно необходим, тогда как EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products – Европейское агентство по оценке лекарственных средств) не рекомендует применять данное лекарственное средство при беременности. В то же время, согласно последним рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига), применение ЦЗП возможно на протяжении всего периода бере-

менности и в период грудного вскармливания [52]. В мае 2016 года Clowse и соавт. [53] опубликовали данные регистра UCB Pharma о влиянии ЦЗП на исходы беременности. В анализ включался прием препарата как матерью, так и отцом. Оценивались исходы беременности, данные по применению ЦЗП, течению беременности, сопутствующей патологии и состоянию новорожденных двумя независимыми экспертами. Из 625 беременностей исходы известны у 372 (59,5%). В случае приема препарата отцами (n=33) зарегистрировано 27 живорожденных, 4 – невынашивания беременности, 1 – индуцированный аборт и 1 замершая беременность. В случае лечения матерей (n=339) зафиксировано 254 живорожденных, 52 – невынашивания беременности, 32 – индуцированных аборта и 1 – замершая беременность. Во всех случаях беременности пациенты принимали препарат в первом триместре, когда происходит органогенез, и треть из них продолжила прием препарата во втором и/или в третьем триместре. В большинстве случаев показанием служила БК (192 из 339) и ревматологические заболевания (118 из 339). Зарегистрировано 12 случаев мальформации и 1 случай неонатальной смерти. Таким образом, анализ исходов беременности после применения ЦЗП подтверждает полученные ранее данные о низком риске негативного влияния на плод и исходы беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с особенностями строения молекулы и отличия от других анти-ФНО препаратов отсутствием Fc-фрагмента и наличием молекул ПЭГ данное лекарственное средство имеет ряд особенностей. В частности отсутствие Fc-фрагмента приводит к тому, что не формируются перекрестные антитела с другими анти-ФНО препаратами, а, следовательно, ЦЗП может быть использован после инфликсимаба. Кроме того, соединение с молекулами ПЭГ препятствует активному транспорту через плацентарный барьер и, как показано в экспериментах на мышах и по данным регистра безопасности, не влияет на исходы беременности и здоровье плода. Таким образом, ЦЗП является эффективным и безопасным лекарственным средством для лечения среднетяжелой и тяжелой БК, как показали результаты клинических испытаний и данные реальной клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilkins T., Jarvis K., Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am. Fam. Physician.* –

2011;84:1365-75.

2. Behm B.W., Bickston S.J. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008;(1):CD006893.

3. Rivkin A. Certolizumab pegol for the management of Crohn's disease in adults. *Clin. Ther.* – 2009;31:1158-76.

4. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol. Ther.* – 2008 Feb;117 (2):244-79.

5. Reichert J.M. Which are the antibodies to watch in 2013? MABs. – 2013 Jan-Feb;5 (1):1-4.

6. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol.* – 2011 Nov;4 (6):375-89.

7. Fleischmann R., Shealy D. Developing a new generation of TNFalpha antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol. Interv.* – 2003; 3:310-8.

8. Weir N., Athwal D., Brown D. et al. A new generation of high-affinity humanized PEGylated Fab' fragment anti-tumour necrosis factor- α monoclonal antibodies. *Therapy.* – 2006; 3:535-45.

9. Nesbitt A., Fossati G., Bergin M. et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumour necrosis factor α agents. – 2007; 13:1323-32.

10. Gramlick G., Fossati G., Nesbitt A. et al. Neutralization of soluble and membrane tumour necrosis factor α by infliximab, adalimumab or certolizumab pegol using p55 or p75 TNF α receptor bioassay. *Gastroenterology.* – 2006; 130:697.

11. Stephens S., Brown D., Nesbitt A. et al. Lack of placental transfer and accumulation in milk of an anti-TNF PEGylated Fab'. – 2007; 1:43.

12. Veronese F.M., Pasut G. PEGylation, successful approach to drug delivery. *Drug Discov. Today.* – 2005; 10:1451-8.

13. Chapman A.P. PEGylated antibodies and antibody fragments for improved therapy: Rev. – 2002; 54:531-45.

14. Chapman A.P., Antoniw P., Spitali M. et al. Therapeutic antibody fragments with prolonged in vivo half-lives. *Nat. Biotechnol.* – 1999; 17:780-3.

15. Parton T., King L., van Asperen J. et al. Investigation of the distribution and elimination of the PEG component of certolizumab. *J. Crohn's Colitis.* – 2008; 2:26.

