



ISSN (print) 2073-7556
ISSN (online) 2686-7303

КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

научно-практический медицинский журнал

Koloproktologia

ТОМ 18, № 3, 2019

vol. 18, no. 3, 2019

www.ruproctology.com

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

Всё
началось с...
ЭНТИВИО®



ЭНТИВИО® – единственный биологический препарат с селективным воздействием на кишечник для лечения болезни Крона и язвенного колита^{1-3*}

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

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

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энтивио® PY №ЛП-003697. 2. Soler D, et al. The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009; 330 (3): 864-875. 3. Gilroy L, Allen P. Clin Exp Gastroenterol. 2014; 7: 163-172

Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска материала: февраль 2019 г.



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

ЭНТИВИО®
ВЕДОЛИЗУМАБ

Общероссийская
общественная
организация «Ассоциация
колопроктологов России»



КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

том 18, № 3 (69), 2019

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

Выходит один раз в три месяца. Основан в 2002 году.

Адрес редакции и издателя:

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

САЙТ ЖУРНАЛА:

www.ruproctology.com

АРХИВ ЖУРНАЛА:

www.aksr-online.ru
www.new.gnck.ru

Электронная версия журнала также
представлена на сайте научной
электронной библиотеки по адресу:
<http://elibrary.ru/>

Ответственный секретарь:

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

Зав. редакцией и выпускающий редактор:

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

Регистрационное удостоверение

ПИ № 77-14097

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

Индекс: 80978

для индивидуальных подписчиков
(цена за полугодие – 560 руб.)

Журнал индексируется:

- Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)
- Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

Редакция журнала не несет
ответственность за содержание
рекламных объявлений

Подписано в печать 21.08.2019

Формат 200 × 280 мм

Усл. печ. л. 20,37

Тираж 1000 экз. Заказ № 01008-19

Отпечатано в ООО «Кедр».

119021, Москва, Зубовский бульвар,
д. 21-23, стр. 1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

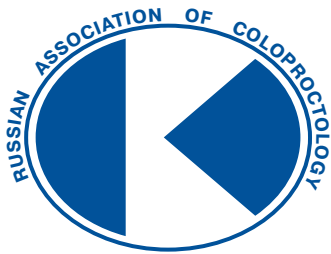
Главный редактор ШЕЛЫГИН Ю.А., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)
Зам. главного редактора АЧКАСОВ С.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
БЕЛЮСОВА Е.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
БЛАГОДАРНЫЙ Л.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ГОЛОВЕНКО О.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ГРИГОРЬЕВ Е.Г., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Иркутск, Россия)
ГРОШИЛИН В.С., д.м.н. (Ростов-на-Дону, Россия)
КАРАЧУН А.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
КАРПУХИН О.Ю., д.м.н., профессор (Казань, Россия)
МОРОЗОВ Д.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
МУРАВЬЕВ А.В., д.м.н., профессор (Ставрополь, Россия)
ОМЕЛЬЯНОВСКИЙ В.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ПОДДУБНЫЙ И.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ПОЛОВИНКИН В.В., д.м.н., профессор (Краснодар, Россия)
РАЗУМОВСКИЙ А.Ю., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)
РЫБАКОВ Е.Г., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ТИМЕРБУЛАТОВ В.М., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Уфа, Россия)
ФРОЛОВ С.А., д.м.н. (Москва, Россия)
ЧИССОВ В.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
DZIKI A., профессор (Лодзь, Польша)
HABOUBI N., профессор (Манчестер, Великобритания)
KRIVOKAPIC Z., профессор (Белград, Сербия)
MROCZKOWSKI P., профессор (Кассель, Германия)
PANIS Y., профессор (Париж, Франция)
ROMANO G., профессор (Неаполь, Италия)
SANTORO G., профессор (Тревизо, Италия)
SZCZEPKOWSKI M., профессор (Варшава, Польша)
TAMELIS A., профессор (Каунас, Литва)
ZBAR A., профессор (Мельбурн, Австралия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АЛИЕВ Ф.Ш., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)
ВАСИЛЬЕВ С.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ВЕСЕЛОВ А.В., к.м.н. (Москва, Россия)
ВЕСЕЛОВ В.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ЗАРОДНИЮК И.В., д.м.н. (Москва, Россия)
ИЩЕНКО В.Н., д.м.н., профессор (Владивосток, Россия)
КАТОРКИН С.Е., к.м.н. (Самара, Россия)
КАШНИКОВ В.Н., д.м.н. (Москва, Россия)
КОСТЕНКО Н.В., д.м.н., профессор (Астрахань, Россия)
КУЗЬМИНОВ А.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
КУЗЬМИНСКИЙ В.Ф., д.м.н., профессор (Белгород, Россия)
МОСКАЛЕВ А.И., к.м.н. (Москва, Россия)
ОРЛОВА Л.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ПУГАЕВ А.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
СЕВОСТЬЯНОВ С.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
СТОЙКО Ю.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ТИТОВ А.Ю., д.м.н. (Москва, Россия)
ТОТИКОВ В.З., д.м.н., профессор (Владикавказ, Россия)
ХУБЕЗОВ Д.А., д.м.н., профессор (Рязань, Россия)
ЧЕРДАНЦЕВ Д.В., д.м.н., профессор (Красноярск, Россия)
ЧЕРКАСОВ М.Ф., д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)
ШАПИНА М.В., к.м.н. (Москва, Россия)
ЯИЦКИЙ Н.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
SKŘIŠKA TOMAŠ, профессор (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» (№ 1161 по состоянию на 28.12.2018).

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



KOLOPROKTOLOGIA

vol. 18, № 3 (69), 2019

JOURNAL OF RUSSIAN
ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY

ISSN 2073-7556

Since 2002 year

EDITORIAL OFFICE

Salyama Adilya Str., 2,
Moscow, Russia, 123423

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

E-mail: proctologia@mail.ru,
magazine@gnck.ru

<http://www.ruproctology.com>

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief SHEL'YGIN Yu.A., MD, Prof. (Moscow, Russia)
Co-editor ACHKASOV S.I., MD, Prof. (Moscow, Russia)
BELOUSOVA E.A., MD, Prof. (Moscow, Russia)
BLAGODARNY L.A., MD, Prof. (Moscow, Russia)
GOLOVENKO O.V., MD, Prof. (Moscow, Russia)
GRIGOR'EV E.G., MD, Prof. (Irkutsk, Russia)
GROSHILIN V.S., MD (Rostov-on-Don, Russia)
KARACHUN A.M., MD, Prof. (Saint-Petersburg, Russia)
KARPUKHIN O.Yu., MD, Prof. (Kazan, Russia)
MOROZOV D.A., MD, Prof. (Moscow, Russia)
MURAV'EV A.V., MD, Prof. (Stavropol, Russia)
OMELYANOVSKY V.V., MD, Prof. (Moscow, Russia)
PODDUBNY I.V., MD, Prof. (Moscow, Russia)
POLOVINKIN V.V., MD, Prof. (Krasnodar, Russia)
RAZUMOVSKY A.Yu., MD, Prof. (Moscow, Russia)
RYBAKOV E.G., MD, Prof. (Moscow, Russia)
TIMERBULATOV V.M., MD, Prof. (Ufa, Russia)
FROLOV S.A., MD (Moscow, Russia)
CHISSOV V.I., MD, Prof. (Moscow, Russia)
DZIKI A., MD, Prof. (Lodz, Poland)
HABOUBI N., MD, Prof. (Manchester, UK)
KRIVOKAPIC Z., MD, Prof. (Belgrade, Serbia)
MROCZKOWSKI P., MD, Prof. (Kassel, Germany)
PANIS Y., MD, Prof. (Paris, France)
ROMANO G., MD, Prof. (Naples, Italy)
SANTORO G., MD, Prof. (Treviso, Italy)
SZCZEPKOWSKI M., MD, Prof. (Warsaw, Poland)
TAMELIS A., MD, Prof. (Kaunas, Lithuania)
ZBAR A., MD, Prof. (Melbourne, Australia)

ADVISORY BOARD

ALIEV F.Sh., MD, Prof. (Tyumen, Russia)
VASILIEV S.V., MD, Prof. (Saint-Petersburg, Russia)
VESELOV A.V. (Moscow, Russia)
VESELOV V.V., MD, Prof. (Moscow, Russia)
ZARODNUK I.V., MD (Moscow, Russia)
ISHCHENKO V.N., MD, Prof. (Vladivostok, Russia)
KATORIKIN S.E. (Samara, Russia)
KASHNIKOV V.N., MD (Moscow, Russia)
KOSTENKO N.V., MD, Prof. (Astrakhan, Russia)
KUZMINOV A.M., MD, Prof. (Moscow, Russia)
KULIKOVSKY V.F., MD, Prof. (Belgorod, Russia)
MOSKALEV A.I. (Moscow, Russia)
ORLOVA L.P., MD, Prof. (Moscow, Russia)
PUGAEV A.V., MD, Prof. (Moscow, Russia)
SEVOSTIANOV S.L., MD, Prof. (Moscow, Russia)
STOIKO Yu.M., MD, Prof. (Moscow, Russia)
TITOV A.Y., MD (Moscow, Russia)
TOTIKOV V.Z., MD, Prof. (Vladikavkaz, Russia)
KHUBEZOV D.A., MD, Prof. (Ryazan, Russia)
CHERDANTSEV D.V., MD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)
CHERKASOV M.F., MD, Prof. (Rostov-on-Don, Russia)
SHAPINA M.V. (Moscow, Russia)
YAITSKI N.A., MD, Prof. (Saint-Petersburg, Russia)
SKŘIČKA T., MD, Prof. (Brno, Czech Republic)

СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬЯ НОМЕРА

- Матинян А.В., Костарев И.В., Благодарный Л.А., Титов А.Ю., Шелыгин Ю.А.*
ЛЕЧЕНИЕ СВИЩЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМООБЛИТЕРАЦИИ
СВИЩЕВОГО ХОДА (систематический обзор) 7
- Хомяков Е.А., Чернышов С.В., Рыбаков Е.Г., Майновская О.А., Шелыгин Ю.А.*
РЕЗУЛЬТАТЫ 600 ТРАНСАНАЛЬНЫХ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ
ПО ПОВОДУ АДЕНОМ И АДЕНОКАРЦИНОМ ПРЯМОЙ КИШКИ..... 20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Азимов Э.Г., Алиев С.А.*
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТОТАЛЬНОЙ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИИ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАДИЦИОННОЙ
И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ 41
- Стойко Ю.М., Гусаров В.Г., Колозян Д.А., Левчук А.Л., Максименков А.В.*
СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ
В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ РАСТУЩЕЙ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ 49

КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ

- Стойко Ю.М., Гусаров В.Г., Колозян Д.А., Левчук А.Л., Максименков А.В.*
СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ
КОЛОПРОКТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ РАСТУЩЕЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ 55
- Сухина М.А., Шелыгин Ю.А., Пиядина А.Ю., Фельдман Н.Б., Ананян М.А.,
Луценко С.В., Фролов С.А.*
ИССЛЕДОВАНИЕ ИНГИБИРУЮЩЕГО И РАЗРУШАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА
НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА БИОПЛЕНКИ, СФОРМИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИ
ЗНАЧИМЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ..... 56
- Тотиков З.В., Тотиков В.З., Епхиев А.А., Кулумбегов Г.Р., Гадаев Ш.Ш., Магомадов Э.А.*
К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ
РЕКАНАЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ
ОСТРОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ..... 71

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Варданян А.В., Тобоева М.Х., Зароднюк И.В., Орлова Л.П.*
СТРИКТУРОПЛАСТИКА В КАЧЕСТВЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ МЕТОДИКИ
У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА ТОНКОЙ КИШКИ (клинический случай) 77

СОДЕРЖАНИЕ

Таратина О.В., Макачук П.А., Высоцкая Л.Л.

БОЛЕЗНЬ КРОНА И МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 84

Филимонов В.Б., Мотин А.П., Добрынин В.В., Васин Р.В.

УДВОЕНИЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ (клинический случай) 96

Хубезов Д.А., Трушин С.Н., Огорельцев А.Ю., Семионкин Е.И.

ОРХОЭПИДИДИМИТ КАК ВНЕКИШЕЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА (клиническое наблюдение) 99

КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ

Хубезов Д.А., Трушин С.Н., Огорельцев А.Ю., Семионкин Е.И.

ОРХОЭПИДИДИМИТ КАК ВНЕКИШЕЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА (клиническое наблюдение) 104

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ачкасов С.А., Сухина М.А., Москалев А.И., Набиев Э.Н.

РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (обзор литературы) 105

Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (обзор литературы) 119

НОВОСТИ

Севостьянов С.И. НЕКРОЛОГ 131

CONTENTS

ARTICLE OF ISSUE

Matinyan A.V., Kostarev I.V., Blagodarniy L.A., Titov A.Yu., Shelygin Yu.A.

LASER ABLATION FOR ANAL FISTULAS (systematic review)7

Khomyakov E.A., Chernyshov S.V., Rybakov E.G., Maynovskaya O.A., Shelygin Yu.A.

THE RESULTS OF 600 TRANSANAL ENDOSCOPIC SURGERIES OF RECTAL ADENOMAS AND ADENOCARCINOMAS 20

ORIGINAL ARTICLES

Azimov E.G., Aliyev S.A.

LATE RESULTS OF TOTAL MESORECTUMECTOMY IN RECTAL CANCER AFTER OPEN AND LAPAROSCOPIC PROCEDURES41

Stojko Yu.M., Gusarov V.G., Kolozyan D.A., Levchuk A.L., Maksimenkov A.V.

SYSTEMS APPROACH FOR ANTIBIOTICS IN COLORECTAL SURGERY IN GROWING ANTIMICROBIAL RESISTANCE BACKGROUND 49

COMMENT

Stojko YU.M., Gusarov V.G., Kolozyan D.A., Levchuk A.L., Maksimenkov A.V.

SYSTEMS APPROACH FOR ANTIBIOTICS IN COLORECTAL SURGERY IN GROWING ANTIMICROBIAL RESISTANCE BACKGROUND 55

Sukhina M.A., Shelygin Yu.A., Piyadina A.Yu., Feldman N.B., Ananyan M.A., Lutsenko S.V., Frolov S.A.

THE INHIBITORY AND DESTRUCTIVE ACTION OF THE SILVER NANOPARTICLE PREPARATION ON BIOFILMS FORMED BY CLINICALLY RELEVANT MICROORGANISMS ... 56

Totikov Z.V., Totikov V.Z., Epkhiev A.A., Kulumbegov G.R., Gadaev Sh.Sh, Magomadov E.A.

STRENGTH PROPERTIES OF BOWEL WALL AND SAFETY OF ENDOSCOPIC STENTING IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER AND ACUTE OBSTRUCTION71

CASE REPORT

Vardanyan A.V., Toboeva M.Kh., Zarodnyuk I.V., Orlova L.P.

STRICTUREPLASTY AS AN ORGAN-SAVING METHOD IN PATIENTS WITH SMALL BOWEL CROHN'S DISEASE (case report) 77

Taratina O.V., Makarchuk P.A., Vysotskaya L.L.

CROHN'S DISEASE AND MULTIPLE MYELOMA: A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW 84

CONTENTS

Filimonov V.B., Motin A.P., Dobrynin V.V., Vasin R.V.

COLON DUPLICATION (case report) 96

Khubezov D.A., Trushin S.N., Ogoreltsev A.Y., Semionkin E.I.

EPIDIDYMOORCHITIS AS AN EXTRAINTESTINAL MANIFESTATION
OF CROHN'S DISEASE (case report) 99

COMMENT

Khubezov D.A., Trushin S.N., Ogoreltsev A.Y., Semionkin E.I.

EPIDIDYMOORCHITIS AS AN EXTRAINTESTINAL MANIFESTATION OF CROHN'S DISEASE (case report), . . . 104

REVIEW

Achkasov S.I., Sukhina M.A., Moskalev A.I., Nabiev E.N.

THE ROLE OF BIOLOGICAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF POSTOPERATIVE
INFECTIONS IN COLORECTAL CANCER SURGERY (review) 105

Shapina M.V., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V.

EFFICACY AND SAFETY OF USTEKINUMAB FOR CROHN'S DISEASE (review) 119

NEWS

Sevostianov S.I. OBITUARY 131

Уважаемые читатели!

Архив журнала «Колопроктология» за 2002-2019 гг.
находится в открытом (бесплатном) доступе на сайтах:

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

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-7-19>

ЛЕЧЕНИЕ СВИЩЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОАБЛИТЕРАЦИИ СВИЩЕВОГО ХОДА (систематический обзор)

Матинян А.В.¹, Костарев И.В.¹, Благодарный Л.А.^{1,2}, Титов А.Ю.¹, Шельгин Ю.А.¹

¹ ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия (директор – чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н. Ю.А. Шельгин)

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, Россия (ректор – чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н. Д.А. Сычев)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определение частоты заживления свищей после применения методики FiLaC™, установление факторов, способных повлиять на данный показатель.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. При поиске в электронных медицинских базах данных публикаций, в которых оценивались результаты методики FiLaC™ при лечении свищей прямой кишки, было отобрано 6 исследований, соответствующих поисковым запросам. Поиск выполнялся с учетом принципов составления систематических обзоров литературы и метаанализов (PRISMA). Временной интервал поиска публикаций находился между 2011 г. и октябрём 2018 г. В публикациях, включенных в анализ, оценивались следующие параметры: общие характеристики групп исследования, технические аспекты методики FiLaC™, расположение свищей по отношению к анальному сфинктеру, вариант закрытия внутреннего свищевого отверстия, частота заживления и рецидивов свищей, продолжительность периода наблюдения после вмешательства, характер повторных операций в случаях рецидива свища.

РЕЗУЛЬТАТЫ. С учетом данных, полученных при анализе отобранных исследований, средняя частота заживления свищей составила 64,5% (40,0-88,2)%. При анализе данных, было установлено, что единственными показателями, с помощью которых можно оценить их влияние на частоту заживления свищей были: пол пациентов и вариант расположения свищевого хода по отношению к анальному сфинктеру (трансфинктерный/экстрасфинктерный). Статистическая обработка данных и оценка отношения шансов не выявила влияния на результат лечения указанных выше параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенный анализ данных показал, что методика FiLaC, в основном, показана для лечения пациентов с трансфинктерными и экстрасфинктерными свищами прямой кишки. Метод может быть рекомендован в качестве сфинктеросберегающего лечения у пациентов с изначально ослабленной функцией анального сфинктера и, следовательно, с высоким риском развития недостаточности анального сфинктера при применении традиционных методик. Для получения более четких представлений об эффективности методики FiLaC требуется дальнейшая оценка результатов лечения в отдаленном периоде и их сравнение с результатами после других вариантов коагуляции стенок свища.

[Ключевые слова: прямокишечный свищ, миниинвазивные методы, лазерная абляция]

Для цитирования: Матинян А.В., Костарев И.В., Благодарный Л.А., Титов А.Ю., Шельгин Ю.А. Лечение свищей прямой кишки методом лазерной термоабляции свищевого хода (систематический обзор). *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 7-19.

FISTULA LASER ABLATION FOR ANAL FISTULAS (systematic review)

Matinyan A.V.¹, Kostarev I.V.¹, Blagodarniy L.A.^{1,2}, Titov A.Yu.¹, Shelygin Yu.A.¹

¹ State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia (director – corresponding member of RAS, Professor Yu.A. Shelygin)

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia (rector – corresponding member of RAS, D.A. Sychev)

AIM: to reveal fistula healing incidence after application of FiLaC™ technique and factors that can affect it.

MATERIALS AND METHODS: when searching electronic medical databases for publications that evaluated the results of the FiLaC™ technique in the treatment of anal fistula, 6 studies were selected, corresponding to the search queries. The search was carried out taking into account the principles of systematic literature reviews and meta-analyses (PRISMA). The time interval for searching publications was between 2011 and October 2018. In the publications included in the analysis, the following parameters were evaluated: general characteristics of the study groups, technical aspects of the FiLaC™ technique, the site of the fistula in relation to the anal sphincter, the option of closing the internal fistula, the incidence of healing and recurrence of fistula, the duration of the follow-up period after surgery, re-operated cases of fistula recurrences.

RESULTS: taking into account the data obtained in the analysis of the selected studies, the mean incidence of fistula healing was 64.5% (40.0-88.2)%. It was found that the only factors that can be used to assess their impact on the incidence of fistula healing were: the gender

and the variant of the fistula site in relationship to the anal sphincter (transsphincteric/extrasphincteric). Statistical analysis and evaluation of the odds ratio revealed no effect on the treatment result of the above parameters.

CONCLUSION: the analysis of the data showed that FiLaCis mainly indicated for the treatment of patients with extrasphincter and transsphincteric anal fistulas. The method can be recommended as a sphincter-sparing treatment in patients with initially weakened anal sphincter function and, consequently, with a high risk of anal sphincter insufficiency in the application of traditional techniques. Further evaluation of the treatment results in the treated period and their comparison with the results after other variants of coagulation of the fistula walls is required to obtain a clearer understanding of the effectiveness of the FiLaC technique.

[Key words: fistula-in-ano, minimally invasive techniques, laser ablation]

For citation: Matinyan A.V., Kostarev I.V., Blagodarniy L.A., Titov A.Yu., Shelygin Yu.A. Fistulalaser ablation for of anal fistulas (systematic review). *Koloproctologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 7-19.

Адрес для переписки: Матинян Анушаван, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423;
e-mail: a.v.matinyan@mail.ru

Проблема лечения сложных свищей прямой кишки была и остается актуальной в колоректальной хирургии. Вопрос выбора техники операции до сих пор является дискуссионным в особенности при лечении свищей, захватывающих более 1/3–1/2 наружного сфинктера или расположенных экстрасфинктерно, что связано с высоким риском развития недостаточности анального сфинктера после операции и рецидива заболевания.

При выборе той или иной методики лечения всегда следует учитывать расположение свищевого хода к элементам запирающего аппарата прямой кишки, а также хирургическую анатомию свища. Традиционные методы – иссечение свища с ушиванием сфинктера, лигатурный метод, метод с низведением лоскута стенки прямой кишки, обладают наибольшей радикальностью и эффективностью при лечении сложных свищей, однако сопряжены со значительным риском развития недостаточности анального сфинктера после операции. Так, по данным литературы, недостаточность анального сфинктера после иссечения свища с ушиванием сфинктера развивается в 6–21% случаев [1–4], а после применение лигатурного метода ее частота достигает 60% [5–9,22]. Именно с этим связан продолжающийся поиск наиболее оптимальной методики, позволяющей устранить свищ без нарушения функции запирающего аппарата прямой кишки.

Учитывая актуальность проблемы, на фоне развития новых технологий и способов хирургической коррекции, подходы к лечению сложных свищей прямой кишки продолжают модернизироваться. Так, в последние годы предложено множество различных сфинктеросберегающих методик: применение биопластических материалов, различных видов имплантатов, жидких композиций для заполнения свищевого хода, видеоассистируемое лечение свищей (VAAFT), лигирование свищевого хода в межсфинктерном пространстве (LIFT), технологии с использованием мезенхимальных стволовых клеток (Autologous Mesenchymal Stem Cells) и др. [10–14]. Данные методы

появились в течение последних 10–13 лет, и в настоящее время происходит накопление опыта их использования при лечении свищей.

Одним из вариантов современных сфинктеросберегающих методик является FiLaC™ (Fistula Laser Closure, Biolitec, Германия) – лазерная термооблитерация свищевого хода [15–19]. Методику впервые предложил Wilhelm A. в 2010 году, и с течением времени она стала применяться для лечения свищей прямой кишки наряду с другими сфинктеросберегающими способами [18,20]. Характеризуя технические особенности методики, наиболее часто в публикациях приводятся следующие параметры лазерного излучения: световод с радиальным лазерным излучением, длина волны 1470 нм, мощность излучения 13 Вт, скорость продвижения световода по каналу свища 1 мм/сек. Данные параметры способствуют равномерной, циркулярной коагуляции стенок свищевого хода с глубиной проникновения до 2–3 мм, что приводит к минимальной травме тканей и обеспечивает оптимальную кривую поглощения тепловой энергии водной средой.

ЦЕЛЬ

Целью данного систематического обзора являлось определение среднего показателя частоты заживления свищей после применения методики FiLaC™ и выявление факторов, способных повлиять на данный показатель.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения анализа был выполнен поиск опубликованных исследований, в которых оценивались результаты методики FiLaC™ при лечении свищей прямой кишки. Отбор изученных источников производился в соответствии с принципами составления систематических обзоров и метаанализов

(PRISMA) [21]. Для поиска использовались базы данных: PubMed / Medline, Google Scholar, eLibrary. Временной интервал для проведения поиска находился между 2011 г. и октябрём 2018 г. (Рис. 1).

В процессе поиска были использованы следующие ключевые слова: «anal fistula», «fistula-in-ano», «FIA», «laser», «treatment», «Laser anal fistula treatment», «FilaC», «minimally-invasive fistula treatment». В результате были отобраны все исследования, в которых оценивались результаты применения метода FiLaC™ при лечении свищей прямой кишки.

Продолжительность наблюдения за пациентами не являлась критерием отбора публикации для включения в обзор, также, учитывая небольшой мировой опыт применения методики FiLaC™, не имел значения характер исследования – рандомизированное (РКИ), когортное, исследование по типу «случай-контроль» и т.д. Языковые ограничения не применялись.

В систематический обзор не включались статьи, в которых отсутствовали данные о частоте заживления свищей, рецидивов заболевания и осложнений. Исключались работы, в которых не был представлен собственный клинический материал, а также публикации одного и того же коллектива авторов в различных изданиях.

В результате, из 15 отобранных работ в исследование было включено 6, среди которых 1 статья на русском языке, 5 – опубликованы в англоязычных изданиях.