16. Parton T., King L., Parker G. et al. The PEG moiety of certolizumab pegol is rapidly cleared from the blood of humans by the kidneys once it is cleaved the Fab'. *Ann. Rheum Dis.* – 2009; 68:189.

17. Sandborn W.J., Feagan B.G., Stoinov S. et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* – 2007; 357:228-38.

18. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrance I.C. et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* – 2007; 537:239-50.

19. Lichenstien G., Thomsen O., Schreiber S. et al. Long-term remission with certolizumab pegol in Crohn's disease over 3,5 years: results from the PRECISE 3 study. *Gastroenterol.* – 2009; 104:450.

20. Sandborn W., Schreiber S., Hanauer S. et al. Long-term maintenance of remission with no dose escalation after reinduction with certolizumab pegol in patients with Crohn's disease exacerbation: 3-year results from

- the PRECISE 4 Study. *Am. J. Gastroenterol.* – 2009; 104:448.
21. Blonski W., Lichtenstein G.R. Safety of biologics in inflammatory bowel disease. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* – 2006a;9:221-233.
 22. Winter T.A., Wright J., Ghosh S. et al. Intravenous CDP870, a pegylated Fab' fragment of a humanized antitumor necrosis factor antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease: an exploratory study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004;20:1337-1346.
 23. Schreiber S., Rutgeerts P., Fedorak R.N. et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology.* – 2005a;129:807-818.
 24. Schreiber S., Feagan B.G., Hanauer S.B. et al. Subcutaneous certolizumab pegol is well tolerated by patients with active Crohn's disease: results from two phase III studies (PRECISE 1 and 2). *J. Crohn's Colitis.* – 2007a;1:9. Abstract P021.
 25. Fefferman D.S., Farrell R.J. Immunogenicity of biological agents in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2005;11:497-503.
 26. Van Assche G., Vermeire S., Rutgeerts P. Safety issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2006;22:370-376.
 27. Choy E.H., Hazleman B., Smith M. et al. Efficacy of a novel pegylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology.* – 2002;41:1133-1137.
 28. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrence I.C. et al. Certolizumab pegol, a humanised anti-TNF pegylated Fab' fragment, is safe and effective in the maintenance of response and remission following induction in active Crohn's disease: a phase III study (PRECISE 2). *Gut.* – 2005b;54 (Suppl. VII). Abstract 82.
 29. Vetterlein O.M., Kopotsha T., Nesbitt A.M. et al. Antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease do not cross-react with certolizumab pegol. *Gut.* – 2006;55 (Suppl. V):A133. Abstract MON-G-261.
 30. Vetterlein O.M., Nesbitt A.M., Stephens S. Antibodies to certolizumab pegol in patients with Crohn's disease do not cross-react with adalimumab, etanercept, or infliximab. *Gastroenterology.* – 2007;132:4 (Suppl. 2):A-556. Abstract T1784.
 31. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* – 2002;359:1541-1549.
 32. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* – 2007;132:52-65.
 33. Schreiber S., Rutgeerts P., Fedorak R.N. et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology.* – 2005;129:807-818.
 34. Sandborn W.J., Abreu M.T., D'Haens G. et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010;8:688-695.
 35. Felley C., Mottet C., Juillerat P. et al. Fistulizing Crohn's disease. – 76: 109-12.
 36. Schwartz D.A., Loftus E.V. Jr., Tremaine W.J. et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* – 2002; 122:875-80.
 37. Kamm M.A., Ng S.C. Perianal fistulizing Crohn's disease: a call to action. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008; 6: 7-10.
 38. Nielsen O.H., Rogler G., Hahnloser D. et al. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009; 6: 92-106.
 39. Judge T.A., Lichtenstein G.R. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2004; 33: 421-54.
 40. Sandborn W.J., Fazio V.W., Feagan B.G. et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology.* – 2003; 125: 1508-30.
 41. Peyrin-Biroulet L., Deltenre P., de Suray N. et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008; 6: 644-53.
 42. Schreiber S., Lawrance I.C., Thomsen O.Ø. et al. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease – subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011 Jan;33 (2):185-93.
 43. Present D.H., Rutgeerts P., Targan S. et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* – 1999; 340: 1398-405.
 44. Sands B.E., Anderson F.H., Bernstein C.N. et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* – 2004; 350: 876-85.
 45. Ostensen M., Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2009;5:382-90.
 46. Marchioni R.M., Lichtenstein G.R. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J. Gastroenterol.* – 2013;19:2591-602.
 47. Mahadevan U., Cucchiara S., Hyams J.S. et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am. J. Gastroenterol.* – 2011;106:214-23.
 48. Baker T., Kevorkian L., Nesbitt A. Investigation into the binding affinity of certolizumab pegol to FcRn and functional consequences for FcRn-mediated transcytosis: Comparison to infliximab, adalimumab and etanercept. *Ann. Rheum. Dis.* – 2013;72 Suppl. 3:426.
 49. Mahadevan U., Wolf D.C., Dubinsky M. et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013;11:286-92.
 50. Porter C., Kopotsha T., Smith B. et al. No significant transfer of certolizumab pegol compared with IgG in the perfused human placenta in vitro. *Ann. Rheum. Dis.* – 2010;69 Suppl 3:210.
 51. Brown D., Nesbitt A., Stephens S. et al. Lack of placental transfer and accumulation in milk of an anti-TNF PEGylated Fab' fragment in rats: P-0030. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007;13:656.
 52. Götestam Skorpen C. et al. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1-16. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840
 53. Clowse M.E., Wolf D.C., Förger F. et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *J. Rheumatol.* – 2015 Dec;42 (12):2270-8.