Для проведения анализа данных в материалах исследований оценивались следующие параметры:

- Соотношение: мужчины / женщины;
- Средний возраст пациентов;
- Тип свища по классификации Park's (интерсфинктерный / транссфинктерный / супрасфинктерный / экстрасфинктерный) [22].

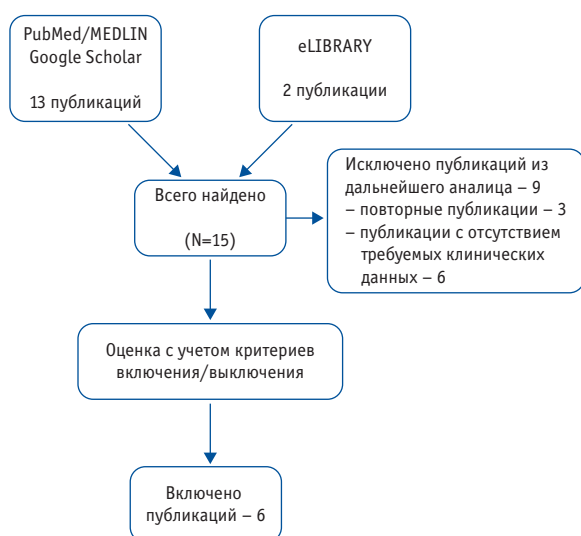


Рисунок 1. Схема отбора исследований для проведения систематического анализа

В данной ситуации необходимо напомнить, что супрасфинктерные свищи по классификации Park's, соответствуют экстрасфинктерным свищам по классификации Рыжих А.Н., принятой для применения в России.

Дополнительно, при указании в публикациях, учитывалось разделение свищей по классификации American Gastroenterological Association (AGA) на простые (интерсфинктерные, низкие транссфинктерные, вовлекающие ≤30% наружного сфинктера) и сложные (высокие транссфинктерные свищи, вовлекающие более 30% наружного сфинктера, супрасфинктерные свищи, экстрасфинктерные свищи, свищи прямой кишки на фоне воспалительных заболеваний кишечника).

- Технические детали методики FiLaC™ (длина волны лазерного излучения [нм], мощность воздействия лазера [Вт], скорость выведения световода из свищевого хода [мм/сек.]), используемое оборудование;
- Наличие или отсутствие установленной до операции с использованием лазера дренирующей лигатуры, сроки дренирования свищевого хода (месяцев);
- Вариант закрытия внутреннего свищевого отверстия (только лазерная термооблитерация свищевого хода, лазерная термооблитерация свищевого хода с ушиванием внутреннего свищевого отверстия, лазерная термооблитерация свищевого хода с пластикой внутреннего свищевого отверстия одним из вариантов лоскута);
- Частота заживления и рецидивов свищей;
- Частота и характер послеоперационных осложнений;
- Длительность наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде;
- Характер повторных операций в случаях рецидива свища.

При наличии в анализируемых работах сходных данных, которые можно объединить для проведения статистического анализа, выполнялась оценка их влияния на частоту заживления свищей.

Для статистической обработки использовалось программное обеспечение GraphPad Prism v.6. При оценке качественных непараметрических данных применялся F-критерий Фишера. Для оценки влияния анализируемых факторов на частоту заживления свищей производилась оценка отношения шансов (ОШ) с использованием программного обеспечения Review Manager, версия 5.3.

При изучении 6 работ было установлено, что лишь по двум факторам имелась возможность выполнения статистического анализа данных с оценкой степени их влияния на частоту заживления свищей после

Таблица 1. Характеристика исследований по длительности периода наблюдения, частоте заживления свищей, вариантам закрытия внутреннего свищевого отверстия после применения методики FiLACT™

Автор	Период наблюдения (месяцы)	Частота заживления (%)	Вариант закрытия внутреннего свищевого отверстия
Wilhelm A. (2017)	6-60	75 (64,1%)	– Слизисто-подслизистый лоскут – Слизисто-мышечный лоскут – Кожно-анальный лоскут – Ушивание внутреннего свищевого отверстия
Giamundo P. (2015)	30	32 (71,1%)	– Слизисто-мышечный лоскут – Без ушивания внутреннего свищевого отверстия
Ozturk E. (2014)	12	41 (82%)	– Без ушивания внутреннего свищевого отверстия
Lemarchand N. (2015)	3	36 (80%)	н.д.
Mustafa C. (2018)	н.д.	41 (40%)	– Без ушивания внутреннего свищевого отверстия
Хитарьян А. (2016)	6-28	33 (83,5%)	– Слизисто-мышечный лоскут

н.д. – нет данных

применения методики FiLACT™ – тип расположения свища по отношению к анальному сфинктеру и пол пациентов. Остальные факторы указывались лишь в отдельных работах, что не позволяло включать их в систематический анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первостепенной задачей данного анализа была оценка частоты заживления свищей после использования методики FiLACT™. При анализе материалов 6 отобранных публикаций, было установлено, что частота заживления свищей колебалась в пределах от 40% до 83,5% (средняя частота заживления – 64,5%). Учитывая, что в различных работах методика закрытия внутреннего свищевого отверстия различалась, оценить влияние данного фактора на частоту заживления свища не представлялось возможным (Табл. 1).

Суммарно из 6 публикаций в анализ было включено 400 пациентов (288 мужчин, 112 женщин). В одной из 6 публикаций (Wilhelm A. 2017), в числе оперированных были пациенты со свищами, развившимися на фоне болезни Крона. У 9 (69,2%) данных пациентов авторами отмечено заживление свищей [19].

При оценке зависимости частоты заживления свищей

от пола пациентов в анализ было включено 3 исследования, в которых указывался данный параметр. В результате статистического анализа с оценкой отношения шансов, влияния пола на частоту заживления выявлено не было (Рис. 2).

Во всех публикациях авторы использовали диодный лазер с длиной волны 1470 нм. Однако показатели мощности были различные, и чаще всего авторы использовали мощность излучения 12-13 Вт со скоростью выведения световода 1,0 мм в секунду. Указание о проведении пред- и послеоперационной антибактериальной терапии были приведены в 2-х исследованиях (Giamundo P. 2015, Wilhelm A. 2017). Так, в работе Giamundo P. (2015) в послеоперационном периоде пациентам назначался пероральный прием метронидазола в дозировке 250 мг 4 раза в сутки, длительностью 5 дней. В работе Wilhelm A. (2017) в предоперационном периоде применялось парентеральное введение 2000 мг цефазолина и 500 мг метронидазола. В послеоперационном периоде (первые 24 часа) парентерально вводился метронидазол в дозе 1000 мг [16,19].

В работе Giamundo P. (2015) также была проведена оценка частоты заживления в зависимости от того, устанавливалась ли заранее в свищевой ход дренирующая лигатура или нет. Так, из 24 пациентов, которым до радикального этапа устанавливалась дрениру-

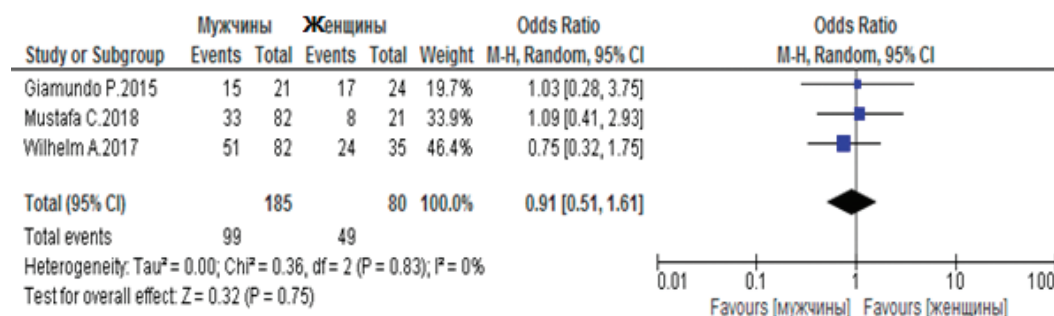


Рисунок 2. Оценка отношения шансов заживления свищей в зависимости от пола пациентов

Таблица 2. Вид повторных вмешательств при сохранении свища после применения методики FiLAC™

Авторы	Слизисто-мышечный лоскут	Слизисто-подслизистый лоскут	Иссечение свища	Другие виды операций	Повторная операция FiLAC
Giamundo P., 2015	5	–	6	–	2
Ozutruk E., 2014	–	1	8	–	–
Wilhelm A., 2017	–	–	–	11	31
Mustafa C., 2018	–	–	–	21	7

ющая лигатура, заживление произошло у 19 (79%) пациентов, рецидив свища – в 5 (21%) наблюдениях. У пациентов, которым предварительно лигатура не устанавливалась, заживление зафиксировано в 13/21 (62%) наблюдениях, рецидив – в 8 (38%).

При проведении сравнительного анализа с оценкой отношения шансов заживления свища в зависимости от наличия или отсутствия предварительного дренирования свищевого хода лигатурой, также не было выявлено статистических значимых различий ($p=0,32$, тест Фишера, $ОШ=2,33$ [ДИ 0,62-8,76]).

С учетом данных из 3 публикаций, анализ частоты заживления свища в зависимости от отношения свищевого хода к анальному сфинктеру (трансфинктерный свищ / экстрасфинктерный свищ), не выявил статически значимого влияния указанного фактора на частоту заживления свищей ($ОШ=0,75$; 95% ДИ 0,36-1,59; $p=0,46$) (Рис. 3).

Как видно на рисунке 3, из 227 пациентов с трансфинктерным расположением свищей, заживление отмечено в 127 (55,9%) случаях, а у пациентов с экстрасфинктерным расположением свищевого хода данный показатель составил 23/36 (63,9%).

Среди осложнений, в работах Хитарьяна А.Г. (2016) и Giamundo P. (2015) были описаны случаи кровотечений. Так, у 1 пациента в исследовании Хитарьяна А.Г. и у 3 пациентов в работе Giamundo P. отмечено умеренное кровотечение, которое не требовало хирургической остановки.

Одним из наиболее важных критериев оценки результатов после любых вмешательств по поводу свищей прямой кишки является показатель частоты развития анальной инконтиненции. Анализ публикаций с целью оценки частоты развития данного осложнения после методики FiLAC™ показал, что в 2 работах были опи-

саны случаи появления недостаточности анального сфинктера (НАС) 1 степени [5,24]. Wilhelm A. в своей работе, зафиксировал развитие НАС после операции только у одного пациента, проявления которой самостоятельно купировались через 7 дней после вмешательства.

При развитии рецидива заболевания после применения методики FiLAC™, авторами производились различные варианты повторных вмешательств (Табл. 2). Как видно из таблицы, в 3 из 4 исследований, в которых указывался характер повторных вмешательств при рецидиве свища после лазерной термооблитерации свищевого хода, методика использовалась повторно. Наибольший опыт повторных вмешательств с использованием метода FiLAC представлен в работе его основоположника Wilhelm A. (2017), однако исходы данных вмешательств автором не указаны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время трудно представить прогресс в медицине без лазерных технологий, которые открыли новые возможности в разрешении многочисленных медицинских проблем [4,15]. Изучение механизмов воздействия на биологические ткани лазерного излучения с различной длиной волны и уровней энергии позволил создать медицинские лазерные приборы, диапазон применения которых в клинической практике стал достаточно широким. В числе заболеваний, при лечении которых могут успешно применяться лазерные технологии, находятся и свищи прямой кишки.

Результаты проведенного обзора литературы показали, что частота заживления свищей после использо-

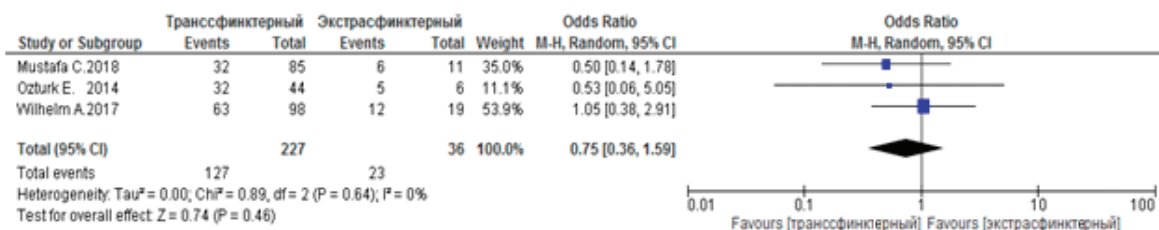


Рисунок 3. Анализ влияния на частоту заживления свищей уровня их расположения по отношению к анальному сфинктеру

вания метода лазерной термооблитерации, в среднем, составила 64,5% (40-83,5%). Проведенный статистический анализ с оценкой отношения шансов показал, что пол пациентов, тип свищей (транссфинктерный/экстрасфинктерный, не оказывают существенного влияния на частоту их заживления после применения технологии FiLAC. Осложнения после лазерной термооблитерации свищей либо полностью отсутствовали, либо были представлены незначительными кровотечениями (4,7%), что не потребовало специальных мероприятий для их остановки. Результаты проведенного систематического обзора позволяют сделать вывод, что методика ликвидации свищей с использованием диодного лазера, в основном, показана и применяется для лечения пациентов с транс- и экстрасфинктерными свищами, а также может быть рекомендована пациентам, у которых традиционное иссечение свища сопровождается

высоким риском развития анальной инконтиненции. В качестве дальнейших научных исследований, направленных на определение преимуществ и особенностей воздействия лазерного излучения на ткани, представляется интересным проведение работы сравнивающей результаты метода лазерной термооблитерации свищей с другими вариантами электротермического воздействия на стенки свищевого хода (монополярная коагуляция). Данное исследование позволит ответить на вопрос, насколько воздействие лазером способно улучшить частоту заживления свищей по сравнению с обработкой свища с помощью стандартного электрокоагулирующего воздействия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костарев И.В., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., Благодарный Л.А. и соавт. Клинико-манометрические изменения функционального состояния запирательного аппарата прямой кишки у пациентов, перенесших иссечение транс- или экстрасфинктерного свища с ушиванием сфинктера. *Колопроктология*. 2018; № 4(66), с. 31-38.
2. Костарев И.В., Шельгин Ю.А., Титов А.Ю. Лечение свищей прямой кишки перемещенным лоскутом: устаревший подход или современный метод? (систематический обзор литературы). *Колопроктология*. 2016; № 1(55), с. 6-15.
3. Abbas MA, Gamal MM, Tsay AT. Fistulotomy with primary anal sphincter repair is effective for complex fistula-in-ano. *Colorectal Disease*. 2015; 17(Suppl. 2): 11.
4. Roig JV, García-Armengol J, Jordan JC, Moro D et al. Fistulotomy and sphincteric reconstruction for complex cryptoglandular fistulas. *Colorectal Dis*. 2010;12: 145-152.
5. Arroyo A, Pérez-Legaz J, Moya P. Fistulotomy and sphincter reconstruction in the treatment of complex fistula-in-ano: long-term clinical and manometric results. *Ann Surg*. 2012; 255(5): 935-939. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824e9112.
6. Cariati A. Fistulotomy or seton in anal fistula: a decisional algorithm. *Updates Surg*. 2013; 65(3): 201-205. 120.
7. Chuang-Wei C, Chang Chieh W, Cheng-Wen H, Tsai-YU L et al. Cutting seton for complex anal fistulas. *Surgeon*. 2008; 6: 185-188.
8. Dzik A, Darts M. Seton treatment of anal fistula: experience with a new modification. *Eur J Surg*. 1998;164(7): 543-548.
9. Vatanev CA, Alabaz O, Tekin A, Aksoy F et al. New seton type for the treatment of anal fistula. *Dig Dis Sci*. 2007; 52(8):1920-1923.
10. Кузьминов А.М., Минбаев Ш.Т., Королик В.Ю., Орлова Л.П. и соавт. Лечение экстрасфинктерных свищей прямой кишки с применением биопластического материала. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; № 5, с. 76-82
11. Damian G, Dolores H. Expanded Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Complex Perianal Fistula: a Phase II Clinical Trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):79-86. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181973487
12. Ellis CN, Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49:1736-1740. 13.
13. Meinero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2011;15(4):417-422. DOI 10.1007/s10151-011-0769-2.
14. Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano: the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(3):581-586. <http://www.medassocthai.org/journal>.
15. Alexandre L, Eduardo F. et al. FiLAC – Fistula – Tract Laser Closure: a sphincter-preserving procedure for the treatment of complex anal fistulas. *JCOL*. 2012; 37(2):160-162. DOI.org/10.1016/j.jcol.2017.03.001.
16. Giamundo P, Esercizio L, Geraci M, Tibaldi L et al. Fistula-tract Laser Closure (FiLaCTM): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol*. 2015; 19:449-453. DOI 10.1007/s10151-015-1282-9.
17. Ozturk E, Gulcu B. Laser ablation of Fistula Tract: A sphincter-preserving method for treating Fistula-in-Ano. *Dis Colon Rectum*. 2014; 57: 360-364. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000067.
18. Mustafa CT, Cihan A et al. Closing Perianal Fistulas Using a Laser: Long-Term Results in 103 Patients. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:5. 00-00. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001038.
19. Wilhelm A, Fiebig A, Krawezak M. Five years of experience with the FiLaC laser for fistula-in-ano management long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol*. 2017. DOI 10.1007/s10151-017-1599-7.
20. Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol*. 2011;15: 445-449. DOI 10.1007/s10151-011-0726-0.
21. Liberati A, Altman DG et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 339. 2700. <https://www.researchgate.net/publication/26694677>.
22. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistulano. *Br J Surg*. 1976; 63:1-12.
23. Хитарьян А.Г., Ковалев С.А., Кислов В.А. с соавт. Результаты лечения транссфинктерных и экстрасфинктерных свищей прямой кишки с использованием модифицированной FiLAC технологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2016; т. 1, № 3, с. 447-457.
24. Хван С.А., Рустанов И.Р., Шишкин В.Н., Исмаилов И.И. и соавт.

Наш опыт лечения хронических свищей прямой кишки с применением лазерного скальпеля, гелий-неоновой лазеротерапией и лимфотропной антибиотикотерапией. *Актуальные вопросы проктологии: Тезисы докладов Всесоюзной конференции.* 1989; с. 202-204.

REFERENCES

- Kostarev I.V., Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., Blagodarny L.A. et al. Clinical and manometric assessment of functional state of anal sphincter in patients after fistulectomy with primary sphincteroplasty. *Koloproktologiya.* 2018; no. 4(66), pp. 31-38 (in Russ.)
- Kostarev I.V., Shelygin Yu.A., Titov A.Yu. Treatment of fistula in ano by advancement FLAP. Is it outdated or still modern approach? *Koloproktologiya.* 2016; no. 1(55), pp. 6-15. (in Russ.)
- Abbas MA, Gamal MM, Tsay AT. Fistulotomy with primary anal sphincter repair is effective for complex fistula-in-ano. *Colorectal Disease.* 2015; 17(Suppl. 2): 11.
- Roig JV, García-Armengol J, Jordan JC, Moro D et al. Fistulectomy and sphincteric reconstruction for complex cryptoglandular fistulas. *Colorectal Dis.* 2010;12: 145-152.
- Arroyo A, Pérez-Legaz J, Moya P. Fistulotomy and sphincter reconstruction in the treatment of complex fistula-in-ano: long-term clinical and manometric results. *Ann Surg.* 2012; 255(5): 935-939. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824e9112.
- Cariati A. Fistulotomy or seton in anal fistula: a decisional algorithm. *Updates Surg.* 2013; 65(3): 201-205. 120.
- Chuang-Wei C, Chang Chieh W, Cheng-Wen H, Tsai-YU L et al. Cutting seton for complex anal fistulas. *Surgeon.* 2008; 6: 185-188.
- Dziki A, Dartsos M. Seton treatment of anal fistula: experience with a new modification. *Eur J Surg.* 1998;164(7): 543-548.
- Vatansav CA, Alabaz O, Tekin A, Aksoy F et al. New seton type for the treatment of anal fistula. *Dig Dis Sci.* 2007; 52(8):1920-1923.
- Kuzminov A.M., Minbaev Sh.T., Korolik V.Yu., Orlova L.P. et al. Treatment of extrasphincteric anal fistulas with the use of bio-plastic material. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2012; no. 5, pp. 76-82. (in Russ.)
- Damian G, Dolores H. Expanded Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Complex Perianal Fistula: a Phase II Clinical Trial. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(1):79-86. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181973487
- Ellis CN, Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum.* 2006; 49:1736-1740. 13.
- Meinero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2011;15(4):417-422. DOI 10.1007/s10151-011-0769-2.
- Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiplachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano: the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(3):581-586. <http://www.medassocthai.org/journal>.
- Alexandre L, Eduardo F. et al. FiLAC – Fistula – Tract Laser Closure: a sphincter-preserving procedure for the treatment of complex anal fistulas. *JCOL.* 2012; 37(2):160-162. DOI.org/10.1016/j.jcol.2017.03.001.
- Giamundo P, Esercizio L, Geraci M, Tibaldi L et al. Fistula-tract Laser Closure (FiLaCTM): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol.* 2015; 19:449-453. DOI 10.1007/s10151-015-1282-9.
- Ozturk E, Gulcu B. Laser ablation of Fistula Tract: A sphincter-preserving method for treating Fistula-in-Ano. *Dis Colon Rectum.* 2014; 57: 360-364. DOI: 10.1097/DCR.000000000000067.
- Mustafa CT, Cihan A et al. Closing Perianal Fistulas Using a Laser: Long-Term Results in 103 Patients. *Dis Colon Rectum.* 2018;61:5. 00-00. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001038.
- Wilhelm A, Fiebig A, Krawezak M. Five years of experience with the FiLaC laser for fistula-in-ano management long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol.* 2017. DOI 10.1007/s10151-017-1599-7.
- Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol.* 2011;15: 445-449. DOI 10.1007/s10151-011-0726-0.
- Liberati A, Altman DG et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009; 339. 2700. <https://www.researchgate.net/publication/26694677>.
- Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg.* 1976; 63:1-12.
- Khitariyan A.G., Kovalev S.A., Kislov V.A., Romodan N.A. et al. Results of treatment of transsphincteric and extrasphincteric fistulas with modified FiLAC technology. *Herald urgent and restorative surgery.* 2016; v. 1, no. 3, pp. 447-457. (in Russ.)
- Hwang SA, Rustan IR, Shishkin VN, Ismailov II, Abdulaev RK. Our experience in treating chronic rectal fistulas with a laser scalpel, helium-neon laser therapy and lymphotropic antibiotic therapy. *Actual issues of proctology: Abstracts of reports of the All-Union Conference.* 1989; pp. 202-204.
- Ellison GW, Bellan JR et al. Treatment of perianal fistulas with ND:YAG Laser-results in Twenty cases. *Veterinary Surgery.* 1995; 24:140-147.

FISTULA LASER ABLATION FOR ANAL FISTULAS (systematic review)

Matinyan A.V.¹, Kostarev I.V.¹, Blagodarniy L.A.^{1,2}, Titov A.Yu.¹, Shelygin Yu.A.¹

¹ State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

(director – corresponding member of RAS, Professor Yu.A. Shelygin)

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

(rector – corresponding member of RAS, D.A. Sychev)

AIM: to reveal fistula healing incidence after application of FiLaC™ technique and factors that can affect it.

PATIENTS AND METHODS: when searching electronic medical databases for publications that evaluated the results of the FiLaC™ technique in the treatment of anal fistula, 6 studies were selected, corresponding to the search queries. The search was carried out taking into account the principles of systematic literature reviews and meta-analyses (PRISMA). The time interval for searching publications was between 2011 and October 2018. In the publications included in the analysis, the following parameters were evaluated: general characteristics of the study groups, technical aspects of the FiLaC™ technique, the site of the fistula in relation to the anal sphincter, the option of closing the internal fistula, the incidence of healing and recurrence of fistula, the duration of the follow-up period after surgery, re-operated cases of fistula recurrences.

RESULTS: taking into account the data obtained in the analysis of the selected studies, the mean incidence of fistula healing was 64.5 (40.0-88.2)%. It was found that the only factors that can be used to assess their impact on the incidence of fistula healing were: the gender and the variant of the fistula site in relationship to the anal sphincter (transsphincteric/extrasphincteric). Statistical analysis and evaluation of the odds ratio revealed no effect on the treatment result of the above parameters.

CONCLUSION: the analysis of the data showed that FiLaCis mainly indicated for the treatment of patients with extrasphincter and transsphincteric anal fistulas. The method can be recommended as a sphincter-sparing treatment in patients with initially weakened anal sphincter function and, consequently, with a high risk of anal sphincter insufficiency in the application of traditional techniques. Further evaluation of the treatment results in the treated period and their comparison with the results after other variants of coagulation of the fistula walls is required to obtain a clearer understanding of the effectiveness of the FiLaC technique.

[Key words: fistula-in-ano, minimally invasive techniques, laser ablation]

For citation: Matinyan A.V., Kostarev I.V., Blagodarniy L.A., Titov A.Yu., Shelygin Yu.A. Fistula laser ablation for of anal fistulas (systematic review). *Koloproctologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 7-19.

Address for correspondence: Matinyan Anushavan, State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423; e-mail: a.v.matinyan@mail.ru

The problem of treatment of complex anal fistulas has been and remains relevant in coloanal surgery. The question of the choice of surgery technique is still debatable, especially in the treatment of fistulas that capture more than 1/3-1/2 of the external sphincter or located extrasphincterally, which is associated with a high risk of anal incontinence after surgery and recurrence of the disease.

When choosing a particular method of treatment, one should always take into account the relationship of the fistula to the elements of the anal sphincter, as well as the surgical anatomy of the fistula tract.

Traditional methods – excision of the fistula with suturing of the sphincter, seton method, the method of bringing down the flap of the anal wall, have the most radical and effective in the treatment of complex fistulas, but are associated with a significant risk of

postoperative anal incontinence.

Thus, according to the literature, anal incontinence after excision of the fistula with suturing of the sphincter develops in 6-21% of cases [1-4], and after the use of the cutting seton its incidence reaches 60% [5-9,22].