PENTAX заботится о Вашем здоровье, мы заботимся о **PENTAX**



Hi LINE
HD+

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
В ОБЛАСТИ ПОСТАВОК И РЕМОНТА
ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ
С 1996 ГОДА

ВСЕ СПЕКТР ОБОРУДОВАНИЯ PENTAX
а также все, что необходимо врачу-эндоскописту

САМЫЕ ЛУЧШИЕ УСЛОВИЯ ПОСТАВОК
прямые поставки из Германии, кратчайшие сроки,
монтаж и ввод в эксплуатацию

ТОЛЬКО У НАС ПОЛНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ЗАКАЗЧИКА
от заказа оборудования до пуско-наладочных работ,
сервисное обслуживание эндоскопов

ГАРАНТИЙНЫЙ и ПОСТГАРАНТИЙНЫЙ
ремонт любой сложности, штат квалифицированных инженеров,
сертифицированных PENTAX и имеющих многолетний стаж работы
по ремонту эндоскопов

СЕТЬ СЕРВИСНЫХ ЦЕНТРОВ ПО РОССИИ
Подробнее по телефону (812) 702-77-66 или на сайте:
www.endomed.biz

УЧЕБНЫЙ ЦЕНТР PENTAX на базе:
- ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии
(обучение EBUS)
- ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова
(обучение EUS)

Мы будем рады видеть Вас среди наших постоянных партнеров

ООО «ЭНДОМЕД»
195221, г. Санкт-Петербург
Пр. Металлистов, 96

Тел./факс: (812) 702-77-66
Тел.: (812) 540-38-05
e-mail: office@endomed.biz

ДЕТРАЛЕКС®

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

В КОРНЕ ИНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ГЕМОРРОЕ



При остром геморрое – до 6 таблеток в день

Флеботропный препарат №1 в мире и в России¹⁻³

1. По данным IMS Health. Фармацевтический вестник. 2014; 22(767): 12-13. 2. Данные COMCON, апрель 2012. 3. Pharma-Q: Мнение провизоров и фармацевтов, апрель 2014.

* По версии Russian Pharma Awards 2015 в номинации «Препарат выбора для лечения венозной недостаточности».

* По версии Russian Pharma Awards 2015, в номинации «Препарат выбора для лечения венозной недостаточности»

Краткая инструкция по применению препарата ДЕТРАЛЕКС®

Состав.** Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 500 мг: диосмин – 450 мг (90%), флавоноиды в пересчете на гесперидин – 50 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 – 2 таблетки в сутки однократно, в любое время, во время приема пищи. Острый геморрой – до 6 таблеток в сутки. Продолжительность курса лечения может составлять несколько месяцев (вплоть до 12 месяцев). В случае повторного возникновения симптомов по рекомендации врача курс лечения может быть повторен. **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 и период кормления грудью**.** До настоящего времени не было сообщений о нежелательных эффектах при применении препарата беременными женщинами. **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. **Передозировка**.** **Фармакологические свойства**.** Детралекс® обладает венотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозную застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. **Форма выпуска**.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. По 15 или 14 таблеток в блистере (ПВХ/Ал). По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

**Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата или получите консультацию специалиста.

АО «Сервье»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701
Регистрационный номер: П N011469/01.
На правах рекламы.