It is connected with this ongoing search for the most optimal method to eliminate fistula without disrupting the function of the anal sphincter.

Given the urgency of the problem, against the background of the development of new technologies and operative methods, approaches to the treatment of complex anal fistulas continue to be modernized.

So, in recent years were proposed a variety of sphincter-saving methods: application of bioplastic materials, different types of implants, liquid compositions for filling fistula tract, videoassisted anal fistula treatment

(VAAFT), ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT), technology with the use of mesenchymal stem cells (Autologous Mesenchymal Stem Cells), etc. [10-14]. These methods have appeared for the last 10-13 years and now there is an accumulation of experience of their use in the treatment of fistulas.

One of the variants of modern sphincter-saving techniques is FiLaC™ (Fistula Laser Closure, Biolitec, Germany) – fistulalaser thermoablation [15-19].

The method was first proposed by Wilhelm A. in 2010 and over time it was used to treat anal fistulas along with other sphincter-saving methods [18,20].

Describing the technical features of the technique, the following laser radiation parameters are most often given in publications: a light guide with radial laser radiation, a wave length of 1470 nm, a radiation power of 13W, a speed of advancement of the light guide through the fistula channel of 1 mm/sec. These parameters contribute to a uniform, circular coagulation of the fistula walls with a penetration depth of up to 2-3 mm, which leads to minimal tissue injury and provides an optimal curve of thermal energy absorption by the aqueous medium.

AIM

The purpose of this systematic review was to determine the average rate of fistula healing after the application of the FiLaC™ technique and to identify factors that can affect this parameter.

MATERIALS AND METHODS

To conduct the analysis, a search was made for published studies that evaluated the results of the FiLaC technique in the treatment of anal fistulas. The published papers were selected in accordance with the principles of systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) [21]. To search were used the databases: PubMed / Medline, Google Scholar, eLibrary. The time interval for the search was between 2011 and October 2018 (Fig. 1).

During the search, the following keywords were used: «anal fistula», «fistula-in-ano», «FIA», «laser», «treatment», «Laser anal fistula treatment», «FiLaC», «minimally-invasive fistula treatment». As a result, were selected all studies in which the results of the application of the FiLaC method in the treatment of anal fistulas were evaluated.

The duration of follow-up of patients was not a criterion for selecting the publication for inclusion in the review, also, given the small world experience of using the FiLaC™ technique, the nature of the study did not matter – randomized (RCT), cohort, «case-control»

study, etc. Language restrictions were not applied.

The systematic review did not include papers that did not provide data on the incidence of fistula healing, disease recurrence and complications. Works in which own clinical material was not presented, and also publications of the same group of authors in various editions were excluded.

As a result, 6 of 15 selected papers were included in the study, including 1 article in Russian, 5 – published in English-language editions.

The following parameters were evaluated for data analysis in the research materials:

- Male / female ratio;
- Average age of patients;
- Type of fistula according to the Park's classification (intersphincteric / transsphincteric / suprasphincteric / extrasphincteric) [22].

In this situation it is necessary to recall that suprasphincteric fistulas, according to the Park's classification, correspond to the extrasphincteric fistulas, according to the Russian classification.

Additionally, when specified in the publications, was taken into account the division of the fistulas according to the classification of the American Gastroenterological Association (AGA) on simple (intersphincteric, low transsphincteric involving ≤30% of the external sphincter) and complex (high transsphincteric fistulas involving more than 30% of the external sphincter, suprasphincteric fistulas, extrasphincteric fistulas, anal fistulas during inflammatory bowel diseases).

- Technical details of the FiLaC™ technique (wavelength of laser radiation [nm], laser power [W],

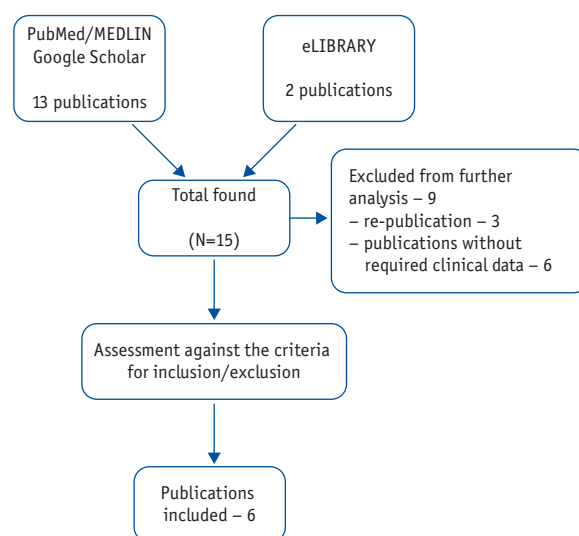


Figure 1. Diagram of selection of studies for systematic analysis

speed of removal of the light guide from the fistula [mm/sec.]), used equipment;

- The presence or absence of a laser-mounted draining seton installed prior to the surgery, the timing of drainage of the fistula course (months);
- The option of closing the internal fistula orifice (only fistula laser thermoablation, fistula laser thermoablation with suturing of internal fistula opening, fistula laser thermoablation with the closure of internal fistula opening using one of the variants of the flap);
- Incidence of fistula healing and recurrence;
- Incidence and type of postoperative complications;
- Duration of follow-up of patients in the postoperative period;
- Type of re-operations in cases of fistula recurrence.

In the presence of similar data in the analyzed works, which can be combined for statistical analysis, the assessment of their impact on the incidence of fistula healing was performed.

The GraphPad Prism v.6 software was used for statistical processing. The Fisher F-test was used to evaluate qualitative nonparametric data.

To assess the influence of the analyzed factors on the incidence of fistula healing, the odds ratio (OR) was evaluated using the software Review Manager, version 5.3. In the study of 6 papers, it was found that only two factors made it possible to perform a statistical analysis of the data with an assessment of their impact on the incidence of fistula healing after the application of the FiLAC™ technique – fistula site and its relationship to the anal sphincter and the gender of patients. Other factors were mentioned only in some works, which did not allow to include them in the systematic analysis.

RESULTS

The primary aim of this analysis was to assess the incidence of fistula healing after using the FiLAC™ technique.

When analyzing the data of 6 selected publications, it was found that the incidence of fistula healing ranged from 40% to 83.5% (average healing rate – 64.5%). Given that the method of closing the internal fistula opening varied in different papers, it was not possible to estimate the effect of this factor on the fistula healing rate (Table 1).

In a total of 6 publications, 400 patients (288 men, 112 women) were included in the analysis. In one of the 6 papers (Wilhelm A. 2017), among the operated patients there were the ones with fistulas developed during Crohn's disease. In 9 (69.2%) of these patients, the authors noted healing of fistula [19].

When assessing the dependence of the fistula healing rate on the gender of the patients, 3 studies were included in the analysis, in which this parameter was indicated. As a result of the statistical analysis with an assessment of the odds ratio, the influence of gender on the incidence of healing was not revealed (Fig. 2).

In all publications, the authors used a diode laser with a wavelength of 1470 nm. However, the indicators of power were different, and most of the authors used the radiation power 12-13 W with the excretion rate of the lightguide of 1.0 mm per second. Instructions for pre- and postoperative antibiotic therapy were given in 2 studies (Giamundo P. 2015, Wilhelm A. 2017). Thus, in the work of Giamundo P. (2015) in the postoperative period, patients were prescribed oral taking of metronidazole at a dose of 250 mg 4 times a day, lasting 5 days. In the work of Wilhelm A. (2017) in the preoperative period, parenteral administration of 2000 mg of Cefazolin and 500 mg of metronidazole was used.

In the postoperative period (first 24 hours) metronidazole was administered parenterally at a dose of 1000 mg [16,19].

In the study of Giamundo R. (2015), the healing incidence was also assessed depending on whether the draining seton was inserted in the fistula tract or not. Thus, of the 24 patients in whom before radical stage the draining seton was used, healing occurred

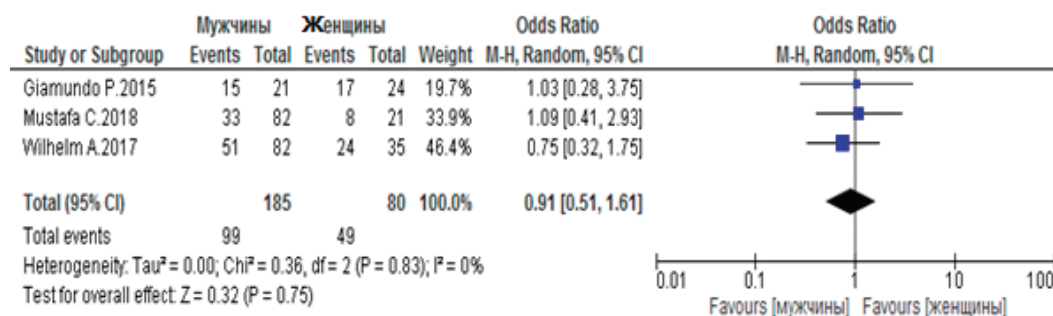


Figure 2. Evaluation of the odds ratio of fistula healing depending on the gender of patients

Males/Men / Females/Women

Table 1. Characteristics of studies on the duration of the observation period, the incidence of fistulas healing, options for closing the internal fistula opening after application of the FiLAC™ technique

Author	Follow-up (months)	Healing incidence (%)	The option of closing the internal fistula opening
Wilhelm A. (2017)	6-60	75 (64,1%)	– Mucosal-submucosal flap – Mucosal-muscle flap – Skin-anal flap – Suturing the internal fistula opening
Giamundo P. (2015)	30	32 (71,1%)	– Muco-muscle flap – Without suturing the internal fistula opening
Ozturk E. (2014)	12	41 (82%)	– Without suturing the internal fistula opening
Lemarchand N. (2015)	3	36 (80%)	No data available
Mustafa C. (2018)	No data available	41 (40%)	– Without suturing the internal fistula opening
Khitariyan A. (2016)	6-28	33 (83,5%)	– Mucosal-muscle flap

Note: No data available

in 19 (79%) patients, recurrence of the fistula in 5 (21%) cases. In patients who did not have seton previously, healing was detected in 13/21 (62%) cases, recurrence – in 8 (38%).

In the comparative analysis with the assessment of the odds ratio of fistula healing depending on the presence or absence of preliminary seton drainage of fistula, no statistically significant differences were found ($p=0.32$, Fischer test, $OR=2.33$ [CI 0.62-8.76]).

Based on the data of the 3 studies, the analysis of the incidence of fistula healing depending on the relationship of the fistula to the anal sphincter (transsphincteric fistula / extrasphincteric fistula) did not reveal statistically significant influence of this factor on the fistula healing rate ($OR=0.75$; 95% CI 0.36-1.59; $p=0.46$) (Fig. 3).

As can be seen in figure 3, of the 227 patients with transsphincteric fistulas, healing was observed in 127 (55.9%) cases and in patients with extrasphincteric site of the fistulas, it was 23/36 (63.9%).

Among the complications, cases of bleeding were described in the studies of Khitaryan A.G. (2016) and Giamundo, P. (2015). Thus, in 1 patient in the study of Khitaryan A.G. and 3 patients in the work of Giamundo P. moderate bleeding was noted, which did not require surgical hemostasis.

One of the most important criteria for evaluating the

results after any surgery for anal fistula is the rate of anal incontinence (AI). Analysis of publications to assess the incidence of development of this complication after FiLAC™ technique showed that in 2 works cases of Grade I of AI were described [5.24]. Wilhelm, A. in his study, recorded the development of AI after surgery in only one patient, the manifestations of which were independently stopped in 7 days after the surgery.

With the development of the disease recurrence after the FiLAC™ technique application, the authors carried out various options of new surgeries (Table 2).

As can be seen from the table, in 3 out of 4 studies that indicated the nature of re-surgeries with fistula recurrence after fistula laser thermoablation, the technique was re-used. The greatest experience of re-surgeries using the FiLAC technique is presented in the work of its founder Wilhelm, A. (2017), however, the outcomes of these surgeries are not indicated by the author.

CONCLUSION

Recently, it is difficult to imagine progress in medicine without laser technologies, which have opened up new opportunities in solving numerous medical problems

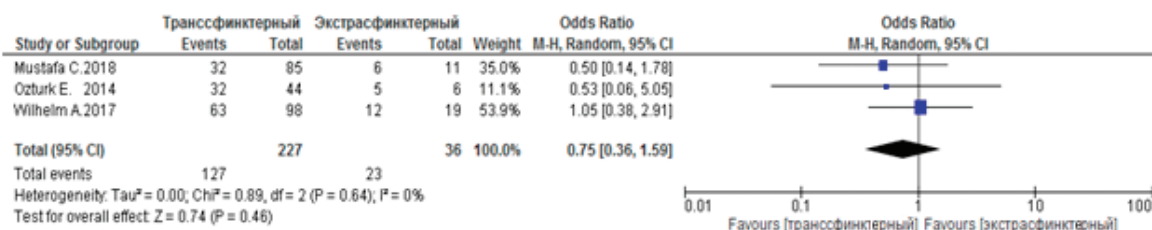


Figure 3. Analysis of the effect on the fistula healing incidence by the level of their site in relationship to the anal sphincter Transsphincteric / Extrasphincteric

Table 2. The type of re-surgeries for the fistula preservation after FiLAC™ technique application

Authors	Mucosal-muscle flap	Mucosal-submucosal flap	Excision of a fistula	Other types of surgeries	Re-surgery FiLAC
Giamundo P., 2015	5	–	6	–	2
Ozutruk E., 2014	–	1	8	–	–
Wilhelm A., 2017	–	–	–	11	31
Mustafa C., 2018	–	–	–	21	7

[4,14]. The study of the mechanisms of exposure to biological tissues of laser radiation with different wavelengths and energy levels allowed to create medical laser devices, the range of application of which in clinical practice has become quite wide. Among the diseases, in the treatment of which laser technologies can be successfully used, are anal fistulas.

The results of the conducted literature review showed that the incidence of fistula healing after the use of fistula laser thermoablation was, on average, 64.5% (40-83.5%).

The conducted statistical analysis with the evaluation of the odds ratio showed that the gender of patients, the type of fistula (transsphincteric/extrasphincteric), do not significantly affect the healing incidence after the use of FiLAC technology. Complications after fistula laser thermoablation were either completely absent or represented by a minor hemorrhage (4.7%) which did not require special arrangements for their stopping.

The results of the systematic review allow us to conclude that the technique of fistula elimination using a diodelaser is mainly applicable and used for the treatment of patients with trans – and extrasphincteric fistulas, and can also be recommended for patients in whom traditional fistula excision is accompanied by a high risk of anal incontinence.

As for further research aimed at determining advantages and features of the effect of laser radiation on tissue, comparing the results of fistula laser thermoablation technique with other electrothermal effects on the fistulous walls (monopolar coagulation) may be interesting.

This study will answer the question of how much exposure to the laser can improve the fistula healing incidence compared with the treatment of fistula walls using a standard electrocoagulating action.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Kostarev I.V., Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., Blagodarny L.A. et al. Clinical and manometric assessment of functional state of anal sphincter in patients after fistulectomy with primary sphincteroplasty. *Koloproktologia*. 2018; no. 4(66), pp. 31-38 (in Russ.)
- Kostarev I.V., Shelygin Yu.A., Titov A.Yu. Treatment of fistula in ano by advancement FLAP. Is it outdated or still modern approach? *Koloproktologia*. 2016; no. 1(55), pp. 6-15. (in Russ.)
- Abbas MA, Gamal MM, Tsay AT. Fistulotomy with primary anal sphincter repair is effective for complex fistula-in-ano. *Colorectal Disease*. 2015; 17(Suppl. 2): 11.
- Roig JV, García-Armengol J, Jordan JC, Moro D et al. Fistulectomy and sphincteric reconstruction for complex cryptoglandular fistulas. *Colorectal Dis*. 2010;12: 145-152.
- Arroyo A, Pérez-Legaz J, Moya P. Fistulotomy and sphincter reconstruction in the treatment of complex fistula-in-ano: long-term clinical and manometric results. *Ann Surg*. 2012; 255(5): 935-939. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824e9112.
- Cariati A. Fistulotomy or seton in anal fistula: a decisional algorithm. *Updates Surg*. 2013; 65(3): 201-205. 120.
- Chuang-Wei C, Chang Chieh W, Cheng-Wen H, Tsai-YU L et al. Cutting seton for complex anal fistulas. *Surgeon*. 2008; 6: 185-188.
- Dziki A, Dartos M. Seton treatment of anal fistula: experience with a new modification. *Eur J Surg*. 1998;164(7): 543-548.
- Vatanshev CA, Alabaz O, Tekin A, Aksoy F et al. New seton type for the treatment of anal fistula. *Dig Dis Sci*. 2007; 52(8):1920-1923.
- Kuzminov A.M., Minbaev Sh.T., Korolik V.Yu., Orlova L.P. et al. Treatment of extrasphincteric anal fistulas with the use of bioplastic material. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012; no. 5, pp. 76-82. (in Russ.)
- Damian G, Dolores H. Expanded Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Complex Perianal Fistula: a Phase II Clinical Trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):79-86. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181973487
- Ellis CN, Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49:1736-1740. 13.
- Meinero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2011;15(4):417-422. DOI 10.1007/s10151-011-0769-2.
- Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano: the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(3):581-586. <http://www.medassocthai.org/journal>.
- Alexandre L, Eduardo F. et al. FiLAC – Fistula – Tract Laser Closure: a sphincter-preserving procedure for the treatment of complex anal fistulas. *JCOL*. 2012; 37(2):160-162. DOI.org/10.1016/j.jcol.2017.03.001.
- Giamundo P, Esercizio L, Geraci M, Tibaldi L et al. Fistula-tract Laser Closure (FiLaCTM): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol*. 2015; 19:449-453. DOI 10.1007/s10151-015-1282-9.
- Ozturk E, Gulcu B. Laser ablation of Fistula Tract: A sphincter-preserving method for treating Fistula-in-Ano. *Dis Colon Rectum*. 2014; 57: 360-364. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000067.
- Mustafa CT, Cihan A et al. Closing Perianal Fistulas Using a Laser: Long-Term Results in 103 Patients. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:5. 00-00. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001038.

19. Wilhelm A, Fiebig A, Krawezak M. Five years of experience with the FiLaC laser for fistula-in-ano management long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol*. 2017. DOI 10.1007/s10151-017-1599-7.
20. Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol*. 2011;15: 445-449. DOI 10.1007/s10151-011-0726-0.
21. Liberati A, Altman DG et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 339. 2700. <https://www.researchgate.net/publication/26694677>.
22. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-ano. *Br J Surg*. 1976; 63:1–12.
23. Khitariyan A.G., Kovalev S.A., Kislov V.A., Romodan N.A. et al. Results of treatment of transsphincteric and extrasphincteric fistulas with modified FiLAC technology. *Herald urgent and restorative surgery*. 2016; v. 1, no. 3, pp. 447-457. (in Russ.)
24. Hwang SA, Rustan IR, Shishkin VN, Ismailov II, Abdulaev RK. Our experience in treating chronic rectal fistulas with a laser scalpel, helium-neon laser therapy and lymphotropic antibiotic therapy. *Actual issues of proctology: Abstracts of reports of the All-Union Conference*. 1989; pp. 202-204.
25. Ellison GW, Bellan JR et al. Treatment of perianal fistulas with ND:YAG Laser-results in Twenty cases. *Veterinary Surgery*. 1995; 24:140-147.

РЕЗУЛЬТАТЫ 600 ТРАНСАНАЛЬНЫХ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ АДЕНОМ И АДЕНОКАРЦИНОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Хомяков Е.А., Чернышов С.В., Рыбаков Е.Г., Майновская О.А., Шелыгин Ю.А.

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

ЦЕЛЬ. Трансанальная эндомикрочirurgия (ТЕМ) – метод выбора для локального иссечения опухолей прямой кишки. Представленная серия больных собрана проспективно и является самой большой из опубликованных в российской медицинской периодике.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. 600 пациентов (средний возраст $\pm\sigma$ 59,8 \pm 9 (31-90) лет; 375/600 (62,5%) – женщины), с аденомами и аденокарциномами прямой кишки, которые оперированы в объеме ТЕМ в 2011-2019 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний размер удаленных опухолей составил 3,4 \pm 1,5 см (0,5-10,0). R0 резекции были выполнены в 571/600 (95,2%) случаях. Частота осложнений составила 3,6% (22/600). При патоморфологическом исследовании удаленных препаратов аденома выявлена у 450/600 (75,0%) больных, аденокарцинома – в 150/600 (25,0%) случаях. Среднее время наблюдения больных с аденомами составило 38,4 \pm 25,1 мес., с аденокарциномами – 33,4 \pm 23,8 месяцев. Частота местных рецидивов при аденомах составила 4,5%. Локорегионарный рецидив аденокарциномы pT1 после ТЕМ выявлен у 6,8% больных и у 30% больных pT2 без адьювантного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ТЕМ эффективный и безопасный метод лечения аденом прямой кишки. При раке прямой кишки необходим тщательный отбор пациентов.

[Ключевые слова: трансанальная эндомикрочirurgия, аденома, аденокарцинома, прямая кишка]

Для цитирования: Хомяков Е.А., Чернышов С.В., Рыбаков Е.Г., Майновская О.А., Шелыгин Ю.А. Результаты 600 трансанальных эндоскопических операций по поводу аденом и аденокарцином прямой кишки. *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 20-40.

THE RESULTS OF 600 TRANSANAL ENDOSCOPIC SURGERIES OF RECTAL ADENOMAS AND ADENOCARCINOMAS

Khomyakov E.A., Chernyshov S.V., Rybakov E.G., Maynovskaya O.A., Shelygin Yu.A.
State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia
(director – corresponding member of RAS, Professor Yu.A. Shelygin)

AIM: transanal endomicrosurgery (TEM) is the method of choice for local excision of rectal cancer. The presented series of patients is collected prospectively and is the largest of the published in the Russian medical periodicals.

PATIENTS AND METHODS: six-hundred patients [average age $\pm\sigma$ 59.8 \pm 9 (31-90) years old; 375/600 (62.5%) – women] with rectal adenomas and adenocarcinomas, who underwent TEM in 2011-2019.

RESULTS: the mean size of the removed tumors was 3.4 \pm 1.5 cm (0.5-10.0). R0 resection was performed in 571/600 (95.2%) of the cases. The complication rate was 3.6% (22/600). Pathomorphological study of the removed specimens revealed adenoma in 450/600 (75.0%) patients, adenocarcinoma in 150/600 (25.0%) cases. The mean time of observation of patients with adenomas was 38.4 \pm 25.1 months, with adenocarcinomas – 33.4 \pm 23.8 months. The rate of local recurrence in adenomas was 4.5%. Loco-regional recurrence of adenocarcinoma pT1 after TEM was revealed in 6.8% of patients and 30% of pT2 patients without adjuvant treatment.

CONCLUSION: TEM is an effective and safe method of treatment of rectal adenomas. With rectal cancer, a thorough selection of patients is required.

[Key words: transanal endomicrosurgery, adenoma, adenocarcinoma, rectum]

For citation: Khomyakov E.A., Chernyshov S.V., Rybakov E.G., Maynovskaya O.A., Shelygin Yu.A. The results of 600 transanal endoscopic surgeries of rectal adenomas and adenocarcinomas. *Koloproktologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 20-40.

Адрес для переписки: Чернышов С.В., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салаяма Адиля, д. 2, Москва, 123423;

e-mail: stchernyshov@gmail.com

Трансанальная эндомикрочirurgия (ТЕМ) – эффективный и стандартизованный метод локального иссечения доброкачественных новообразований прямой кишки, что обусловлено практически полным отсут-

ствием летальности и низкой, не превышающей 3-4% [1-3], частотой послеоперационных осложнений. В свою очередь, прецизионный характер удаления опухолей *en bloc*, даже при крупных (>3 см) аденомах

прямой кишки обеспечивает частоту местных рецидивов, не превышающую 6% [1,4]. Тщательный отбор больных ранним раком прямой кишки до операции позволяет с успехом применять этот метод и при злокачественных опухолях [5-8]. С другой стороны, тотальное патоморфологическое исследование операционных препаратов может выявить факторы неблагоприятного прогноза в отношении локорегионарного метастазирования и своевременно выполнить «операцию спасения», сопоставимую по эффективности с первичным радикальным лечением [9], а у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и высоким операционным риском провести адьювантную химиолучевую терапию (ХЛТ).

Следует отметить, что ТЕМ, несмотря на более чем тридцатилетнюю историю [10], достаточно широко стал применяться лишь с конца 1990-х годов, о чем свидетельствует и экспоненциально нарастающее количество публикаций. Это было обусловлено соотношениями экономической эффективности и рентабельности оборудования, а также длительной кривой обучения хирурга. Развитие лапароскопических технологий и появление новых платформ для эндоректальной хирургии изменили ситуацию [11].

Данная статья отражает опыт ТЕМ одного центра, составивший 600 операций по поводу эпителиальных новообразований прямой кишки за период 2011-2019 гг. Поиск публикаций, посвященных данному методу по базе данных РИНЦ и PubMed, показал, что представленная серия проспективно прослеженных больных является самой большой из опубликованных в отечественной медицинской периодике. В то же время, за рубежом лишь единичные центры [12,13] апеллируют в своих публикациях к результатам лечения сопоставимого количества пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 600 пациентов с эпителиальными новообразованиями прямой кишки, прошедшими лечение с 2011 по 2019 гг. Все оперативные вмешательства выполнены в плановом порядке двумя хирургами. Антибактериальная профилактика проводилась за 30 минут до операции внутривенно антибиотиками групп фторхинолонов или цефалоспоринов III поколения. Операции выполняли под комбинированной спинномозговой анестезией с внутривенной седацией, при длительных вмешательствах использовалась тотальная внутривенная анестезия с миорелаксацией и искусственной вентиляцией легких.

В качестве платформы для операций использовали оборудование ТОО компании Karl Storz (Германия). Все удаленные препараты подвергались тотальному

патоморфологическому исследованию. Для стадирования аденокарцином применяли классификацию TNM в 7 редакции, для определения степени инвазии подслизистой основы использовали субклассификацию Kikuchi [8].

Для анализа тяжести послеоперационных осложнений использовалась классификация Clavien-Dindo [14].

После выписки больного, у больных с аденомами и неинвазивными формами интраэпителиальной и внутрислизистой карциномы (pTis) наблюдение проводилось каждые 6 месяцев, а при инвазивном раке – каждые 3 месяца в течение первых двух лет после операции.

В случаях наличия глубокой инвазии подслизистого слоя соответствующей pT1sm3 и глубже (pT2, pT3) при окончательном патоморфологическом исследовании больным рекомендовали выполнение радикальной операции в объеме тотальной или частичной мезоректумэктомии (ТМЕ) или, как альтернативу, проведение лучевой терапии (ЛТ) по «радикальной программе».

СТАТИСТИКА

Сведения о больных и результаты лечения были собраны проспективно и внесены в электронную базу данных Excel MS Office Microsoft. Статистический анализ проводили с помощью программы GraphPad 7 GraphPad Software, La Jolla California USA. При нормальном распределении непрерывные величины описывали среднеквадратичным отклонением и амплитудой, при ненормальном – медианой и квартилями. Сравнение средних и медиан проводилось при помощи непарного t-теста и теста Манн-Уитни. Дискретные величины сравнивали с помощью точного теста Фишера. Для оценки факторов риска рассчитывали отношение шансов (odds ratio, OR). Кривые выживаемости строили с помощью метода Каплан-Майера, сравнение проводили методом log-rank, вычисляли отношение рисков (hazard ratio, HR).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические данные больных и дооперационные характеристики опухолей представлены в Таблице 1. При гистологическом исследовании предоперационных биоптатов аденома выявлена у 482/600 (80,3%) больных, аденокарцинома – у 118/600 (19,7%). Средняя длительность операции составила 49,5±28,8 (15-300) минут и зависела от размеров новообразования. При опухолях <3 см средняя продолжительность вмешательства ±σ составила 33,0±11,3 (15-54) мин., а при новообразо-

ваниях >3 см – 60,0±34,7 (49-300) мин., (p=0,0001). Интраоперационная кровопотеря во всех случаях была минимальной и не подлежала учету. В 7/600 (1,2%) наблюдениях опухоли были циркулярными с протяженностью по длине кишки не менее 5,0 см. В этих случаях иссечение опухоли выполнено с циркулярной резекцией стенки кишки *en bloc*. Дефект восстанавливали непрерывным швом, рутинно формировали отключающие проксимальные сигмостомы. В настоящее время у всех семи больных выполнены восстановительные операции. Новообразования локализовались в верхнеампулярном отделе прямой кишки в 45/600 (7,5%) случаях. У 19 из 45 данных больных в процессе ТЕМ произошло соединение с брюшной полостью. Контакт с брюшной полостью был ожидаемым событием и не повлиял на методику удаления опухоли, за исключением 2/19 пациентов, у которых возможность ушивания дефекта экстраперитонеальной и перитонеальной части прямой кишки была невыполнима технически. Удаление новообразований и ушивание дефекта кишечной стенки в остальных случаях проводили трансректально, после чего, всем больным выполняли лапароскопию, производили воздушную пробу и формировали отключающую двуствольную сигмостому. Дальнейший послеоперационный период у всех больных данной группы протекал без осложнений. В настоящее время отключающие сигмостомы закрыты у 15/19 больных в сроки до 6 недель после контрольной проктографии. Трое пациентов ожидают восстановительной операции. У 1/19 пациентки по данным гистологического исследования препарата выявлена аденокарцинома с инвазией опухоли в мышечную стенку кишки (pT2), в связи с чем, ей была выполнена передняя резекции прямой кишки с ликвидацией сигмостомы. При патоморфологическом исследовании в удаленном препарате выявлена аденокарцинома pT2N2aM0, в связи с чем, пациентке назначена адьювантная химиотерапия. В настоящее время у пациентки локальный контроль заболевания при сроках наблюдения 36 месяцев. Конверсия в полостную операцию потребовалась у 3/600 (0,5%) больных. У 2/600 причиной для лапаротомии явилась невозможность ушить раневой дефект перитонизированной части верхнеампулярного отдела прямой кишки трансректально. Причиной для конверсии в полостную операцию в третьем наблюдении стала гиподиагностика опухоли в предоперационном периоде, и выявленная скрытая малигнизация с инвазией опухоли в параректальную клетчатку во время ТЕМ.

Послеоперационные осложнения

Летальных исходов не было. Послеоперационные осложнения развились у 22/600 пациентов, таким

образом, их общая частота составила 3,6% (Табл. 2). Наиболее частым осложнением было кровотечение – 7/600 больных, при этом у шести из них, остановка кровотечения потребовала повторной хирургической интервенции: ревизии прямой кишки и остановки кровотечения коагуляцией или прошиванием. В одном наблюдении имелось состоявшееся кровотечение, не потребовавшее хирургических мероприятий. Вторым по частоте осложнением после ТЕМ являлось расхождение швов раны, что не потребовало какого-либо активного лечения (I степень тяжести по Clavien-Dindo). В двух случаях на фоне недостаточности швов послеоперационной раны отмечено формирование патологической полости малого таза, лечение которой потребовало формирования отключающей сигмостомы. В одном наблюдении (0,16%) на третьи сутки развился криптогенный парапроктит, потребовавший вскрытия, дренирования и назначения антибактериальных препаратов.

У одной пациентки (0,16%) послеоперационный период осложнился формированием ректовагинального свища на третьи сутки после операции. Пациентке была сформирована отключающая сигмостома. После этого больной была выполнена ликвидация свища промежностным доступом, а через 3 месяца – выполнено закрытие сигмостомы.

В 4/600 наблюдениях в послеоперационном периоде развились абсцессы в параректальной клетчатке, в связи с чем, в условиях операционной выполнено их вскрытие и дренирование, а также сформирована лапароскопическая двуствольная сигмостома.

Таким образом, можно констатировать, что ТЕМ является безопасным методом местного иссечения опухолей прямой кишки: уровень осложнений, потребовавших повторного вмешательства не превышает 2,3% (14/600), при этом формирование отключающей сигмостомы потребовалось лишь у 3/600 (0,5%) больных.

Результаты патоморфологического исследования

При патоморфологическом исследовании удаленных препаратов в 20/600 (3,3%) наблюдениях латеральная граница резекции составила менее 1,0 мм – R1. Помимо этого, 9 препаратов были неудовлетворительного качества R2: в четырех случаях (0,7%) имела фрагментация опухоли (все опухоли аденомы размерами >6,0 см с выраженным экзофитным компонентом). В 591/600 (98,5%) наблюдений операция признана R0.

Патоморфологическое исследование операционных препаратов после ТЕМ полностью подтвердило доброкачественный характер опухоли в 352/600 (58,7%) случаях (аденома). Еще в 98 (16,3%) препаратах была выявлена аденома с участками внутрислизистого

Таблица 1. Характеристика клинических наблюдений

Параметр	
N больных	600
Возраст, M±SD (min – max), лет	59,8±9 (31-90)
Пол, Мужчины Женщины	225 (37,5%) 375 (62,5%)
Диаметр новообразования, M±SD (min – max), см	3,4±1,5 (0,5-10,0)
Высота от зубчатой линии, M±SD (min – max), см	4,4±2,5 (0-12,0)
Высота от наружного края анального канала M±SD (min – max), см	6,9±2,7 (2,0-14,0)
Гистологическое строение опухоли*	
Аденома	482 (80,3%)
Аденокарцинома	118 (19,7%)

* Гистологическое строение опухоли по данным предоперационной биопсии

Таблица 2. Характеристика осложнений TEM (Классификация Clavien-Dindo [14])

Характер осложнений	Тяжесть осложнения	TEM (n=600)
Кровотечение	II	1 (0,16%)
Кровотечение	III/IIIa	6 (1%)
Несостоятельность швов	I	7 (1,20%)
Несостоятельность швов	III/IIIa	2 (0,32%)
Криптогенный парапроктит	III	1 (0,16%)
Абсцесс малого таза	III/IIIa	4 (0,64%)
Ректовагинальный свищ	IIIa	1 (0,16%)
Всего:		22 (3,64%)

Таблица 3. Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов

Параметр	
Резекция R0	571/600 (95,2%)
Границы резекции <1 мм (R1)	20/600 (3,3%)
Интраоперационная фрагментация опухоли (R2 резекции)	9/600 (1,5%)
Средняя латеральная граница резекции M±SD (min – max), мм	3,2±2,2 (0-17)
Средняя глубокая граница резекции, M±SD min – max), мм *	3,3±2,4 (0-11)
Полностенная резекция кишечной стенки	527/600 (87,8%)
Неполностенная резекция кишечной стенки (на уровне мышечного слоя)	73/600 (12,2%)

* для аденокарцином

Таблица 4. Сопоставление данных патоморфологического исследования предоперационных биоптатов и удаленных препаратов.

Строение опухоли	Патоморфологическое исследование предоперационных биоптатов	Патоморфологическое исследование удаленных препаратов
	n=600	n=600
Аденомы	411/600 (68,5%)	352/600 (58,7%)
Аденокарциномы	189/600 (31,5%)	248/600 (41,3%)
Tis	–	98/248 (39,5%)
T1	–	105/248 (42,4%)
sm1	–	42/105 (40%)*
sm2	–	21/105 (20%)*
sm3	–	42/105 (40%)*
T2	–	36/248 (14,5%)
T3	–	9/248 (3,6%)

* % рассчитан от 105 препаратов с инвазией pT1

Таблица 5. Характеристики опухолей pT1 в зависимости от глубины инвазии подслизистой основы

Строение опухоли	pT1, n=105		p
	sm1-sm2 n=63	sm3 n=42	
ВДА (G1)	14/63 (22,2%)	–	–
УДА (G2)	41/63 (65%)	40/42 (95,2%)	0,0003
НДА(G3)/слизистая	7/63 (11,1%)	2/42 (4,8%)	0,3
Венозная инвазия	2/63 (3,2%)	1/42 (2,4%)	1,0
Лимфоваскулярная инвазия	22/63 (35%)	21/42 (50%)	0,15

Таблица 6. Факторы риска развития местного рецидива аденом и pTis после ТЕМ

Фактор	HR	95%CI	P _{унивариантный}	P _{мультивариантный}
Опыт: <50 ТЕМ в год vs >50 ТЕМ в год	1,01	0,2-5,13	0,12	–
Распространение: >1/2 окр vs <1/2 окр	3,51	0,66-18,6	0,11	–
Фрагментация: да vs нет	22,1	3,04-148,1	0,01	0,2
Время операции: <40 мин vs >40 мин	4,46	0,89-22,18	0,13	–
Степень дисплазии: Тяжелая vs Умеренная	6,67	0,99-44,59	0,01	0,01
Латеральный край: ≤1 мм vs >1 мм	2,05	0,27-15,47	0,4	–
Локализация: <6 см vs ≥6 см	1,0	0,25-3,99	1,0	–
Характер: рецидивный vs первичный	16,83	1,75-161,9	0,01	0,04
Размер опухоли: >3 см vs ≤3 см	12,75	2,0-75,0	0,008	0,3

рака (Tis), а в 150 (25%) препаратах был выявлен инвазивный рак с различной степенью прорастания в стенку кишки (Табл. 4)

Следует отметить, что у большей части больных с аденокарциномами (pTis, pT1sm1-2) – 161/248 (65%), локальное иссечение признано адекватным методом лечения.

Также исследованы другие факторы (Табл. 5), косвенно характеризующие агрессивность новообразования: инвазия опухолью венозных сосудов (VI), инвазия опухолью лимфатических сосудов (LVI). Установлено, что ранний рак с полной инвазией подслизистой основы (sm3) статистически значимо чаще (p=0,0003) имеет строение умеренно дифференцированной аденокарциномы, чем рак с поверхностной инвазией (sm1-sm2), при которой опухоли чаще представлены высокодифференцированными аденокарциномами.

Также, в операционных препаратах с опухолями sm3, чаще, но статистически не достоверно (p=0,15), выявляли лимфоваскулярную инвазию 21/42 (50%), по сравнению с опухолями sm1-2 – 22/62 (35%).

Отдаленные результаты ТЕМ при аденомах прямой кишки, включая Tis

Прослежено 329/450 (73%) больных с аденомами, включая pTis. Среднее время наблюдения (M±SD) составило 38,4±25,1 месяцев.

Местный рецидив в области послеоперационного рубца после ТЕМ, у больных с аденомами и аденокарциномами pTis выявлен в 15/329 (4,5%) случаях в сроки от 7 до 48 месяцев. Рецидивы развились у 10 пациентов с аденомами и у 5 больных с pTis.

Все больные с рецидивом аденомы повторно оперированы: 13 пациентам выполнена повторная ТЕМ, в двух наблюдениях рецидива аденомы и pTis в связи с наличием в рецидивной опухоли инвазивного рака выполнена резекция прямой кишки в объеме тотальной мезоректумэктомии. В настоящее время все повторно оперированные больные живы без признаков возврата заболевания. Таким образом, 5-летний локальный контроль больных с аденомами и pTis после ТЕМ составил 90,1% (Рис. 1).

При анализе факторов риска развития местного рецидива аденом и pTis после ТЕМ был проведен унивариантный и мультивариантный анализ (Табл. 6). Наличие тяжелой дисплазии эпителия аденомы (p=0,01) и рецидивный характер новообразования (p=0,04) являются независимыми факторами риска развития местного рецидива.

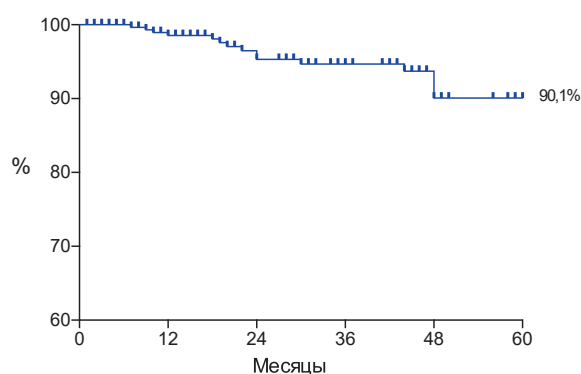


Рисунок 1. 5-летний локальный контроль заболевания после ТЕМ при аденомах и pTis прямой кишки

Отдаленные результаты ТЕМ при инвазивных аденокарциномах

Прослежено 106/150 (70,6%) пациентов с инвазивными аденокарциномами (pT1-3), среднее время наблюдения ($M \pm SD$) составило 33,4±23,8 месяцев.

Отдаленные результаты ТЕМ при аденокарциномах прямой кишки T1sm1-2

Прослежено 74/105 (70,4%) пациента с pT1, среди них 29/42 с pT1sm1 и 12/21 больных с pT1sm2 (Рис. 2). Локорегионарный рецидив после ТЕМ выявлен у двух больных с pT1sm1 (3 мес. и 9 мес.). У пациентов с рецидивами после pT1sm1 в одном случае выполнена низкая передняя резекция прямой кишки, двустольная илеостомия в R0 объеме, в другом случае больной с рецидивом после ТЕМ направлен на проведение предоперационной химиолучевой терапии, в дальнейшем планируется радикальное хирургическое вмешательство.

Отдаленные результаты операций «спасения» и ЛТ при аденокарциномах прямой кишки T1sm3

Всем 42 больным с pT1sm3 было предложено хирургическое лечение в объеме резекции прямой кишки с мезоректумэктомией. Тем не менее, только трое больных дали согласие на операцию и при окончательном патоморфологическом исследовании пораженных лимфоузлов выявлено не было: pT1sm3N0M0. Остальные 39 больных отказались от радикального вмешательства. Из них двое в дальнейшем перенесли ХЛТ СОД 50 Гр. Один пациент перестал являться на контрольные осмотры, у второго отмечен локальный контроль заболевания в сроки 30 месяцев после ХЛТ. Среди пациентов с pT1sm3, отказавшихся от хирургии «спасения», прослежено 29 человек (Рис. 2). Локорегионарный рецидив после ТЕМ выявлен у трех пациентов с pT1sm3 (6, 10 и 26 месяцев).

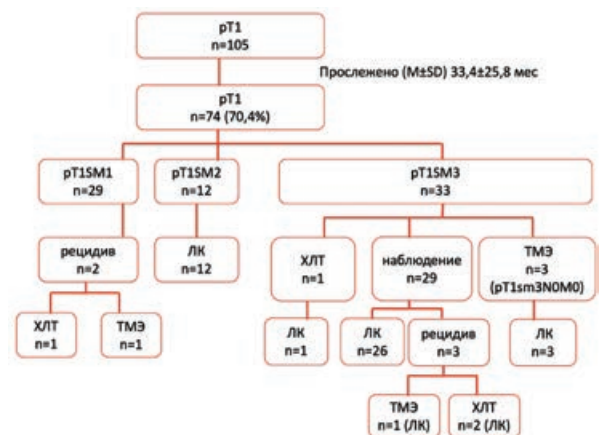


Рисунок 2. Отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки pT1. ЛК – локальный контроль

Среди больных с рецидивами после pT1sm3 в первом наблюдении локорегионарный рецидив выявлен через 6 месяцев, пациентке была выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением и формированием колоанального анастомоза. В двух других случаях рецидивов проведена ХЛТ СОД 50 Гр. В настоящее время имеется локальный контроль заболевания в сроки 7 и 12 месяцев. При анализе отдаленных результатов у больных с pT1sm3, которым была выполнена хирургия «спасения», вторичный 5-летний локальный контроль составил 100%, а у оставшихся под наблюдением – 84,7%, $p=0,4$ (Рис. 3).

Таким образом, частота локорегионарного рецидива после ТЕМ у больных с pT1 (sm1-2 и группа наблюдения sm3) составила 5/74 (6,75%). При анализе отдаленных результатов трансанальной эндомикрочирургии 5-летний локальный контроль заболевания (Рис. 4) у больных с pT1sm1-2 составил 95%, а у пациентов с pT1sm3 – 84,7%, однако, статистически значимых различий не выявлено ($p=0,3$).

При анализе факторов риска развития локорегионарного рецидива pT1 после ТЕМ был проведен унивариантный и мультивариантный анализ (Табл. 7). Наличие низкодифференцированной и/или слизистой аденокарциномы является независимым фактором риска развития локорегионарного рецидива ($p=0,04$).

Отдаленные результаты ТЕМ операций и ЛТ «спасения» при аденокарциномах прямой кишки T2-3

Среди 36 больных с pT2 у 14/36 (38,9%) были выполнены операции «спасения» – резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией. Ни в одном удаленном препарате признаков остаточной опухоли в зоне ранее выполненной ТЕМ не выявлено, среднее количество исследованных лимфоузлов ($M \pm SD$) составило 21±11 (8-44). При патоморфологическом исследовании в 7/14 (50%) наблюдениях обнаружены метастазы рака прямой кишки в локорегионарные лимфатические узлы (у пяти больных pT2N1aM0, у одного пациента pT2N2aM0 и у одного – pT2N1bM0).

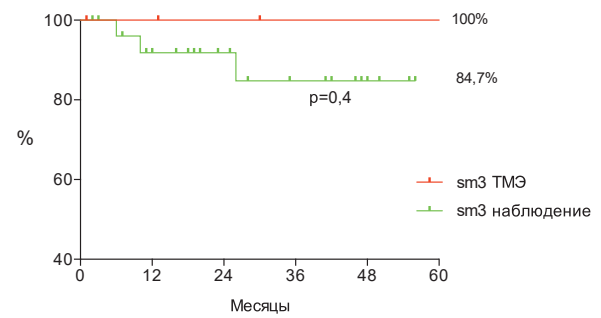


Рисунок 3. 5-летний локальный контроль у больных с pT1sm3, которым была выполнена хирургия «спасения» и больных, оставшихся под наблюдением

Таблица 7. Факторы риска развития местного рецидива pT1 после ТЕМ

Фактор	HR	95%CI	P _{универсальный}
Опыт: <50 ТЕМ в год vs >50 ТЕМ в год	3,41	3,2-40,5	0,55
Хирург 1 vs Хирург 2	2,50	0,28-22,38	0,08
Глубокая граница: ≤1 мм vs >1 мм	0,30	0,005-15,66	0,5
Время операции: <40 мин vs >40 мин	2,05	0,20-20,84	0,9
Лимфоваскулярная инвазия: нет vs да	1,37	0,13-11,37	0,9
Латеральный край: ≤1 мм vs >1 мм	0,34	0,0012-97,00	0,7
Локализация: <6 см vs ≥6 см	1,67	0,22-12,46	0,8
Дифференцировка: нда, слизист. vs уда	27,80	1,47-523,9	0,04
Размер опухоли: >3 см vs ≤3 см	6,71	0,8-54,0	0,07

Данной категории больных была проведена адьювантная полихимиотерапия в режиме XELOX в объеме 8-12 курсов.

Двое больных с pT2 в связи с наличием отягощенной сопутствующей патологии были направлены для проведения ХЛТ. В остальных 20/36 наблюдениях с pT2 – ТЕМ осталась единственным методом лечения, что было связано с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, а также категорическим отказом от резекционного метода лечения с формированием кишечной стомы.

Прослежено 26/36 (72,2%) больных с pT2 (Рис. 5). У 14 пациентов, как было описано выше, выполнены резекции, и в настоящее время все пациенты живы без признаков возврата заболевания.

Среди остальных 12 пациентов с pT2, у которых ТЕМ стал основным методом лечения, двое больных перенесли ХЛТ по радикальной программе, в настоящее время пациенты живы без признаков заболевания в сроки 9 и 12 месяцев. Локорегионарный рецидив развился в 3/10 (30%) наблюдениях в сроки 9, 12 и 30 месяцев. Один пациент погиб от прогрессирования заболевания (M1her). Два пациента направлены на ХЛТ, после которой у одного пациента была выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки, в R0 объеме.

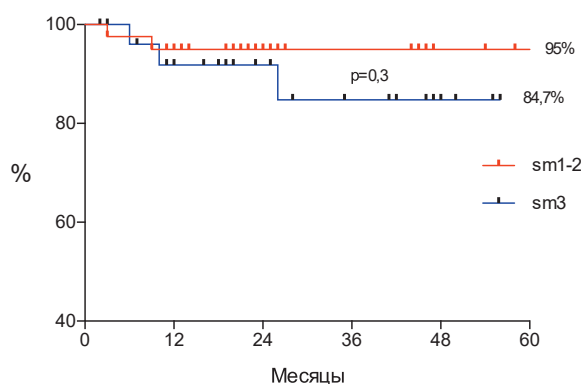


Рисунок 4. 5-летний локальный контроль заболевания после ТЕМ при раке прямой кишки pT1 в зависимости от глубины инвазии подслизистой основы

Всем больным с pT2 в операционном препарате после ТЕМ, выполнены резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией, за исключением двух пациентов в возрасте 79 и 82 лет, у которых ТЕМ стала единственным методом лечения в связи с наличием сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации и, соответственно, невозможностью выполнения радикального вмешательства по терапевтическим причинам. Из 7 оперированных больных, в 6 наблюдениях установлена окончательная – II стадия заболевания (pT2N0M0) и только в одном наблюдении – III стадия рака прямой кишки (pT2N2bM0). В последующем, данный пациент перенес 12 курсов системной полихимиотерапии в режиме XELOX. Важно подчеркнуть, что во всех случаях – признаков остаточной опухоли в зоне ТЕМ не выявлено, среднее количество исследованных регионарных лимфоузлов (M±SD) составило 28±8 (13-34). Одна пациентка, у которой ТЕМ стал основным методом лечения, выпала из-под наблюдения, а у другой – имеется локальный контроль заболевания в сроки наблюдения 24 месяцев (Рис. 6). При анализе отдаленных результатов среди больных с pT2-3, которым была выполнена хирургия «спасе-

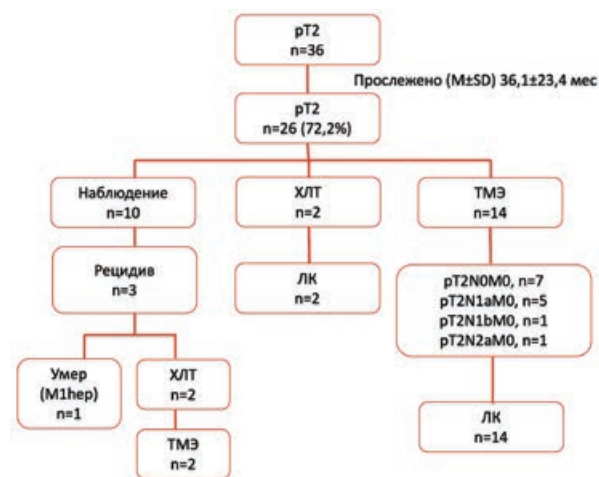


Рисунок 5. Отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки pT2. ЛК – локальный контроль

ния», 5-летний локальный контроль составил 100%, а у больных, оставшихся под наблюдением в связи отказом от резекции прямой кишки или наличием противопоказаний к ней, 5-летний локальный контроль составил 76,2% (Рис. 7).

При этом имеется тенденция к статистически значимой разнице между отдаленными результатами при рТ2-3 в зависимости от метода хирургического лечения, р=0,08.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансанальная эндоскопическая микрохирургия (ТЕМ) – безопасный метод удаления аденом и ранних аденокарцином прямой кишки. Частота осложнений в анализируемой группе больных в рамках нашего исследования составила 3,64%. Воспроизводимость результатов подтверждает опыт Serra-Aracil X. и соавт., обобщивших результаты лечения 639 пациентов. В реферируемом исследовании частота клинически значимых осложнений (>II по Clavien-Dindo) составила 5,6%. Согласно полученным Serra-Aracil X. результатам, значимыми факторами риска послеоперационных осложнений служили: размер опухоли >6 см (ОШ=3,2, 95% ДИ 1,3-7,8), прием антикоагулянтов (ОШ=2,3, 95% ДИ 1,1-5,1) и опыт хирурга (ОШ=2,0, 95% ДИ 1,0-4,1). Важно отметить, что авторы указывают на возможность выполнения ТЕМ даже в стационаре одного дня [13].

Кроме обнадеживающих непосредственных результатов, трансанальная эндоскопическая микрохирургия позволяет добиться сопоставимых онкологических результатов по сравнению с ТМЕ при крупных аденомах и раннем раке прямой кишки [16]. В соответствии с рекомендациями NCCN (National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Version 1.2019, Rectal

Cancer) [17], рекомендациями европейской ассоциации клинических онкологов (ESMO Clinical Practice Guidelines) [18] – локальное удаление рака прямой кишки, как самостоятельный радикальный метод лечения, возможен у больных с доброкачественными новообразованиями и с инвазией опухоли соответствующей сT1Nx. Однако, частота диагностики опухолей данной локализации на ранней стадии не превышает 6-7% [19]. Таким образом, наиболее сложным вопросом является наличие «скрытой» малигнизации в аденомах [15]. Согласно собственным данным и результатам анализа мировой литературы, частота несовпадения предоперационного и патоморфологического диагнозов колеблется от 6% до 43%, в зависимости от анализируемой выборки [1,20]. Сложность диагностики скрытой малигнизации приводит к тому, что единственным методом может быть удаление новообразования с иссечением всех слоев кишечной стенки и соблюдением адекватных латеральных границ резекции [4].

Наличие скрытой малигнизации, интраоперационная фрагментация препарата и R1 границы резекции находятся в прямой связи с частотой местных рецидивов после местного иссечения опухоли [21,22]. Так, в исследовании Vukanic D и соавт. были проанализированы результаты 328 операций – ТЕМ удаления опухолей прямой кишки. В процессе удаления опухолей фрагментация препарата произошла у 54 пациентов. Средний размер опухоли составил 41,9 мм (10-150 мм), при этом размер опухоли оказался единственным выявленным прогностически неблагоприятным фактором скрытой малигнизации и позитивных границ резекции [22].

Частота скрытой малигнизации напрямую зависит от размеров новообразования. Ретроспективное исследование, проведенное Scala A. и соавт. включало результаты лечения 320 пациентов. Общая частота *en bloc* и полностенных резекций составили 99% и 80,7%, соответственно. В группе доброкачественных новообразований (N=279) R0 резекции, по данным итогового патоморфологического исследова-

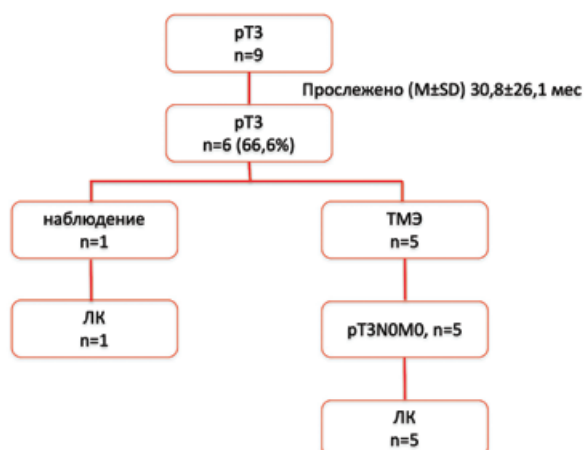


Рисунок 6. Отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки рТ3.

ЛК – локальный контроль

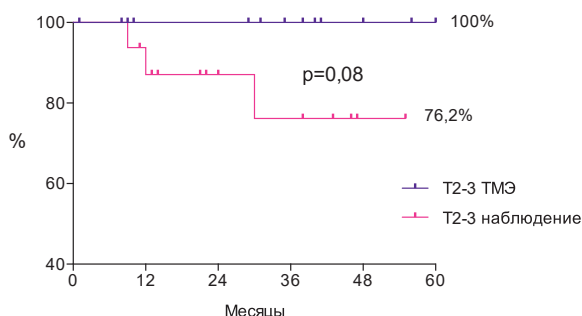


Рисунок 7. 5-летний локальный контроль у больных с рТ2-3

ния удаленных препаратов, были выполнены в 90,3% случаев. Частота скрытой малигнизации в аденомах прогрессивно увеличивалась с размером новообразования: 9,3% в аденомах <3 см, 12,8% в аденомах 3-5 см и 14,4% в аденомах более 5 см. Аналогичным образом в данных группах уменьшалась, соответственно, частота R0 резекций: 95,9% – при аденомах <3 см, 92,2% – при аденомах 3-5 см и 85,1% – при аденомах более 5 см. Из 31 прослеженного пациента, перенесшего только ТЕМ без адьювантного лечения по поводу злокачественных новообразований, рецидив возник у 7 пациентов: у трех пациентов – с поверхностной инвазией в подслизистую основу, у трех пациентов – с глубокой инвазией в подслизистую основу и у двух пациентов – с Т2 опухолями [21].

Учитывая высокую частоту местных рецидивов при глубокой инвазии в подслизистую основу, отдельные авторы считают данный фактор одним из основных ограничений ТЕМ при аденокарциномах прямой кишки [9,20]. Частота местных рецидивов, по данным мировой литературы, после локального иссечения (ТЕМ) при Т2 превышает 26% [1,20]. Согласно полученным в процессе нашего исследования данным, частота локорегионарных рецидивов после ТЕМ у больных с рТ1 составила 4,1%, а у больных с рТ2 – 16,7%.

ТЕМ также является привлекательной паллиативной опцией у больных с высоким операционным риском. В нашем исследовании двум больным 79 и 82 лет с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации ТЕМ оказалось единственно возможным вариантом лечения по поводу Т3 новообразований прямой кишки, и, несмотря на заведомое превышение онкологических показаний к местному иссечению, при динамическом наблюдении в течение 2 и 3 лет имеется локальный контроль заболевания.

Несомненно, ТЕМ, как паллиативное вмешательство, должна применяться в индивидуальном порядке через решение консилиума, поскольку опубликованные данные, в частности, ретроспективное исследование Leijtens J. и соавт., объединившее результаты ТЕМ по поводу Т2-Т3 рака прямой кишки у 41 пациента выявило высокую частоту рецидивов – 35% и низкую общую 3-летнюю выживаемость – 63% [23]. Необходимость дополнительного лечения после ТЕМ при опухолях высокого риска продиктована высокой частотой их локорегионарного рецидивирования после местного иссечения. Своевременная операция «спасения» не компрометирует отдаленные онкологические результаты, по сравнению с первичной ТМЭ [24].

Тем не менее, систематический обзор литературы [9] показал достоверные различия в худшем качестве мезоректумэктомии после ТЕМ ($p=0,0003$), хотя различия в циркулярном крае резекции ($p=0,21$) и количестве выполненных брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки ($p=0,4$) выявлено не было.

Адьювантная лучевая терапия после ТЕМ может быть альтернативой хирургии «спасения» в группе больных с опухолями высокого риска. В проспективном исследовании Guerrieri M. и соавт. [25] локальное иссечение в объеме ТЕМ было выполнено у 425 больных раком прямой кишки. По результатам окончательного патоморфологического исследования, у 54 больных оказались опухоли рТ2, а у 46 больных – рТ3. Этим пациентам была проведена неоадьювантная лучевая терапия (ЛТ) СОД 50 Гр. Девять пациентов (9%) отказались от ЛТ. В группе с неоадьювантной ЛТ местные рецидивы возникли с частотой 3,7% при урТ2 и в 4,3% случаях с урТ3. У больных без ЛТ, частота рецидивов после ТЕМ (с опухолями сТ2-Т3) была в 10 раз больше – 33%.

Необходимость дополнительного лечения подтверждается результатами Morino M. и соавт., проанализировавшими результаты лечения 107 пациентов с аденокарциномами: 48 рТ1, 43 рТ2 и 16 рТ3 опухолями. Медиана наблюдения составила 54,2 (12-164 месяца). 5-летняя канцерспецифическая выживаемость составила 85,9%, 78,4% и 49,4%, для опухолей рТ1, рТ2 и рТ3, соответственно. Частота локорегионарных рецидивов в группе рТ1 составила 0% sm1, 16,7% sm2 и 30% sm3. Частота локорегионарных рецидивов в группе рТ2, отказавшихся от дополнительного лечения составила 26%. При мультивариантном анализе независимыми факторами риска оказались глубина инвазии опухоли и низкая дифференцировка опухоли [26].

Важно отметить, что низкая дифференцировка опухоли оказалась единственным выявленным нами в анализируемой группе больных фактором риска локорегионарного рецидива, что в очередной раз подтверждает воспроизводимость результатов нашего исследования.

Таким образом, ранний рак прямой кишки не может быть противопоказанием для ТЕМ, но тщательное предоперационное обследование, последующая строгая селекция пациентов и перспективы дополнительного лечения в случае прогностически-неблагоприятных факторов риска – ключ к успешному лечению данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На текущий момент, ТЕМ – операция выбора при доброкачественных опухолях с локализацией в прямой кишке. В случае аденокарцином, особенно при наличии факторов риска локорегионарного рецидива – подход к использованию ТЕМ должен быть сдержанным.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

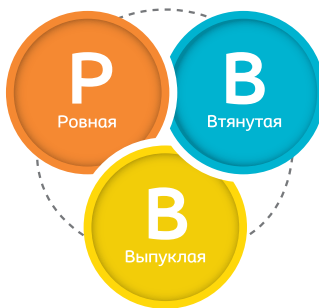
ЛИТЕРАТУРА

- Allaix ME, Arezzo A, Cassoni P et al. Recurrence after transanal endoscopic microsurgery for large rectal adenomas. *Surg Endosc.* 2012; 26(9):2594-600. doi: 10.1007/s00464-012-2238-z.
- Saclarides TJ. TEM/local excision: indications, techniques, outcomes, and the future. *J Surg Oncol.* 2007; 96:644-50. doi: org/10.1002/jso.20922
- Sajid MS, Farag S, Leung P et al. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2014;16(1):2-14. doi: 10.1111/codi.12474.
- Barendse RM, van den Broek FJ, Dekker E et al. Systematic review of endoscopic mucosal resection versus transanal endoscopic microsurgery for large rectal adenomas. *Endoscopy.* 2011; 43(11):941-9. doi: 10.1055/s-0030-1256765.
- Шельгин Ю.А., Чернышов С.В., Майновская О.А. и соавт. Может ли трансанальная эндомиохирургия являться основным методом лечения раннего рака прямой кишки. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2016; № 71(4), с. 323-331.
- Шельгин Ю.А., Чернышов С.В., Пересада И.В. Первый опыт трансанальных эндоскопических операций. *Колопроктология.* 2012; № 2(40), с. 34-40.
- Bach SP, Hill J, Monson JRT et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg.* 2009; 96:280-290. doi: 10.1002/bjs.6456.
- Kikuchi R, Takano M, Takagi K et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum.* 1995; № 38:1286-1295.
- Eid Y, Alves A, Lubrano J, Menahem B. Does previous transanal excision for early rectal cancer impair surgical outcomes and pathologic findings of completion total mesorectal excision? Results of a systematic review of the literature. *J Visc Surg.* 2018; 155(6):445-452. doi: 10.1016/j.jvisurg.2018.03.008.
- Buess G, Theiss R, Hutterer F, et al. Transanal endoscopic surgery of the rectum—testing a new method in animal experiments. *Leber Magen Darm.* 1983;13(2):73-7.
- Mege D, Bridoux V, Maggiori L, Tuech JJ, et al. What is the best tool for transanal endoscopic microsurgery (TEM)? A case-matched study in 74 patients comparing a standard platform and a disposable material. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(7):1041-1045.
- Ramkumar J, Letarte F, Karimuddin AA, et al. Assessing the safety and outcomes of repeat transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc.* 2019 doi: 10.1007/s00464-018-6501-9.
- Serra-Aracil X., Labr6-Ciurans M., Rebas P. et al. Morbidity after transanal endoscopic microsurgery: risk factors for postoperative complications and the design of a 1-day surgery program. *Surg Endosc.* 2018. doi: 10.1007/s00464-018-6432-5.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; № 240(2):205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
- Карпунин А.В., Поспехова Н.И., Музаффарова Т.А. и соавт. Молекулярная диагностика моногенных форм рака. *Медицинская генетика.* 2006; № 5, с. 2-7.
- Ramirez JM, Elia M, Cordoba E. et al. Current controversies in transanal surgery for rectal cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016; 26:431-438. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000357
- Rectal cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2019. doi: 10.6004/jnccn.2018.0061.
- Glynne-Jones R et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017; 28 (Supplement 4): 22-40. doi: 10.1093/annonc/mdx224.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (Заболеваемость и смертность). Москва, 2017.
- Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet.* 1951; 93:327-330.
- Scala A, Gravante G, Datsur N et al. Transanal endoscopic microsurgery in small, large, and giant rectal adenomas. *Arch Surg.* 2012; 147(12):1093-100. doi: 10.1001/archsurg.2012.1954
- Vukanic D, Waters PS, O'Riordan J, Neary P et al. Factors Associated With Margin Positivity and Incidental Carcinoma in Patients Undergoing Transanal Endoscopic Microsurgery (TEMs) for the Management of Adenomatous and Dysplastic Rectal Lesions. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2019 Apr;29(2):95-100. doi: 10.1097/SLE.0000000000000618.
- Leijtens JWA, Koedam TWA, Borstlap WAA, et al. Transanal Endoscopic Microsurgery with or without Completion Total Mesorectal Excision for T2 and T3 Rectal Carcinoma. *Dig Surg.* 2019;36(1):76-82.
- Levic K, Bulut O, Hesselfeldt P, Bülow S. The outcome of rectal cancer after early salvage TME following TEM compared with primary TME: a case-matched study. *Tech Coloproctol.* 2013 Aug;17(4):397-403. doi: 10.1007/s10151-012-0950-2.
- Guerrieri M, Gesuita R, Ghiselli R et al. Treatment of rectal cancer by transanal endoscopic microsurgery: Experience with 425 patients. *World J Gastroenterol.* 2014; № 28: 9556-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9556
- Morino M, Allaix ME, Caldart M, Scozzari G, et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc.* 2011; 25(11):3683-90. doi: 10.1007/s00464-011-1777-z.

REFERENCES

- Allaix ME, Arezzo A, Cassoni P et al. Recurrence after transanal endoscopic microsurgery for large rectal adenomas. *Surg Endosc.* 2012; 26(9):2594-600. doi: 10.1007/s00464-012-2238-z.
- Saclarides TJ. TEM/local excision: indications, techniques, outcomes, and the future. *J Surg Oncol.* 2007; 96:644-50. doi: org/10.1002/jso.20922
- Sajid MS, Farag S, Leung P et al. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2014;16(1):2-14. doi: 10.1111/codi.12474.
- Barendse RM, van den Broek FJ, Dekker E et al. Systematic review of endoscopic mucosal resection versus transanal endoscopic microsurgery for large rectal adenomas. *Endoscopy.* 2011; 43(11):941-9. doi: 10.1055/s-0030-1256765.
- Shelygin Yu.A., Chernyshov S.V., Majnovskaya O.A. et al. Early rectal cancer: Can Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Become the Standard Treatment? *Annals of Russian Academy of Medical Sciences.* 2016; № 71(4), pp. 323-331. (in Russ.)
- Shelygin Yu.A., Chernyshov S.V., Peresada I.V. First experience of transanal endoscopic operations. *Koloproktologia.* 2012; № 2(40), pp. 34-40. (in Russ.)
- Bach SP, Hill J, Monson JRT et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg.* 2009; 96:280-290. doi: 10.1002/bjs.6456.
- Kikuchi R, Takano M, Takagi K et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum.* 1995; № 38:1286-1295.

9. Eid Y, Alves A, Lubrano J, Menahem B. Does previous transanal excision for early rectal cancer impair surgical outcomes and pathologic findings of completion total mesorectal excision? Results of a systematic review of the literature. *J Visc Surg.* 2018; 155(6):445-452. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2018.03.008.
10. Buess G, Theiss R, Hutterer F, et al. Transanal endoscopic surgery of the rectum—testing a new method in animal experiments. *Leber Magen Darm.* 1983;13(2):73-7.
11. Mege D, Bridoux V, Maggiori L, Tuech JJ, et al. What is the best tool for transanal endoscopic microsurgery (TEM)? A case-matched study in 74 patients comparing a standard platform and a disposable material. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(7):1041-1045.
12. Ramkumar J, Letarte F, Karimuddin AA, et al. Assessing the safety and outcomes of repeat transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc.* 2019 doi: 10.1007/s00464-018-6501-9.
13. Serra-Aracil X., Labró-Ciurans M., Rebasa P. et al. Morbidity after transanal endoscopic microsurgery: risk factors for postoperative complications and the design of a 1-day surgery program. *Surg Endosc.* 2018. doi: 10.1007/s00464-018-6432-5.
14. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; № 240(2):205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
15. Karpuhin A.V., Pospekhova N.I., Muzaffarova T.A. et al. Molecular diagnosis of monogenic cancer. *Medical genetics.* 2006; № 5, pp. 2-7. (in Russ.)
16. Ramirez JM, Elia M, Cordoba E. et al. Current controversies in transanal surgery for rectal cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016; 26:431–438. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000357
17. Rectal cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2019. doi: 10.6004/jnccn.2018.0061.
18. Glynne-Jones R et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017; 28 (Supplement 4): 22-40. doi: 10.1093/annonc/mdx224.
19. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moskva, 2017. (in Russ.)
20. Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet.* 1951; 93:327-330.
21. Scala A, Gravante G, Datsur N et al. Transanal endoscopic microsurgery in small, large, and giant rectal adenomas. *Arch Surg.* 2012; 147(12):1093-100. doi: 10.1001/archsurg.2012.1954
22. Vukanic D, Waters PS, O’Riordan J, Neary P et al. Factors Associated With Margin Positivity and Incidental Carcinoma in Patients Undergoing Transanal Endoscopic Microsurgery (TEMs) for the Management of Adenomatous and Dysplastic Rectal Lesions. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2019 Apr;29(2):95-100. doi: 10.1097/SLE.0000000000000618.
23. Leijtens JWA, Koedam TWA, Borstlap WAA, et al. Transanal Endoscopic Microsurgery with or without Completion Total Mesorectal Excision for T2 and T3 Rectal Carcinoma. *Dig Surg.* 2019;36(1):76-82.
24. Levic K, Bulut O, Hesselheldt P, Bülow S. The outcome of rectal cancer after early salvage TME following TEM compared with primary TME: a case-matched study. *Tech Coloproctol.* 2013 Aug;17(4):397-403. doi: 10.1007/s10151-012-0950-2.
25. Guerrieri M, Gesuita R, Ghiselli R et al. Treatment of rectal cancer by transanal endoscopic microsurgery: Experience with 425 patients. *World J Gastroenterol.* 2014; № 28: 9556-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9556
26. Morino M, Allaix ME, Caldart M, Scozzari G, et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc.* 2011; 25(11):3683-90. doi: 10.1007/s00464-011-1777-z.



Оценка перистомальной области — основа для подбора средств ухода за стомой

Шаг 1. Оцените форму перистомальной области

<p>Р</p>	<p>Ровная</p> <p>Перистомальная область расположена приблизительно на одном уровне с поверхностью передней брюшной стенки, при этом кожа вокруг стомы может быть негладкой, складчатой.</p>	<p>Калоприемники AlternA® с плоской пластиной</p>
<p>В</p>	<p>Втянутая</p> <p>Перистомальная область углублена во внутрь живота, образуя воронку.</p>	<p>Конвексные пластины AlternA®, Моделируемое защитное кольцо Brava® или паста в полоске Brava®, пояс AlternA®</p>
<p>В</p>	<p>Выпуклая</p> <p>Перистомальная область выпячена наружу, выступает над уровнем поверхности передней брюшной стенки.</p>	<p>Калоприемники AlternA® с плоской пластиной Эластичная пластина-полукольцо Brava®</p>

Сделай правильный выбор с руководством по подбору средств ухода за стомой!

Центр поддержки пациентов «Колопласт»

8 800 700 11 26

Звонок бесплатный

пн.-чт. с 08:00 до 20:00; пт. с 08:00 до 18:45 по московскому времени

info@coloplast.ru

www.coloplast.ru

PENTAX
MEDICAL



Авторизованный сервисный центр
Официальный дистрибьютор

**Boston
Scientific**

Официальный дистрибьютор
в России

NEW

SpyGlass™ DS

Видеохолодохоскопия



Acquire™

EUS игла
для тонкоигольной
БИОПСИИ
(гистология)

NEW



Endomed

8-800-100-17-61

WWW.ENDOMED.BIZ
OFFICE@ENDOMED.BIZ

Endomed

Инсуффлятор и ирригатор



Совместимы с эндоскопами:

Pentax, Olympus, Fujifilm, SonoScape,
Aohua

OMOM®

Капсульная эндоскопия

Высокое качество изображения по
самой доступной **ЦЕНЕ** в России



<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-20-40>

THE RESULTS OF 600 TRANSANAL ENDOSCOPIC SURGERIES OF RECTAL ADENOMAS AND ADENOCARCINOMAS

Khomyakov E.A., Chernyshov S.V., Rybakov E.G., Maynovskaya O.A., Shelygin Yu.A.

¹ State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

(director – corresponding member of RAS, Professor Yu.A. Shelygin)

AIM: transanal endomicrosurgery (TEM) is the method of choice for local excision of rectal cancer. The presented series of patients is collected prospectively and is the largest of the published in the Russian medical periodicals.

PATIENTS AND METHODS: six-hundred patients [average age $\pm 59.8 \pm 9$ (31-90) years old; 375/600 (62.5%) – women with rectal adenomas and adenocarcinomas, who underwent TEM in 2011-2019.

RESULTS: the mean size of the removed tumors was 3.4 ± 1.5 cm (0.5-10.0). R0 resection was performed in 571/600 (95.2%) of the cases. The complication rate was 3.6% (22/600). Pathomorphological study of the removed specimens revealed adenoma in 450/600 (75.0%) patients, adenocarcinoma in 150/600 (25.0%) cases. The mean time of observation of patients with adenomas was 38.4 ± 25.1 months, with adenocarcinomas – 33.4 ± 23.8 months. The rate of local recurrence in adenomas was 4.5%. Loco-regional recurrence of adenocarcinoma pT1 after TEM was revealed in 6.8% of patients and 30% of pT2 patients without adjuvant treatment.

CONCLUSION: TEM is an effective and safe method of treatment of rectal adenomas. With rectal cancer, a thorough selection of patients is required.

[Key words: transanal endomicrosurgery, adenoma, adenocarcinoma, rectum]

For citation: Khomyakov E.A., Chernyshov S.V., Rybakov E.G., Maynovskaya O.A., Shelygin Yu.A. The results of 600 transanal endoscopic surgeries of rectal adenomas and adenocarcinomas. *Koloproktologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 20-40.

Address for correspondence: Chernyshov S.V., State Scientific Centre of Coloproctology, 2 Salyama Adilya street, Moscow, 123423,

e-mail:stchernyshov@gmail.com

Transanal endomicrosurgery (TEM) is an effective and standardized method of local excision of benign rectal tumors due to the almost complete absence of mortality and low, not exceeding 3-4% [1-3] rate of postoperative complications. In turn, the precision nature of tumor removal *en bloc*, even with large (>3 cm) rectal adenomas provides local recurrences rate not exceeding 6% [1,4]. Thorough selection of patients with early rectal cancer before surgery allows to apply this method successfully in malignant tumors [5-8]. On the other hand, total pathomorphological study of surgical specimens can reveal the factors of unfavorable prognosis of locoregional metastasis and enable perform in time a «rescue operation» comparable in efficiency with primary radical treatment [9], and in patients with severe comorbidities and high operational risk to conduct adjuvant chemoradiotherapy (CRT).

It should be noted that TEM, despite the more than thirty years of history [10], has become widely used only since the late 1990s, as evidenced by the exponentially increasing number of publications. This was due to the cost-effectiveness of the equipment,

as well as the long learning curve of a surgeon. The development of laparoscopic technologies and the emergence of new platforms for endorectal surgery have changed the situation [11].

This paper reflects the TEM single-center experience, which amounted to 600 procedures for the epithelial rectal tumors in 2011-2019. Search for publications on this method on the database of RSCI and PubMed showed that the presented series of prospectively followed-up patients is the largest of those published in the domestic medical periodicals. At the same time, only a few centers abroad [12,13] appeal in their publications to the results of treatment of a comparable number of patients.

PATIENTS AND METHODS

The program of preoperative examination included: digital rectal examination, proctoscopy and biopsy, colonoscopy, endorectal ultrasound (ERUS) and/or magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis. Computer tomography of chest and abdominal organs,

as well as determination of cancer-embryonic (CEA) and carbohydrate (CA 19-9) serum antigens were performed in patients with histologically confirmed invasive rectal cancer before surgery.

All procedures were elective and performed by two surgeons. Bowel cleansing was carried out the night before and in the morning with enema (commercially available product of Enema Clean, Nabiqasim Industries (Pvt.) Ltd. Pakistan) containing the solution of mixture of dihydrogen phosphate and hydrogen phosphate of sodium, or by using a polyethyleneglycol – containing drugs.

Antibacterial prophylaxis was carried out 30 minutes before the surgery intravenously with antibiotics of the fluoroquinolone group or cephalosporins III. Combined spinal anesthesia with intravenous sedation was used, total intravenous anesthesia with muscle relaxation and artificial ventilation was used for prolonged surgical interventions.

Karl Storz (Germany) TEO equipment was used as a platform for operations:

Operative proctoscope 40 mm in diameter, 15 cm long, standard video endoscopic tools. With the help of an ultrasonic scalpel (Ultra Cision Harmonic Scalpel, Ethicon Endosurgery, USA) the tumor was removed with full-thickness excision of the rectal wall. The anal retractor «Lone Star Retractor System» (Cooper Surgical, Inc.) was used for tumor site close to dental line, when a transanal approach was required and after mobilization of the rectal wall with the lower part of the neoplasm continued videoendoscopically. The wound defect was closed with a continuous stitch Vicryl 3/0 (Ethicon) with fixation of the beginning and end of the suture using an endoscopic clipper Lapro TYX C200 (Ethicon Endo-Surgery), or with a node-free V-Loc Medtronic wound closure.

After removal, the specimens were straightened on a foam plate and fixed in a 10% solution of neutral buffered formalin for 24 hours. Then the specimen was cut into slices 3 mm thick with marking the resection edges. The obtained sections were prepared according to the standard procedure and stained with hematoxylin and eosin.

When adenocarcinoma was detected, the TNM classification (7th edition) was used for staging, to determine the degree of invasion of the submucosa, the Kikuchi subclassification [8] was used, in which three degrees of infiltration of the submucosa were distinguished: sm1 – invasion by the tumor of the upper third, sm2 – invasion of the middle third and sm3 – invasion of the entire thickness of the submucosa.

The severity of postoperative complications was assessed according to the Clavien-Dindo classification [14]. After discharge from the hospital, all patients were followed-up dynamically in the Outpatient Clinic of the

Center. The patients with adenomas and non-invasive forms of intraepithelial and intracellular carcinoma (pTis) were observed every 6 months, and the ones with invasive cancer (pT1sm1-2) were recommended to be examined every 3 months during the first two years after surgery. When a tumor with a deep invasion of the submucosal layer of the corresponding pT1sm3 and deeper (pT2, pT3) was detected in the specimen, the patients were recommended to perform radical surgery in the volume of total or partial mesorectumectomy (TME) or as an alternative – radiation therapy (RT) according to the «radical program».

STATISTICS

Information about the patients and the treatment results were collected prospectively and entered into an electronic database Excel MS Office Microsoft. Statistical analysis was performed using GraphPad 7 GraphPad Software, La Jolla California USA. In Gaussian distribution, continuous values were described by standard deviation and amplitude, in non-Gaussian distribution by median and quartiles. Accordingly, the comparison of the mean and median – using unpaired t-test and Mann-Whitney test. Discrete values were compared using Fisher's exact test. The odds ratio (OR) was calculated to assess risk factors. Survival curves were constructed using Kaplan-Mayer method, comparison was performed by log-rank method, calculated risk ratio (hazard ratio, HR).

RESULTS

Demographic data of the patients and preoperative characteristics of tumors are presented in Table 1. Histological examination of preoperative biopsy specimens of adenoma was diagnosed in 482/600 (80.3%) patients, adenocarcinoma from 118/600 (19.7 percent). The average operation time was 49.5 ± 28.8 (15-300) minutes and depended on the size of the tumor. In tumors <3 cm the operation time $\pm \sigma$ was 33.0 ± 11.3 (15-54) min., and in tumors >3 cm – 60.0 ± 34.7 (49-300) min., ($p=0.0001$). Intraoperative bloodloss in all cases was minimal and not subject to accounting. In 7/600 (1.2%) cases, the tumors were circular with a length of at least 5.0 cm along the length of the intestine. In these cases, tumor excision was performed with circular resection of the intestinal wall *en bloc*. The defect was restored with a continuous stitch, and the diverting sigmoidostomy was created routinely. Currently, all seven patients underwent stoma takedown. In 45/600 (7.5%) cases, tumors were located in the upper rectum. At the same time, in 19 of 45 patients

Table 1. Characteristics of clinical cases

Parameter	
N of patients	600
Age, M±SD (min – max), years old	59.8±9.0 (31-90)
Sex,	
Males	225 (37.5%)
Females	375 (62.5%)
Tumor diameter, M±SD (min – max), cm	3.4±1.5 (0.5-10.0)
Height from dentateline, M±SD (min – max), cm	4.4±2.5 (0-12.0)
Height from the external edge of the anal canal M±SD (min – max), cm	6.9±2.7 (2.0-14.0)
Histological structure of the tumor*	
Adenoma	482 (80.3%)
Adenocarcinoma	118 (19.7%)

* Histological structure of the tumor according to preoperative biopsy

with this tumor site there was an entry to the peritoneal cavity during TEM. Contact with the peritoneal cavity was an expected event and did not affect the method of tumor removal, except for 2/19 patients in whom the possibility of suturing the defect of the extraperitoneal and peritoneal part of the rectum was technically impossible. Endorectal removal of neoplasms and suturing of the bowel wall defect in all other cases were carried out, after which all the patients underwent laparoscopy and bubble test, the diverting sigmoidostomy was created. The postoperative period was uneventful. At present the diverting sigmoidostomy at 15/19 patients was closed within the period of up to 6 weeks after the control proctography, which confirmed extravasation. Three patients are waiting for stoma takedown. And in 1/19 patient, according to the histological study of the specimen, adenocarcinoma with tumor invasion into the muscular wall of the intestine (PT2) was revealed, in connection with which, transabdominal surgery in the volume of anterior rectal resection was performed. In a removed specimen adenocarcinoma pT2N2aM0 was revealed, so the adjuvant chemotherapy was recommended. Currently, the patient's disease has been locally controlled for the follow-up period of 36 months.

Conversion to abdominal surgery was required in 3/600 (0.5%) patients. 2/600 patients underwent laparotomy because of impossibility of transrectal suturing the wound defect of the peritoneal part of the upper rectum. The reason for conversion to abdominal surgery in the third observation was the under diagnosis of tumor in the preoperative period and the revealed hidden malignancy with the tumor invasion in the perianal tissue during TEM.

Postoperative morbidity

No mortality occurred. Postoperative complications developed in 22/600 patients, thus their overall incidence was 3.6% (Table 2). The most frequent complication was bleeding – 7/600 patients, while in

six of them, hemostasis required reoperation: rectal revision and hemostasis by coagulation or stitching. In one case, there was bleeding that did not require surgery. The second most frequent complication after TEM was the wound dehiscence, which did not require any active treatment (Grade I by Clavien-Dindo). In two cases, on the background of postoperative wound dehiscence, there was the pathological pelvic cavity formation, the treatment of which demanded a diverting sigmoidostomy. In one case (0.16%) on the third day, cryptogenic acute anorectal abscess developed, requiring cutting, drainage and antibiotics. Rectovaginal fistula developed in one patient (0.16%) on the third day after TEM. As the first stage of her treatment the diverting sigmoidostomy was performed laparoscopically. Subsequently, the patient underwent fistulectomy by perineal approach and after 3 months the stoma was closed.

In 4/600 cases in the postoperative period abscesses in the perianal tissue developed, in this connection, in the operating room, their opening and drainage were performed and laparoscopic loop sigmoidostomy was performed.

Thus, we can say that TEM is a safe method for local excision of rectal cancer: incidence of complications requiring re-operation does not exceed 2.3% (14/600), with this the diverting sigmoidostoma was required for only 3/600 (0.5%) patients.

The results of pathomorphological studies

In microscopic study of removed specimens in 20/600 (3.3%) cases, the lateral resection margin was less than 1.0 mm – R1. In addition, 9 specimens were of poor quality R2: in four cases (0.7%) there was the tumor fragmentation (all the adenoma tumors of the size >6.0 cm with large intraluminal component). Five (0.8%) cases showed intraoperative specimen damage due to excessive traction (Table 3). After studying the remote TEM micro-specimens in 591/600 (98.5%) cases, the surgery was recognized as R0.

Table 2. Characteristics of TEM complications (Clavien-Dindo Classification [14])

Complication	Grade by Clavien-Dindo	The severity of complications	TEM (n=600)
Bleeding	II		1 (0.16%)
Bleeding	III/IIIa		6 (1%)
Suture insufficiency	I		7 (1.20%)
Suture insufficiency	III/IIIa		2 (0.32%)
Cryptogenic paraproctitis	III		1 (0.16%)
Pelvic abscess	III/IIIa		4 (0.64%)
Rectovaginal fistula	IIIa		1 (0.16%)
Total:			22 (3.64%)

Table 3. The results of pathomorphological study of removed specimens

Parameter	
Resection R0	571/600 (95.2%)
Resection boundaries <1 mm (R1)	20/600 (3.3%)
Intraoperative tumor fragmentation (R2 resection)	9/600 (1.5%)
Meanlateral resection margin M±SD (min – max), mm	3.2±2.2 (0-17)
Mean deep resection margin, M±SD min – max), mm *	3.3±2.4 (0-11)
Full-thickness rectal wall resection	527/600 (87.8%)
Incomplete rectal wall resection (at the musculayerlevel)	73/600 (12.2%)

* for adenocarcinomas

Table 4. Comparison of data of pathomorphological study of preoperative biopsies and removed specimens

The tumor structure	Preoperative biopsy	Pathomorphological study of removed specimens
	n=600	n=600
Adenomas	411/600 (68.5%)	352/600 (58.7%)
Adenocarcinomas	189/600 (31.5%)	248/600 (41.3%)
Tis	–	98/248 (39.5%)
T1	–	105/248 (42.4%)
sm1	–	42/105 (40%)*
sm2	–	21/105 (20%)*
sm3	–	42/105 (40%)*
T2	–	36/248 (14.5%)
T3	–	9/248 (3.6%)

* % is calculated from 105 specimens with PT1 invasion

Pathomorphological study of specimens after TEM fully confirmed the benign nature of the tumor in 352/600 (58.7%) cases (adenoma). The other 98 (16.3%) specimens revealed adenoma with sites of intracellular cancer (Tis), and the remaining 150 (25%) specimens revealed invasive cancer with varying in vasion to the rectal wall (Table 4).

It should be noted that for most patients with adenocarcinomas (pTis, pT1sm1-2) – 161/248 (65%) local excision is recognized as an adequate method of treatment.

Also, the other factors have been investigated (Table 5). They indirectly characterize tumor aggressiveness: invasion of venous vessels (VI), invasion of lymphatic vessels (LVI). It has been noted that early cancer with a full invasion of the submucosal layer (sm3) statistically significantly more often (p=0.0003) has a structure

of moderately differentiated adenocarcinoma than cancer with superficial invasion (sm1-sm2), in which tumors are often represented by well differentiated adenocarcinoma.

Also, in surgical specimens with sm3 tumors, lymphovascular invasion 21/42 (50%) was detected more often, but not statistically significant (p=0.15), compared with sm1-2 – 22/62 tumors (35%).

Long-term results of TEM in rectal adenomas, including Tis

329/450 (73%) patients with adenomas, including pTis, were followed-up. The mean follow-up time (M±SD) was 38.4±25.1 months.

Local recurrence in the scar after TEM in patients with adenomas and adenocarcinomas pTis was detected in 15/329 (4.5%) cases, including 10 patients with

Table 5. Characteristics of pT1 tumors depending on the depth of invasion of submucosal layer

Tumor structure	pT1, n=105		p
	sm1-sm2 n=63	sm3 n=42	
	14/63 (22.2%)	–	–
	41/63 (65%)	40/42 (95.2%)	0.0003
(G3)/mucosa	7/63 (11.1%)	2/42 (4.8%)	0.3
Venous invasion	2/63 (3.2%)	1/42 (2.4%)	1.0
Lymphovascular invasion	22/63 (35%)	21/42 (50%)	0.15

Table 6. Risk factors for local recurrence of adenomas and pTis after TEM

Factor	HR	95%CI	P _{univariant}	P _{multivariant}
Experience: <50 TEM annually vs >50 TEM per annum	1.01	0.2-5.13	0.12	–
Dissemination: >1/2 circumference vs <1/2 circumference	3.51	0.66-18.6	0.11	–
Fragmentation: yes vs no	22.1	3.04-148.1	0.01	0.2
Operative time: <40 min vs >40 min	4.46	0.89-22.18	0.13	–
Degree of dysplasia: Severe vs Moderate	6.67	0.99-44.59	0.01	0.01
Lateral margin: ≤1 mm vs >1 mm	2.05	0.27-15.47	0.4	–
Tumor site: <6 cm vs ≥6 cm	1.0	0.25-3.99	1.0	–
Tumor type: recurrent vs primary	16.83	1.75-161.9	0.01	0.04
Tumor size: >3 cm vs ≤3 cm	12.75	2.0-75.0	0.008	0.3

adenomas and 5 patients with pTis, for the period of 7-48 months. All the patients with recurrent adenoma were re-operated: 13 patients underwent TEM again, in two cases of recurrent adenoma and pTis due to the presence of invasive cancer in the recurrent tumor rectal resection was performed in the volume of low anterior resection and pull-through procedure and preventive ileostomy. Recently, all re-operated patients are alive without recurrence. Thus, 5-year local control of patients with adenomas and pTis after TEM was 90.1% (Fig. 1).

Univariant and multivariant analysis was performed while analyzing risk factors for local recurrence of adenomas and pTis after TEM (Table 6). The presence of severe dysplasia of the adenoma epithelium (p=0.01) and the recurrent nature of the tumor (p=0.04) are independent risk factors for local recurrence.

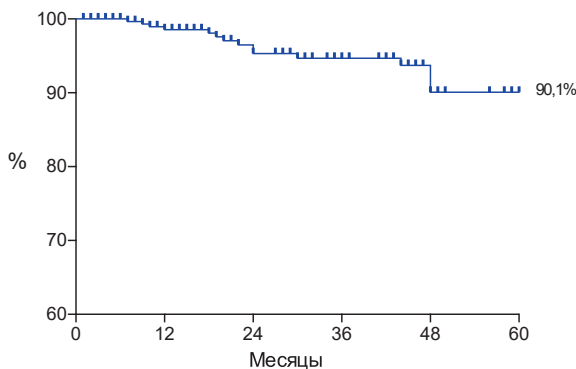


Figure 1. 5-year local control of the disease after TEM with rectal adenomas and pTis
Months

Long-term results of TEM in invasive adenocarcinomas 106/150 (70.6%) patients with invasive adenocarcinomas (RT1-3) were followed up the mean follow-up time (M±SD) was 33.4±23.8 months.

Long-term results of TEM in the cases of rectal adenocarcinomas T1 sm1-2

74/105 (70.4%) patients with pT1, including 29/42 ones with pT1sm1 and 12/21 patients with pT1sm2, were followed up (Fig. 2).

Locoregional recurrence after TEM was detected in two patients with pT1sm1 (3 months and 9 months). In the patients with recurrences after pT1sm1, in one case low anterior rectal resection and loop ileostomy in R0

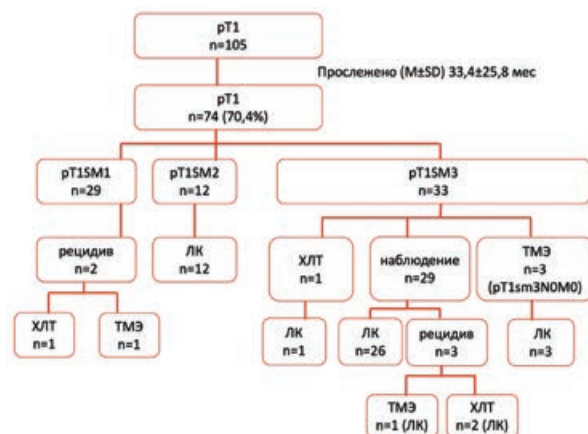


Figure 2. Long-term results of treatment of patients with rectal cancer pT1
LC – local control
Followed up / recurrence / observation

volume were performed, in the other case preoperative chemoradiotherapy was assigned to the patient with recurrence after TEM. Radical surgery is planned in the future.

Long-term results of «rescue» surgery and RT in the cases of rectal adenocarcinomas T1sm3

All 42 patients with pT1sm3 were offered surgery in the volume of rectal resection with mesorectumectomy. However, only three patients agreed to the surgery, and the final pathomorphological study revealed the absence of affected lymph nodes: pT1sm3N0M0.

The remaining 39 patients refused radical surgery. Later, two of them underwent CRT TFD (total focal dose) 50 Gr. One patient did not attend follow-up appointments, the second one underwent the local control of the disease in terms of 30 months after CRT. Of the patients with pT1sm3, who refused «rescue» surgery, 29 ones were followed up (Fig. 2). Locoregional recurrence after TEM was detected in three patients with pT1sm3 (6, 10 and 26 months). Among the patients with recurrences after pT1sm3 in the first observation locoregional recurrence was revealed in 6 months, the patient underwent the proctectomy with coloanal anastomosis. In the other two cases of recurrences, CRT of 50 Gr. was performed. Recently, there is local control of the disease in terms of 7 and 12 months. In the analysis of the long-term results in the patients with pT1sm3 who underwent «rescue» surgery, the secondary 5-year local control was 100%, and in those who remained under observation – 84.7%, p=0.4 (Fig. 3).

Thus, the frequency of locoregional recurrence after TEM in the patients with pT1 (sm1-2 and the monitoring group sm3) amounted to 5/74 (6.75%). In the analysis of the long-term results of TEM 5-year local control of the disease (Fig. 4) in the patients with pT1sm1-2 was 95%, and in the patients with pT1sm3 – 84.7%. However, no significant differences were found (p=0.3). In the analysis of risk factors for the development of locoregional recurrence pT1 after TEM univariant

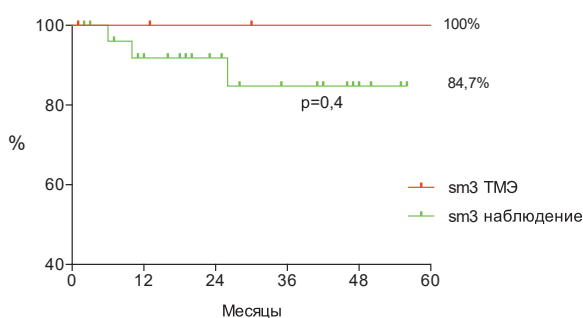


Figure 3. 5-year local control of the disease in the patients with pT1sm3 who underwent «rescue» surgery and the patients who remained under observation observation / months

and multivariant analysis was carried out (Table 7). The presence of poorly differentiated and/or mucosal adenocarcinoma is an independent risk factor for the development of locoregional recurrence (p=0.04).

Long-term results of TEM operations and «rescue» RT in cases of rectal adenocarcinoma T2-3

Among 36 patients with pT2, 14/36 (38.9%) underwent «rescue» operations – rectal resection with total mesorectumectomy. No signs of residual tumor in the area of previously performed TEM were found in any removed specimens, the average number of examined lymph nodes (M±SD) was 21±11 (8-44). After examination of the specimens in 7/14 (50%) cases cancer metastases in mesorectal lymph nodes were detected, including five patients with pT2N1aM0, one patient with pT2N2aM0 and one – pT2N1bM0). All these patients underwent adjuvant polychemotherapy XELOX of 8-12 courses.

Two patients with pT2 in connection with comorbidities were subjected to CRT. In the remaining 20/36 observations with pT2, TEM remained the only method of treatment, which was associated with the presence of severe comorbidities, as well as a categorical patients' rejection of resection with the stoma creation.

26/36 (72.2%) patients with pT2 were followed up (Fig. 5). In 14 patients, as described above, resections were performed and currently all the patients are alive without signs of recurrence.

Among the remaining 12 patients with pT2, for whom the primary treatment was TEM, two patients underwent CRT under the radical program. Recently the patients are alive without recurrence in terms of 9 and 12 months. Locoregional recurrence developed in 3/10 (30%) cases within 9, 12 and 30 months. One patient died from the disease progression (M1Hep), and two ones were subjected to CRT, after which one patient underwent proctectomy R0.

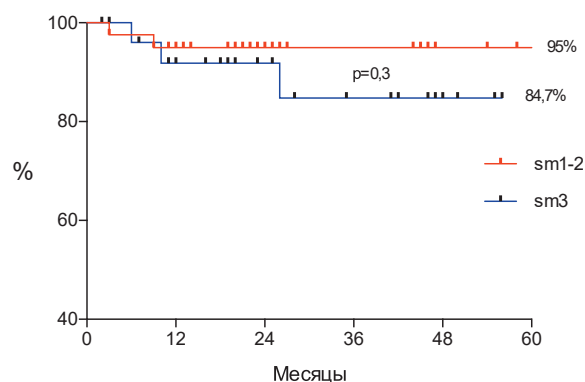


Figure 4. 5-year local control of the disease after TEM in rectal cancer pT1 depending on the depth of invasion of the submucosal layer Months

Table 7. Risk factors for local recurrence of pT1 after TEM

Factor	HR	95%CI	P _{univariant}
Experience: <50 TEM annually vs >50 TEM annually	3.41	3.2-40.5	0.55
Surgeon 1 vs Surgeon 2	2.50	0.28-22.38	0.08
Deep margin: ≤1 mm vs >1 mm	0.30	0.005-15.66	0.5
Operation time: <40 min. vs >40 min.	2.05	0.20-20.84	0.9
Lymphovascular invasion: no vs yes	1.37	0.13-11.37	0.9
Lateral margin: ≤1 mm vs >1 mm	0.34	0.0012-97.00	0.7
Tumor site: <6 cm vs ≥6 cm	1.67	0.22-12.46	0.8
Differentiation: poorly differentiated, mucus vs moderately differentiated adenocarcinoma	27.80	1.47-523.9	0.04
Tumor size: >3 cm vs ≤3 cm	6.71	0.8-54.0	0.07

In all the patients with pT3 in the removed specimens after TEM, rectal resections with total mesorectumectomy were performed, with the exception of two patients aged 79 and 82 years old, for whom TEM was the only method of treatment due to general contraindications for radical surgery. Among the seven operated patients, the final stage II of the disease (pT3N0M0) was detected in 6 cases and the third stage of rectal cancer (pT3N2bM0) was identified in only one case. This patient underwent 12 courses of systemic polychemotherapy in XELOX mode. It is important to emphasize that in all cases there were no signs of residual tumor in the TEM zone, the mean number of examined regional lymph nodes (M±SD) was 28±8 (13-34). Subsequently, one patient, for whom TEM became the main treatment method, fell out of the observation, and the other one is undergoing local control of the disease in the follow-up period of 24 months (Fig. 6). In the analysis of long-term results among the patients with pT2-3 who underwent «rescue» surgery, 5-year local control was 100%, and in the patients who remained under observation due to refusal of rectal

resection or the presence of contraindications to it, 5-year local control was 76.2% (Fig. 7). At the same time, there is a trend to statistically significant difference between long-term results in pT2-3 depending on the method of surgical treatment, p=0.08.

DISCUSSION

Transanal endoscopic microsurgery (TEM) is a safe method of removing rectal adenomas and early adenocarcinomas. The morbidity rate in the analyzed group of the patients in our study was 3.64%. Reproducibility of the results is confirmed by the experience of Serra-Aracil X. et al., summarizing the results of treatment of 639 patients. In the referred study, the incidence of clinically significant complications (>II by Clavien-Dindo) was 5.6%. According to the obtained Serra-Aracil X. results, significant risk factors for postoperative complications were tumor size >6 cm (OR=3.2, 95% CI 1.3-7.8), anticoagulant therapy

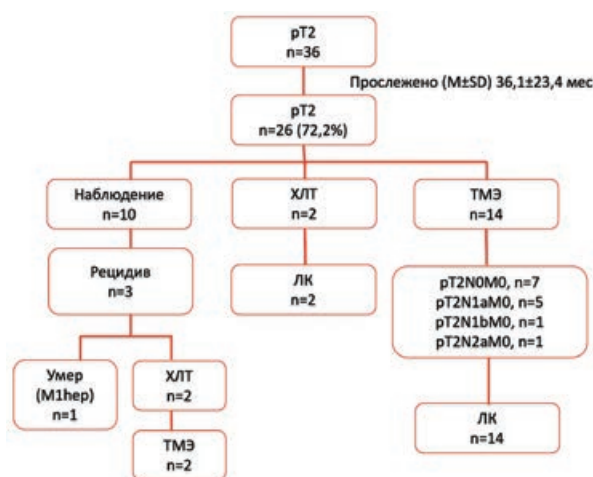


Figure 5. Long-term results of treatment of patients with rectal cancer pT2

LC – local control

Followed up / Observation / Recurrence / Died

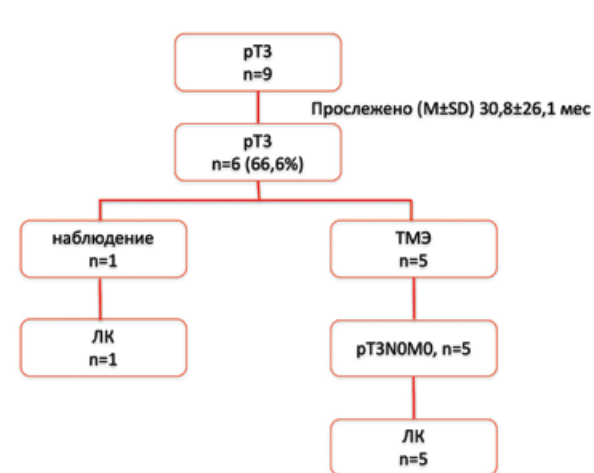


Figure 6. Long-term results of treatment of patients with rectal cancer pT3

LC – local control

Followed up / Case, observation

(OR=2.3, 95% CI 1.1-5.1) and surgical experience (OR=2.0, 95% CI 1.0-4.1). It is important to note that the authors indicate the possibility to carry out TEM even in the one day hospital [13].

In addition to encouraging immediate results, transanal endoscopic microsurgery allows to achieve comparable oncological results in comparison with TME in large adenomas and early rectal cancer [16]. In accordance with the recommendations of NCCN (National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Version 1.2019, Rectal Cancer) [17], the recommendations of the European Association of clinical oncologists (ESMO Clinical Practice Guidelines) [18] –local removal of rectal cancer as an independent radical treatment method – is possible in patients with benign tumors and with tumor invasion of the corresponding sT1Nx. However, the frequency of diagnosis of tumors of this site at an early stage does not exceed 6-7% [19]. Thus, the most difficult issue is the presence of «hidden» malignancy in adenomas [15]. According to our own data and the results of the analysis of the world literature, the frequency of mismatch between preoperative and pathomorphological diagnoses varies from 6% to 43%, depending on the analyzed sample [1,20]. The complexity of the diagnosis of latent malignancy leads to the fact that the only method can be excision of all layers of the rectum wall together with the tumor and compliance with adequate lateral margins of resection, regardless of the results of preoperative staging and histological examination of the biopsy material [4].

The presence of latent malignancy, intraoperative fragmentation of the specimen and R1 resection boundaries are directly related to the incidence of local recurrences after local tumor excision [21,22]. So, in the study of Vukanic D et al. the results of 328 TEM operations of rectal tumors removal were analyzed. During the removal of tumors, fragmentation of the specimen occurred in 54 patients. The average tumor size was 41.9 mm (10-150 mm), while the tumor size was the only prognostically unfavorable

factor of latent malignancy and positive resection margins [22].

The frequency of latent malignancy directly depends on the tumor size. A retrospective study conducted by Scala A. et al. included the results of treatment of 320 patients. The total frequency of *en bloc* and full-thickness resections was 99% and 80.7%, respectively. In the group of benign tumors (N=279) R0 resections, according to the final pathomorphological study of removed specimens, were performed in 90.3% of cases. The frequency of latent malignancy in adenomas progressively increased with the tumor size: 9.3% in adenomas <3 cm, 12.8% in adenomas 3-5 cm and 14.4% in adenomas more than 5 cm. Similarly, in these groups, the frequency of R0 resections decreased respectively: 95.9% in adenomas <3 cm, 92.2% in adenomas 3-5 cm and 85.1% in adenomas more than 5 cm. Of the 31 follow-up patients who underwent only TEM without adjuvant treatment for malignant tumors, recurrences occurred in 7 patients: three patients with superficial invasion into the submucosal layer, three patients with deep invasion into the submucosal layer and two patients with T2 tumors [21].

Due to the high incidence of local recurrences in deep invasion into the submucosal layer, a number of researchers consider this factor to be one of the main limitations for the use of TEM in rectal cancer [9,20]. According to the literature, the frequency of local recurrences after local excision (TEM) at T2 exceeds 26%. [1,20]. According to our study, the frequency of locoregional recurrences after TEM in patients with pT1 was 4.1%, and in patients with pT2 – 16.7%.

TEM is also an attractive palliative option in patients with high surgical risk. In our study, two patients, aged 79 and 82, with the decompensated comorbidities TEM was the only possible treatment option for T3 rectal tumors, and, despite the known excess of cancer indications for local excision, with dynamic observation for 2 and 3 years, there is a local control of the disease. Undoubtedly, TEM as a palliative intervention should be applied individually under a decision of the MDT, since the published data, in particular, a retrospective study by Leijtens J. et al., combining the TEM results on T2-T3 rectal cancer in 41 patients revealed a high recurrence rate of 35% and a low overall 3-year survival rate of 63% [23].

The need for additional treatment after TEM with high-risk tumors is dictated by the high frequency of their locoregional recurrence after local excision. Timely «rescue» surgery does not compromise the long-term oncological results in comparison with the primary TME [24].

However, a systematic review of the literature [9] showed significant differences in the worst quality of mesorectumectomy after TEM (p=0.0003), although

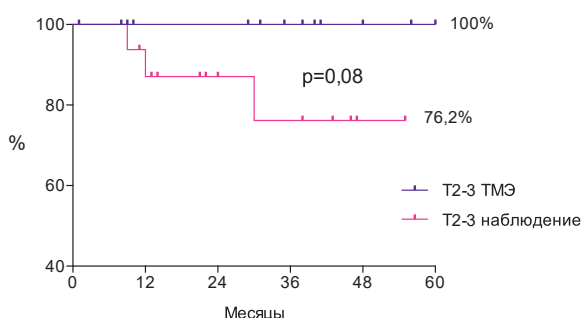


Figure 7. 5-year local control in patients with pT2-3 Case, observation / Months

no differences in the circular resection margin ($p=0.21$) and the number of abdominal-perineal rectal extirpations ($p=0.4$) were found.

Adjuvant radiation therapy after TEM can be an alternative to «rescue» surgery in the group of patients with high-risk tumors. In a prospective study by Guerrieri M. et al. [25] local excision in the volume of TEM was performed in 425 patients with rectal cancer. According to the results of the final pathomorphological study, 54 patients had pT2 tumors, and 46 patients had pT3. These patients underwent neoadjuvant radiation therapy (RT) TFD 50 Gr. Nine patients (9%) refused RT. In the group with neoadjuvant RT, local recurrences occurred with a frequency of 3.7% in ypT2 and 4.3% of cases with ypT3. In patients without RT, the recurrence rate after TEM (with tumors T2-T3) was 10 times more – 33%.

The need for additional treatment is confirmed by the results by Morino M. et al. who investigated the results of treatment of 107 patients with cases of adenocarcinoma: 48 pT1, 43 pT2, and 16 pT3 tumors. Median follow-up was 54.2 (12-164 months). 5-year disease-free survival was 85.9%, 78.4% and 49.4% for tumors of pT1, pT2 and pT3, respectively. The incidence of locoregional recurrences in the pT1 group was 0% sm1, 16.7% sm2 and 30% sm3. The frequency

of locoregional recurrences in the pT2 group who refused additional treatment, was 26%. In multivariate analysis, independent risk factors were the depth of tumor invasion and low tumor differentiation [26].

It is important to note that the low-grade differentiation of the tumor was the only identified by us in the analyzed group of patients a risk factor for locoregional recurrence, which once again confirms the reproducibility of the results of our study.

Thus, early rectal cancer can not be a contraindication for TEM, but a thorough preoperative examination, subsequent strict selection of patients and the prospects for additional treatment in the case of prognostic-adverse risk factors are the key to successful treatment of this category of patients.

CONCLUSION

Recently, TEM is a surgery of choice in benign rectal tumors. The approach to the use of TEM for rectal adenocarcinomas should be restrained, especially in patients with risk factors for rectal cancer locoregional recurrence.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Allaix ME, Arezzo A, Cassoni P et al. Recurrence after transanal endoscopic microsurgery for large rectal adenomas. *Surg Endosc.* 2012; 26(9):2594-600. doi: 10.1007/s00464-012-2238-z.
- Saclarides TJ. TEM/local excision: indications, techniques, outcomes, and the future. *J Surg Oncol.* 2007; 96:644-50. doi: org/10.1002/jso.20922
- Sajid MS, Farag S, Leung P et al. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2014;16(1):2-14. doi: 10.1111/codi.12474.
- Barendse RM, van den Broek FJ, Dekker E et al. Systematic review of endoscopic mucosal resection versus transanal endoscopic microsurgery for large rectal adenomas. *Endoscopy.* 2011; 43(11):941-9. doi: 10.1055/s-0030-1256765.
- Shelygin Yu.A., Chernyshov S.V., Majnovskaya O.A. et al. Early rectal cancer: Can Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Become the Standart Treatment? *Annals of Russian Academy of Medical Sciences.* 2016; № 71(4), pp. 323-331. (in Russ.)
- Shelygin Yu.A., Chernyshov S.V., Peresada I.V. First experience of transanal endoscopic operations. *Koloproktologia.* 2012; № 2(40), pp. 34-40. (in Russ.)
- Bach SP, Hill J, Monson JRT et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg.* 2009; 96:280-290. doi: 10.1002/bjs.6456.
- Kikuchi R, Takano M, Takagi K et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum.* 1995; № 38:1286-1295.
- Eid Y, Alves A, Lubrano J, Menahem B. Does previous transanal excision for early rectal cancer impair surgical outcomes and pathologic findings of completion total mesorectal excision? Results of a systematic review of the literature. *J Visc Surg.* 2018; 155(6):445-452. doi: 10.1016/j.jvisurg.2018.03.008.
- Buess G, Theiss R, Hutterer F, et al. Transanal endoscopic surgery of the rectum-testing a new method in animal experiments. *Leber Magen Darm.* 1983;13(2):73-7.
- Mege D, Bridoux V, Maggiori L, Tuech JJ, et al. What is the best tool for transanal endoscopic microsurgery (TEM)? A case-matched study in 74 patients comparing a standard platform and a disposable material. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(7):1041-1045.
- Ramkumar J, Letarte F, Karimuddin AA, et al. Assessing the safety and outcomes of repeat transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc.* 2019 doi: 10.1007/s00464-018-6501-9.
- Serra-Aracil X., Labró-Ciurans M., Rebasa P. et al. Morbidity after transanal endoscopic microsurgery: risk factors for postoperative complications and the design of a 1-day surgery program. *Surg Endosc.* 2018. doi: 10.1007/s00464-018-6432-5.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; № 240(2):205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
- Karpuhin A.V., Pospekhova N.I., Muzaffarova T.A. et al. Molecular diagnosis of monogenic cancer. *Medical genetics.* 2006; № 5, pp. 2-7. (in Russ.)
- Ramirez JM, Elia M, Cordoba E. et al. Current controversies in transanal surgery for rectal cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016; 26:431-438. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000357
- Rectal cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2019. doi: 10.6004/jnccn.2018.0061.
- Glynne-Jones R et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice

-
- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017; 28 (Supplement 4): 22-40. doi: 10.1093/annonc/mdx224.
19. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow, 2017. (in Russ.)
 20. Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet*. 1951; 93:327-330.
 21. Scala A, Gravante G, Datsur N et al. Transanal endoscopic microsurgery in small, large, and giant rectal adenomas. *Arch Surg*. 2012; 147(12):1093-100. doi: 10.1001/archsurg.2012.1954
 22. Vukanic D, Waters PS, O'Riordan J, Neary P et al. Factors Associated With Margin Positivity and Incidental Carcinoma in Patients Undergoing Transanal Endoscopic Microsurgery (TEMS) for the Management of Adenomatous and Dysplastic Rectal Lesions. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2019 Apr;29(2):95-100. doi: 10.1097/SLE.0000000000000618.
 23. Leijtens JWA, Koedam TWA, Borstlap WAA, et al. Transanal Endoscopic Microsurgery with or without Completion Total Mesorectal Excision for T2 and T3 Rectal Carcinoma. *Dig Surg*. 2019;36(1):76-82.
 24. Levic K, Bulut O, Hesselfeldt P, Bülow S. The outcome of rectal cancer after early salvage TME following TEM compared with primary TME: a case-matched study. *Tech Coloproctol*. 2013 Aug;17(4):397-403. doi: 10.1007/s10151-012-0950-2.
 25. Guerrieri M, Gesuita R, Ghiselli R et al. Treatment of rectal cancer by transanal endoscopic microsurgery: Experience with 425 patients. *World J Gastroenterol*. 2014; № 28: 9556-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9556
 26. Morino M, Allaix ME, Caldart M, Scozzari G, et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc*. 2011; 25(11):3683-90. doi: 10.1007/s00464-011-1777-z.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-41-48>

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТОТАЛЬНОЙ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАДИЦИОННОЙ И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Азимов Э.Г., Алиев С.А.

Кафедра хирургических болезней № 1, Азербайджанский медицинский университет, клиника «ELMED», г. Баку, Азербайджан

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка отдаленных результатов хирургического лечения больных, перенесших открытую и лапароскопическую тотальную мезоректумэктомию (ТМЭ) по поводу рака прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. Представлен проспективный анализ результатов хирургического лечения 103 больных в возрасте от 20 до 70 лет раком прямой кишки. В зависимости от методов ТМЭ больные разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 47 (45,6%) больных, которым выполнена лапароскопическая ТМЭ (ЛТМЭ). Во 2-ю группу включены 56 (54,4%) пациентов, перенесших открытую ТМЭ (ОТМЭ). У всех пациентов гистологическая структура опухоли была представлена аденокарциномой различной степени дифференцировки. Отдаленные результаты хирургического лечения с учетом общей и безрецидивной 3-х и 5-летней выживаемости прослежены у 97 (94,2%) больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота местных рецидивов РПК после ОТМЭ и ЛТМЭ составила 6 (11,5%) больных и 5 (11,1%) больных, соответственно. Отдаленные метастазы выявлены в 4 (7,7%) и 3 (6,7%) наблюдениях, соответственно. Общая 3-х летняя выживаемость пациентов после ЛТМЭ составила 80%, 5-летняя – 57,8%. У пациентов, перенесших ОТМЭ, эти показатели составили 81,8 и 54,5%, соответственно. Безрецидивная 3-х летняя выживаемость после ЛТМЭ составила 56,7%, 5-летняя – 31,6%. В группе пациентов, перенесших ОТМЭ, эти показатели составили 60,6% и 31,8%, соответственно. Различия между приведенными показателями статистически не достоверны ($p>0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Использование лапароскопического доступа в сравнении с открытым при хирургическом лечении РПК не увеличивает частоту рецидивов заболевания и не снижает выживаемость.

[Ключевые слова: рак прямой кишки, хирургическое лечение, открытая тотальная мезоректумэктомия, лапароскопическая тотальная мезоректумэктомия, выживаемость, летальность]

Для цитирования: Азимов Э.Г., Алиев С.А. Отдаленные результаты тотальной мезоректумэктомии у больных раком прямой кишки с применением традиционной и лапароскопической технологии. *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 41-48.

LATE RESULTS OF TOTAL MESORECTUMECTOMY IN RECTAL CANCER AFTER OPEN AND LAPAROSCOPIC PROCEDURES

Azimov E.G., Aliyev S.A.

Department of Surgical Diseases № 1, Azerbaijan Medical University, clinic «ELMED», Baku, Azerbaijan

AIM: to evaluate late results for patients that had open and laparoscopic total mesorectumectomy (TME) surgery for rectal cancer.

PATIENTS AND METHODS: prospective cohort study included 103 patients aged from 20 to 70 years with rectal cancer. Patients were divided into 2 groups: the 1st group included 47 patients after laparoscopic TME (LTME) and the 2nd group included 56 patients after open one (OTME). All tumors were adenocarcinomas. Late results were assessed by actual and disease-free 3- and 5-year survival in 97 (94.2%) patients.

RESULTS: local recurrence rate after OTME and LTME was 11,5% (6 patients) and 11,1% (5 patients) ($p>0.05$). Distant metastases occurred in 4 (7,7%) and 3 (6,7%) cases, respectively ($p>0.05$). The actual survival after LTME was 80.0% (81.8% after OTME, $p>0.05$), the disease-free 3-year survival rate was 56,7% (60.6% after OTME, $p>0.05$), 5-year survival was 31.6% (31.8% after OTME, $p>0.05$).

CONCLUSION: no significant differences were found between laparoscopic and open approach for rectal cancer in local recurrence rate and survival.

[Key words: rectal cancer, total mesorectumectomy, laparoscopic low anterior resection, open low anterior resection, survival]

For citation: Azimov E.G., Aliyev S.A. Late results of total mesorectumectomy in rectal cancer after open and laparoscopic procedures. *Koloproktologiya*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 41-48.

Адрес для переписки: Азимов Эльман Гарби оглы, кафедра хирургических болезней № 1 Азербайджанского медицинского университета, ул. Бакиханова, 23, Азербайджан, Баку, Az 1023; e-mail: elman-azimov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Современной стратегией лечения рака прямой кишки (РПК) является мультидисциплинарный подход, включающий хирургический, лучевой и комбинированные методы. Однако, основным и в значительной мере определяющим эффективность лечения является хирургический метод [9-11]. В настоящее время «золотым стандартом» хирургического лечения РПК считается тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ), предложенная в 1982 г. Heald R.I. [12], которая предусматривает мобилизацию прямой кишки острым путем под визуальным контролем в пределах мезоректальной фасции, с сохранением элементов вегетативной нервной системы таза. Использование ТМЭ у 405 больных РПК позволило Heald R.I. и соавт. [13] снизить частоту местного рецидива через 5 лет до 3%, через 10 лет – до 4%. По данным автора, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 80%, а 10-летняя – 78%. Существует проблема предоперационного стадирования РПК, не идентифицированная глубокая инвазия опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов и позитивная латеральная граница резекции являются основными факторами риска локорегионарного рецидива, и, как следствие, снижения выживаемости [12,13,27]. В большей степени эта зависимость может отражаться у пациентов, перенесших лапароскопическую ТМЭ, где отсутствует прямой тактильный контроль при выделении операционного препарата. В связи с чем, до настоящего времени нет единого мнения относительно выбора вида хирургического доступа – открытого или лапароскопического для ТМЭ и остается открытой дискуссия о сравнении отдаленных результатов лечения у больных раком прямой кишки, перенесших традиционное (открытое) или лапароскопическое оперативное вмешательство.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование и сравнение отдаленных результатов хирургического лечения больных раком прямой кишки, перенесших ОТМЭ и ЛТМЭ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное сравнительное исследование включены 103 пациента с гистологически верифицированным аденогенным РПК и оперированных в клинике в период с 2010 по 2015 гг. Больные были в возрасте от 20 до 70 лет. Женщин было 57 (55,3%), мужчин – 46 (44,7%). Всем больным проводили общеклиниче-

ские, лабораторные, биохимические и специальные инструментальные методы исследования (фиброгастродуоденоскопия, ультрасонография, колоноскопия, эндоскопическое УЗИ, КТ и МРТ брюшной полости и малого таза). У 99% пациентов гистологически была выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки. Для сравнительной оценки результатов лечения в зависимости от методики ТМЭ, все больные были разделены на 2 статистически идентичные по полу, возрасту и стадиям заболевания, группы. В 1-ю группу включены 56 (54,4%) пациентов, которым была выполнена ОТМЭ. Во 2-ю группу вошли 47 (45,6%) больных, которым выполнена ЛТМЭ. Статистическую обработку полученных данных проводили непараметрическим методом с вычислением критерия Пирсона (χ^2). Критерием статистической достоверности результатов считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При выполнении ЛТМЭ у больных раком среднеампулярного отдела ПК проксимальная граница резекции толстой кишки проходила на расстоянии 17,5 см, дистальная граница – на 3,6 см от края опухоли. При выполнении ОТМЭ эти показатели составили 18 см и 3,8 см, соответственно. У больных раком нижеампулярного отдела ПК при выполнении ЛТМЭ проксимальная граница резекции толстой кишки проходила на расстоянии 22,2 см, дистальная граница – на 1,9 см от края опухоли. При выполнении ОТМЭ эти параметры составили 24,2 см и 2,0 см, соответственно. Продолжительность ЛТМЭ составила $227,5 \pm 50,1$ мин, ОТМЭ – $207 \pm 62,7$ мин. Средний объем интраоперационной кровопотери составил при ЛТМЭ $235,7 \pm 125,7$ мл, при ОТМЭ – $340,1 \pm 151,8$ мл. Количество удаленных лимфатических узлов равнялось $5,9 \pm 3,1$ при ЛТМЭ, $6,8 \pm 3,8$ – при ОТМЭ. Как видно из представленных данных, различия между приведенными показателями статистически не достоверны ($p > 0,05$). Потребность в анальгетиках составила $65,6 \pm 2,3$ мг после ЛТМЭ, $115 \pm 2,5$ г – после ОТМЭ. Энтеральное питание начато через $44,8 \pm 1,9$ часов после ЛТМЭ, через $65,5 \pm 4,0$ часов после ОТМЭ. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Восстановление моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта с появлением самостоятельного стула отмечено через $4,8 \pm 0,7$ сут. после ЛТМЭ, через $5,9 \pm 1,4$ сут – после ОТМЭ. Длительность пребывания пациентов в стационаре (средний койко-день) составила $12,1 \pm 4,2$ сут. после ЛТМЭ, $13,1 \pm 4,8$ сут. – после ОТМЭ. Следовательно, многофакторный сравнительный анализ результатов хирургического лечения РПК с учетом основных критериев эффективности методик ТМЭ и вида хирургического доступа, свидетельствует об

Таблица 1. Характеристика повторных оперативных вмешательств в зависимости от методики ТМЭ

Виды повторных операций	Методика ТМЭ	
	ЛТМЭ (n=6)	ОТМЭ (n=6)
Резекция колоректального анастомоза, формирование одностольной колостомы и двустольной илеостомы, санация и дренирование брюшной полости	1	2
Резекция колоректального анастомоза, формирование одностольной колостомы, санация и дренирование брюшной полости	1	1
Формирование двустольной илеостомы, санация и дренирование зоны колоректального анастомоза	1	–
Санация и дренирование зоны колоректального анастомоза	–	1
Формирование двустольной илеостомы	1	1
Всего	4	5

отсутствии статистически значимых различий между критериальными показателями ($p>0,05$). Вместе с тем, в наших наблюдениях продолжительность ЛТМЭ и средний объем интраоперационной кровопотери были достоверно больше по сравнению с аналогичными показателями у других авторов. Так, по данным Петровой Е.А. [19], средняя продолжительность ТМЭ при использовании лапароскопического доступа составила $192,7\pm 6,4$ мин., при применении открытого доступа – $165,9\pm 6,6$ мин. Объем интраоперационной кровопотери равнялся при выполнении ЛТМЭ $82,5\pm 8$ мл, при ОТМЭ – $235,3\pm 26,9$ мл ($p<0,05$).

В ближайшем послеоперационном периоде умерли 3 больных (после ЛТМЭ – 1, после ОТМЭ – 2). Причинами смерти явились острый инфаркт миокарда (1), тромбоэмболия легочной артерии (1) и острые нарушения мозгового кровообращения (1).

Несостоятельность колоректального анастомоза одинаково часто наблюдали как после ЛТМЭ, так и после ОТМЭ (по 6 больных), что составило 12,8 и 10,7%, соответственно. Выбор лечебной тактики при несостоятельности колоректального анастомоза определяли индивидуально, в зависимости от степени инфицирования брюшной полости, распространенности перитонита, характера и выраженности местных изменений в зоне колоректального анастомоза. Повторные операции выполнены у 9 (75%) из 12 больных: после ЛТМЭ – у 4, после ОТМЭ – у 5. Структура повторных операций представлена в табл. 1.

Комплексная поликомпонентная консервативная терапия (инфузионно-детоксикационного, антибактериальная) дала возможность купировать локальный гнойно-воспалительный процесс в зоне несостоятельности колоректального анастомоза у 3 больных (после ЛТМЭ – у 2, после ОТМЭ – у 1), что позволило избежать у них повторной операции. Летальных исходов среди этих больных не было.

Отдаленные результаты ТМЭ были изучены в интервале от 3 до 5 лет после операции. По истечению 3-х летнего периода наблюдения у 25 (75,7%) из 33 больных, перенесших ОТМЭ, признаков рецидива РПК выявлено не было. У 8 (17,8%) пациентов были

обнаружены местные рецидивы (у 5) и отдаленные метастазы (у 3). 4 (12,1%) больных умерли в течение от 16 до 26 мес. после операции. Средняя продолжительность их жизни составила 20,7 мес. Общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость в группе пациентов, перенесших ОТМЭ, составили 81,8 и 60,6%, соответственно. У 24 (80%) из 30 пациентов, перенесших ЛТМЭ, через 3 года после операции было констатировано отсутствие признаков возврата заболевания. В 10 (19,2%) наблюдениях были выявлены местные рецидивы (у 6) и отдаленные метастазы (у 4) РПК. 4 (13,3%) из 30 больных, перенесших ЛТМЭ, умерли вследствие генерализации злокачественного процесса в течение 16-31 мес. после операции. Общая выживаемость пациентов этой группы составила 80% безрецидивная 3-летняя – 56,7%.

Одними из объективных критериев оценки онкологической эффективности хирургического лечения РПК являются отдаленные результаты операции, частота возврата заболевания, а также выживаемость пациентов. Отдаленные результаты хирургического лечения в сроки от 6 мес. до 5 лет прослежены у 97 (94,2%) больных из 103 радикально-оперированных с оценкой фактической (общей) и безрецидивной 3-х и 5-летней выживаемости. При этом отдаленные исходы изучены у 52 (92,9%) из 56 больных, перенесших ОТМЭ и у 45 (95,7%) – из 47 пациентов, перенесших ЛТМЭ. Рецидивы заболевания и отдаленные метастазы выявлены в 17,8% наблюдений в группе ЛТМЭ и в 19,2% – в группе ОТМЭ. Частота местных рецидивов и отдаленных метастазов РПК в зависимости от методики ТМЭ и сроки их выявления, представлены в табл. 2 и 3.

Местные рецидивы РПК были диагностированы у 5 (11,1%) больных после ЛТМЭ и у 6 (11,5%) – после ОТМЭ. Отдаленные метастазы выявлены в 6,7% наблюдений в группе ЛТМЭ (3 больных) и в 7,7% – в группе ОТМЭ (4 больных). Чаще всего рецидивы и отдаленные метастазы, как в лапароскопической группе, так и в группе ОТМЭ, возникали в течение первых 2-х лет после операции. Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов как после ЛТМЭ, так и после

Таблица 2. Частота местных рецидивов и отдаленных метастазов РПК

Возврат заболевания	ЛТМЭ (n=45)		ОТМЭ (n=52)	
	Абс.число	%	Абс. число	%
Местные рецидивы	5	11,1	6	11,5
Отдалённые метастазы	3	6,7	4	7,7
Всего	8	17,8	10	19,2

Примечание. Здесь и в таб. 2 различия между приведенными показателями статистически не достоверны ($p>0,05$).

Таблица 3. Сроки выявления рецидивов и отдаленных метастазов РПК

Сроки возврата заболевания (мес.)	ЛТМЭ (n=8)		ОТМЭ (n=10)	
	местные рецидивы n=5	отдаленные метастазы n=3	местные рецидивы n=6	отдаленные метастазы n=4
6-12	2	–	2	–
13-18	1	1	2	1
19-24	1	–	1	–
25-30	–	1	1	1
31-36	1	1	–	2
Итого:	5	3	6	4

Таблица 4. Зависимость частоты возврата заболевания от гистологической структуры опухоли

Гистологическая структура РПК	ЛТМЭ (n=45)				ОТМЭ (n=52)			
	число больных		рецидивы и метастазы		число больных		рецидивы и метастазы	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высокодифференцированная аденокарцинома	12	26,7	1	8,3	14	26,9	1	7,14
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	27	60	5	18,5	31	59,6	7	22,5
Низкодифференцированная аденокарцинома	5	11,1	1	20	7	13,5	2	28,57
Муцинозная аденокарцинома	1	2,2	1	100	–	–	–	–

ОТМЭ прямо коррелировала с гистологической структурой опухоли и была достоверно выше у больных с низко дифференцированной аденокарциномой (Табл. 4.).

Кроме гистологической структуры опухоли, на частоту развития местных рецидивов и отдаленных метастазов РПК влияют также глубина инфильтрации опухолью кишечной стенки, степень поражения регионарных лимфатических узлов. В нашем исследовании лишь в 3-х наблюдениях (1 – после ЛТМЭ и 2 – после ОТМЭ) выявлены отдаленные метастазы. В остальных наблюдениях, как в группе ЛТМЭ, так и в группе ОТМЭ, местные рецидивы и отдаленные метастазы возникли у пациентов, у которых опухоль имела трансмуральную инвазию и глубоко прорастала в окружающую клетчатку (Т3, Т4). Еще более существенно возрастает частота возврата заболевания при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах (N1-N2).

Повторные операции по поводу возврата заболевания после ОТМЭ выполнены лишь у 2 (22,2%) из 10 больных. Эти были пациентки в возрасте 49 и 56 лет, у которых были выявлены рецидивы РПК в зоне колоректального анастомоза. Этим пациентам впоследствии была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, соответственно, через 18 и 22 мес. после ОТМЭ. Повторные вмеша-

тельства выполнены еще 2 пациентам в возрасте 47 и 57 лет в связи с рецидивом РПК через 8 и 13 мес. после ЛТМЭ. При этом у 47-летней пациентки были обнаружены рецидив рака в пресакральной области и метастаз опухоли в яичнике. Больной была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки и гистерэктомия с придатками матки. Спустя 12 мес. у больной были выявлены метастазы в печень на фоне проводимой химиотерапии, и через 31 мес. после операции она умерла от прогрессирования злокачественного процесса. У 57-летней пациентки через 13 мес. после ЛТМЭ были обнаружены метастазы в придатки матки и большой сальник. Выполнена двусторонняя тубовариэктомия с удалением большого сальника. Больная умерла спустя 33 мес. после операции от прогрессирования злокачественного процесса. Оставшимся 6 пациентам, в связи с распространенностью РПК, проводились только лучевое и химиотерапевтическое лечение, а также симптоматическая терапия. Все они умерли от генерализации злокачественного процесса в сроки от 1 до 4 лет. У большинства оперированных выживаемость еще не достигла 5-летнего уровня. Трехлетние результаты прослежены у 63,8% из 45 больных, перенесших ЛТМЭ, и у 58,9% – из 52 пациентов, перенесших ОТМЭ. При сравнительном анализе показателей 3-летней

Таблица 5. Трехлетняя выживаемость больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса и методов

Стадия РПК по системе TNM	ЛТМЭ (n=30)		ОТМЭ (n=33)	
	Общее число больных	Число больных с 3-летней выживаемостью	Общее число больных	Число больных с 3-летней выживаемостью
T1N0M0	2	2 (100%)	3	3 (100%)
T2N0M0	3	3 (100%)	4	4 (100%)
T2N1-2M0	9	8 (88,9%)	10	9 (90%)
T3N0M0	6	5 (83,3%)	5	4 (80%)
T3N1-2M0	6	4 (66,7%)	6	5 (83,3%)
T4 N1-2M0	4	2 (50%)	5	2 (40%)
Всего	30	24 (80%)	33	27 (81,8%)

Таблица 6. Пятилетняя выживаемость больных в зависимости от распространенности РПК и методов ТМЭ

Стадия РПК по системе TNM	ЛТМЭ (n=19)		ОТМЭ (n=22)	
	Число оперированных	Число больных с 5-летней выживаемостью	Число оперированных	Числа больных с 5-летней выживаемостью
T1N0M0	2	2	2	2
T2N0M0	2	2	3	3
T2N1-2M0	6	5	7	5
T3N0M0	4	1	4	1
T3N1-2M0	3	1	4	1
T4N1-2M0	2	0	2	0

выживаемости больных обеих групп статистически достоверных различий выявлено не было ($p>0,05$). Так же, как и при развитии рецидивов заболевания, основными факторами, непосредственно влияющими на выживаемость больных, являются глубина инвазии опухоли кишечной стенки и степень поражения регионарных лимфатических узлов (Табл. 5, 6).

По мере увеличения глубины опухолевой инвазии и степени поражения регионарных лимфатических узлов наблюдается снижение выживаемости пациентов как после ЛТМЭ, так и после ОТМЭ. На протяжении 5 лет после операции прослежена судьба 19 (42,2%) из 45 пациентов, перенесших ЛТМЭ, и 22 (43,4%) из 52 больных, которым была выполнена ОТМЭ. 5-летняя выживаемость в группе больных, перенесших ЛТМЭ, составила 57,9% (выжили 11 больных). 8 (42,1%) пациентов умерли в течение от 37 до 52 мес. после операции. В группе пациентов, перенесших ОТМЭ, 5-летняя выживаемость составила 54,5% (выжили 12 больных). Умерли 10 (45,5%) пациентов в интервале от 37 до 55 мес. после операции. Причиной смерти у всех больных явилась прогрессирующая эндогенная интоксикация, вызванная злокачественным процессом. Достоверных различий в показателях безрецидивной и общей (фактической) 5-летней выживаемости в основной и контрольной группах выявлено не было ($p>0,05$). Так, 5-летняя фактическая выживаемость после ЛТМЭ составила 57,8%, безрецидивная 5-летняя выживаемость – 31,6%. У пациентов, перенесших ОТМЭ, эти показатели составили 54,5% и 31,8%, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение и использование ТМЭ способствует значительному уменьшению частоты местных рецидивов РПК и уровня послеоперационной летальности, а также достоверному увеличению 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у большей части больных. Однако исследования ряда авторов [14,22,23] по изучению морфологических критериев качества хирургического лечения, основанного на ТМЭ и определению факторов риска развития местного рецидива, позволили установить, что серьезные повреждения мезоректальной фасции, так же как и «положительный» край резекции являются статистически значимыми предикторами, связанными с нерадикальным удалением опухоли.

Бурное развитие и широкое внедрение в клиническую практику малоинвазивных технологий открыли новые возможности в хирургическом лечении РПК. В последние годы в специальной литературе появились публикации [18-21], демонстрирующие безопасность, клиническую и экономическую эффективность применения лапароскопического метода ТМЭ. В настоящее время относительно возможности, безопасности и эффективности применения лапароскопических технологий, конкурирующих традиционной хирургии в лечении РПК, имеются противоречивые взгляды, что связано с отсутствием достоверных данных, базирующихся на многоцентровых рандомизированных исследованиях, доказывающих преимущества ЛТМЭ.

Многие хирурги [20,21] справедливо считают,

что успех хирургического лечения больных с РПК с использованием лапароскопических технологий во многом зависит от реализации организационных задач, включающих оснащенность операционных хирургических стационаров современной дорогостоящей аппаратурой и оборудованием, необходимыми для выполнения ЛТМЭ, а также наличия квалифицированных специалистов.

Сторонники применения лапароскопической технологии [18,19,24-26] в хирургическом лечении РПК считают, что по сравнению с традиционной хирургией, ЛТМЭ, благодаря малой инвазивности, позволяют улучшить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения.

По данным Петровой Е.А. [19], при ЛТМЭ глубокие повреждения целостности мезоректальной фасции встречаются значительно реже и составляют 25,8% случаев против 35,3% при ОТМЭ. Хорошее качество ТМЭ достоверно часто встречается при использовании лапароскопических технологий (21,2%), по сравнению с открытой хирургией (14,7%). Автором показано, что продолжительность ЛТМЭ достоверно больше (192,65±6,4 мин.), чем ОТМЭ (165,88±6,6 мин.), что компенсируется статистически значимо меньшим объемом интраоперационной кровопотери (82,5±8 мл) по сравнению с таковыми при ОТМЭ (235,3±26,9 мл). Качество жизни больных в течение 3 мес. после ЛТМЭ достоверно выше, чем у больных после ОТМЭ.

Существующий скептицизм у хирургов относительно использования лапароскопических технологий обусловлен отсутствием стандартизированных подходов к определению четких показаний и противопоказаний к ЛТМЭ и высокой частотой локальных рецидивов после ЭВХ-операций у данной категории пациентов, составляющей, по данным одних авторов – 4-25% [1,6,9], по данным других – 85% [3,5,10]. Ряд авторов [3,6,7] считают, что между эффективностью ОТМЭ и ЛТМЭ значимых статистических различий нет [1,3,9]. С другой стороны, высокая частота конверсии на открытый доступ (16-33%), особенно при выраженном ожирении, узком «мужском» тазе и гиперплазии предстательной железы, дискредитирует методику ЛТМЭ и диктует поиск альтернативных хирургических доступов. Поэтому роль и место ЛТМЭ в хирургическом лечении РПК еще нуждаются в обсуждении и уточнении, поскольку результаты мультицентровых рандомизированных контролируемых исследований оказались противоречивыми, отличались низким уровнем доказательности, а ино-

гда и отсутствием статистической достоверности [24-26]. По мнению некоторых онкологов [6], недостатки, свойственные для ЛТМЭ могут быть нивелированы использованием методики трансанальной ТМЭ. По предварительным данным, непосредственные результаты трансанальной ТМЭ сопоставимы с таковыми при выполнении ЛТМЭ.

Сопоставление непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных РПК в зависимости от методики ТМЭ и вида хирургического доступа позволяет констатировать, что ЛТМЭ является безопасной и онкологически эквивалентной ОТМЭ, операцией, которая при соблюдении онкологических принципов нисколько не уступает ОТМЭ в радикализме. На основании сравнительной оценки эффективности ЛТМЭ и ОТМЭ нами выявлено отсутствие статистически значимых и достоверных различий между такими показателями, как продолжительность оперативного вмешательства, количество удаленных лимфатических узлов, объем интраоперационной кровопотери, сроки восстановления моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, средний послеоперационный койко-день, продолжительность 3-х и 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов. Вместе с тем, в таких показателях раннего послеоперационного периода как потребность в анальгетиках и начало энтерального питания, нами выявлены статистически значимые различия ($p<0,05$), доказывающие эффективность ЛТМЭ.

Многие исследователи [19-21,26] считают, что мультипараметрический анализ результатов ЛТМЭ, оценка её эффективности, преимуществ и недостатков могут быть спорными и носить субъективный характер. Это объясняется тем, что ЛТМЭ используется лишь в специализированных отделениях и клиниках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование лапароскопического доступа в сравнении с открытым при хирургическом лечении РПК не способствует увеличению частоты рецидивов заболевания и сокращению сроков выживаемости пациентов. По мере увеличения глубины опухолевой инвазии и наличия пораженных регионарных лимфатических узлов наблюдается снижение выживаемости пациентов как после ЛТМЭ, так и после ОТМЭ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаренко А.А., Беляев М.А., Морозов А.Н. и соавт. Прогнозирование риска латерального метастазирования при раке

прямой кишки. *Вестник хирургии*. 2015; т. 174, № 4, с. 30-33.

2. Ferlay J, Sverjomataram Y, Dikshit R et al. Cancer incidence

- and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015;1:359-386.
3. Тулина И.А., Журковский В.И., Бредихин М.И., Цугуля П.Б. и соавт. Селективный подход к мобилизации селезеночного изгиба при формировании низких колоректальных анастомозов после тотальной мезоректумэктомии. *Хирургия*. 2018; № 7, с. 41-46.
 4. Хватов А.А., Майстренко Н.А., Сазонов А.А., Шерстнова Е.М. и соавт. Возможности хирургического лечения пациентов с рецидивами рака прямой кишки. *Вестник хирургии*. 2018; т. 177, № 2, с. 39-45
 5. Kalyan A, Rozelle S. Neoadjuvant treatment of rectal cancer: where are we now? *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016; 4(3):206-209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4976683>.
 6. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga L. et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(12):1927-1934.
 7. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshin I. et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer; does delayed surgery have an impact on outcome? *Jut. J. Radiat Oncol Biol. Phys*. 2008; 71(4):1181-1188.
 8. Wong RK, Berry S, Spithoff et al. Preoperative or postoperative therapy for stage or III rectal cancer: an updated practice guideline. *Clin. Oncol*. 2010;22:265-271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398849>.
 9. Julian LA, Thorson AG. Current neoadjuvant strategies in rectal cancer. *Surg. Oncol*. 2010, P. 321-326.
 10. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N. Engl. J. Med*. 2001;345:638-646.
 11. Schrag D. Evolving role of neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14(3):350-364. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828092>.
 12. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br. J. Surg*. 1982; 69(10): 613-6.
 13. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch. Surg*. 1998; 133(8):894-899.
 14. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol*. 2003;4(11): 695-702.
 15. Leestraten EC, Kuppen PJ, van de Velde CJ, Marijen CA. Prediction in rectal cancer. *Semin. Radiat. Oncol*. 2012; 22(2):175-183.
 16. Mac-Farlane JK, Ryall RdH., Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet*. 1993;341(8843):457-460.
 17. Quirke P, Durdey P, Dixon M. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986;2:996-999. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01645318>.
 18. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4: 301-304.
 19. Петрова Е.А. Лапароскопическая тотальная мезоректумэктомия у больных раком средне – и верхнеампулярного отделов прямой кишки. Оценка безопасности и онкологической адекватности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2017, 22 с.
 20. Расулов А.О., Мамедли З.З., Джумабаев Х.Э., Кулушев В.М. и соавт. Мезоректумэктомия в лечении рака прямой кишки: лапароскопическая или трансанальная. *Хирургия*. 2016; № 5, с. 37-44.
 21. Хубезов Д.А., Пучков К.В., Пучков Д.К., Огорельцов А.Ю. и соавт. Лапароскопическая тотальная мезоректумэктомия (обзор литературы). *Колoproктология*. 2016; № 4(58), с. 87-93.
 22. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E. et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J. Clin. Oncol*. 2002; 20(7): 1729-1734.
 23. Quirke P, Williams GT. Minimum dataset for colorectal cancer histopathology reports. London: The Royal College of Pathologists 2000. (www.Repart.org).
 24. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA et al. Randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *Surg. Endosc*. 2015;29(2): 334-348.
 25. Kennedy RH, Francis EA, Wharton R. et al. Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an Enhanced Recovery Programme: EnROL. *J. Clin. Oncol*. 2014;32(17): 1804-1811.
 26. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the AlaCaRT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 314(13): 1356-1363.
 27. Шельгин Ю.А., Чернышов С.В., Казиева Л.Ю., Майновская О.А. и соавт. Сравнительный анализ открытой и трансанальной тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки. *Колoproктология*. 2018; № 4(66), с. 69-75.

REFERENCES

1. Zaharenko A.A., Belyaev M.A., Morozov A.N. et al. Prediction of risk factors of lateral lymph node metastasis in rectal cancer. *Vestn. hir.* 2015; v. 174, no. 4, pp. 30-33. (in Russ.)
2. Ferlay J, Sverjomataram Y, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015;1:359-386.
3. Tulina L.A., Zhukovskij V.I., Bredihin M.I. et al. Selective approach for splenic flexure mobilization in total mesorectal excision followed by low colorectal anastomoses. *Hirurgiya*. 2018; no. 7, pp. 41-46. (in Russ.)
4. Khvatov A.A., Maystrenko N.A., Sazonov A.A., Sherstnova E.M. et al. The possibilities of surgical treatment of patients with recurrences of rectal cancer. *Vest.hir.* 2018; v.177, no. 2, pp. 39-45. (in Russ.)
5. Kalyan A., Rozelle S. Neoadjuvant treatment of rectal cancer: where are we now? *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016; 4(3):206-209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4976683>.
6. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga L. et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(12):1927-1934.
7. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshin I. et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer; does delayed surgery have an impact on outcome? *Jut. J. Radiat Oncol Biol. Phys*. 2008; 71(4):1181-1188.
8. Wong RK, Berry S, Spithoff et al. Preoperative or postoperative therapy for stage or III rectal cancer: an updated practice guideline. *Clin. Oncol*. 2010;22:265-271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398849>.
9. Julian LA, Thorson AG. Current neoadjuvant strategies in rectal cancer. *Surg. Oncol*. 2010, P. 321-326.
10. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N. Engl. J. Med*. 2001;345:638-646.
11. Schrag D. Evolving role of neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14(3):350-364. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828092>.
12. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br. J. Surg*. 1982;

69(10): 613-6.

13. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch. Surg.* 1998; 133(8):894-899.
14. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol.* 2003;4(11): 695-702.
15. Leestraten EC, Kuppen PJ, van de Velde CJ, Marijen CA. Prediction in rectal cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 2012; 22(2):175-183.
16. Mac-Farlane JK, Ryall RdH., Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet.* 1993;341(8843):457-460.
17. Quirke P, Durdey P, Dixon M. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tuman sprcad and surgical excision. *Lancet.* 1986;2:996-999. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01645318>.
18. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: 301-304.
19. Petrova E.A. Laparoscopic total mezorectumectomy in patients with cancer of the mid- and upper ampular rectum. Assessment of safety and oncological adequacy. Thesis for PhD degree, St. Petersburg, 2017, 22 p. (in Russ.)
20. Rasulov A.O., Mamedli Z.Z., Dzhumabaev Kh.E., Kulushev V.M. et al. Total mesorectal excision in rectal cancer management: laparoscopic or transanal? *Surgery.* 2016; no. 5, pp. 37-44 (in Russ.)
21. Khubezov D.A., Puchkov K.V., Puchkov D.K., Ogoreltsov A.Yu. et al. Laparoscopic total mezorectectomy (literature review). *Koloproktologia.* 2016; no. 4(58), pp. 87-93 (in Russ.)
22. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E. et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(7): 1729-1734.
23. Quirke P, Williams GT. Minimum dataset for colorectal cancer histopathology reports. London: The Royal College of Pathologists 2000. (www.Repart.org).
24. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA et al. Randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *Surg. Endosc.* 2015;29(2): 334-348.
25. Kennedy RH, Francis EA, Wharton R. et al. Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an Enhanced Recovery Programme: EnROL. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(17): 1804-1811.
26. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the AlaCaRT randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314(13): 1356-1363.
27. Shelygin Yu.A., Chernyshov S., Kazieva L., Maynovskaya O. et al. Comparative analysis of open and transanal total mesorectal excision at rectal cancer. *Koloproktologia.* 2018; no. 4(66), pp. 69-75 (in Russ.)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-49-54>

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ РАСТУЩЕЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Стойко Ю.М., Гусаров В.Г., Колозян Д.А., Левчук А.Л., Максименков А.В.

ФГБУ «Национальный Медико-Хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, г. Москва, Россия
(президент – академик РАН Ю.Л. Шевченко)

ЦЕЛЬ. Снизить долю антибиотикорезистентных (АБР) штаммов возбудителей инфекционных осложнений в хирургической колопроктологии путем оптимизации использования антимикробных препаратов (АМП).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое интервенционное исследование с историческим контролем. Начало интервенции – январь 2017 г., когда был введен строгий контроль соблюдения протоколов антибиотикопрофилактики (АБП) и эмпирической антимикробной терапии (АМТ). В исследование включены 200 больных, оперированных на толстой и прямой кишке в 2016-2017 г. Больные разделены на две группы по отношению к началу интервенции: 2016 г. – контрольная (А), 2017 г. – основная (В).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Достигнуто уменьшение общего потребления АМП с 16,1 до 12,2 Defined Daily Dose (DDD, установленная суточная доза) и сокращение продолжительности АБП с 5,5 до 1,9 дней ($p<0,001$) в интервенционном периоде, что привело к уменьшению доли инфекций, вызванных полирезистентными штаммами с 84,3% до 50%, $p<0,001$. При анализе этиологии гнойно-септических осложнений (ГСО) у хирургических больных колопроктологического профиля отмечено значимое снижение числа штаммов порядка Enterobacteriales, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) с 33,3% до 11,8% ($p<0,01$), частота выявления *K. pneumoniae*, резистентной к карбапенемам, уменьшилась с 7,8% до 0%, $p=0,031$. В целом, доля возбудителей группы ESKAPE сократилась с 24 (47,1%) до 12 (17,7%), $p<0,001$. Не выявлено разницы в частоте послеоперационных инфекционных осложнений в сравниваемых группах (32,9% и 31,0%, $p=0,879$), при этом число случаев антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) снизилось с 5% до 0%, $p=0,025$.

ВЫВОДЫ. Строгий контроль соблюдения протоколов АБП и эмпирической АМТ позволяет существенно сократить потребление АМП, что приводит к снижению частоты инфекций, вызванных АБР штаммами.

[Ключевые слова: колоректальная хирургия, гнойно-септические осложнения, антибиотикопрофилактика, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, протокол]

Для цитирования: Стойко Ю.М., Гусаров В.Г., Колозян Д.А., Левчук А.Л., Максименков А.В. Системный подход к использованию антимикробных препаратов в хирургической колопроктологии в условиях растущей антибиотикорезистентности. *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 49-54.

SYSTEMS APPROACH FOR ANTIBIOTICS IN COLORECTAL SURGERY IN GROWING ANTIMICROBIAL RESISTANCE BACKGROUND

Stojko Yu.M., Gusarov V.G., Kolozyan D.A., Levchuk A.L., Maksimenkov A.V.
Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

AIM: to reduce antibiotic resistance of infectious agents in colorectal surgery using optimal antibiotic therapy.

PATIENTS AND METHODS: single-center interventional study with retrospective control has been done. Start point of intervention was January 2017, when it was provided direct administrative control of perioperative antibiotic prophylaxis protocols and empirical antibiotic therapy. The study included 200 patients after colorectal surgery in 2016-2017. Patients divided in two groups: in 2016 y – control (A), in 2017 – interventional one (B).

RESULTS: significant decrease was detected in total antibiotic use from 16.1 to 12.2 defined daily dose (DDD) and in duration of antibiotic prophylaxis from 5.5 to 1.9 days ($p<0.001$). Incidence of infection caused by multi-resistant strains reduced from 84.3% to 50% ($p<0.001$). Analysis of etiology septic complications in colorectal patients showed a decrease in the number of Enterobacteriales, producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) from 33.3% to 11.8% ($p<0.01$). The incidence of carbapenem-resistant *Klostridium pneumoniae* reduced from 7.8% до 0%, $p=0.031$. ESKAPE group pathogens decreased from 24 (47.1%) to 12 (17.7%), $p<0.001$. No difference in postoperative infectious morbidity between groups was detected (32.9% vs 31.0%, $p=0.88$). Incidence of antibiotic-associated diarrhea decreased from 5% to 0% ($p=0.03$).

CONCLUSION: direct control of antibiotic prophylaxis protocols and empirical antibiotic therapy allowed to decrease the rate of antibiotic use and to decrease rate of infection complications caused by antibiotic resistance strains.

[Key words: colorectal surgery, septic complications, perioperative antibiotic prophylaxis, antimicrobial therapy, antimicrobial resistance, protocol]

Адрес для переписки: Колозян Д.А., ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, 105203; e-mail: milanforza@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Операции на толстой и прямой кишке сопровождаются высокой частотой ГСО [1,2]. Качественно проведенная профилактика и своевременно назначенная адекватная терапия способны предотвратить и нивелировать отрицательные последствия возникновения инфекционных осложнений. В XXI веке эта проблема значительно усугубляется стремительным ростом АБР микроорганизмов, вызывающих ГСО у больных колопроктологического профиля. Во всем мире растет количество штаммов, обладающих поли-, а в некоторых случаях и панрезистентностью к АМП. Сегодня уже не вызывает удивление распространение резистентных штаммов по внебольничной среде [3, 4]. На сегодняшний день ежегодная смертность от АБР в мире составляет около 700 000 человек в год. По прогнозам к 2050 году это число может приблизиться к 10 млн. человек, а совокупность экономических потерь – к 100 триллионам долларов США [5]. Одной из основных причин распространения АБР является нерациональное использование АМП [6,7]. Согласно данным ВОЗ, в 75% случаев антибиотики используются с нарушением инструкции [3]. В свою очередь, нерациональное применение АМП приводит к ряду побочных последствий, наиболее опасным из которых является развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД).

Основными микроорганизмами, вызывающими ГСО у хирургических больных, являются грамотрицательные бактерии (Гр–), наиболее часто среди которых встречаются энтеробактерии [8]. С точки зрения АБР, наибольшим потенциалом обладают микроорганизмы группы ESKAPE (ванкомицинрезистентный *Enterococcus faecium* (vancomycin resistant *Enterococcus* – VRE), метициллин-резистентный *S. aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы (carbapenem-resistant *Klebsiella* – CRK), *Acinetobacter baumannii*, обладающий полирезистентностью (Multiple drug resistance – MDR), MDR *Pseudomonas aeruginosa* и Гр– энтеробактерии, продуцирующие БЛРС [9].

Неуклонный рост АБР микроорганизмов в нашем стационаре послужил поводом для начала внедрения с 2013 г. стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) [6, 7]. Был сформирован единый реестр микроорганизмов, на основе которого созданы про-

токолы периоперационной АБП и эмпирической АМТ (далее – Протоколы). Проводилось ежегодное обновление реестра микроорганизмов с последующей коррекцией Протоколов. Одной из главных проблем внедрения было несоблюдение принципов и рекомендаций, указанных в Протоколах, что послужило поводом для проведения данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Снизить долю АБР штаммов возбудителей инфекционных осложнений в хирургической колопроктологии путем оптимизации использования АМП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено интервенционное исследование с историческим контролем на базе общехирургического отделения (34 койки) многопрофильного стационара. Началом интервенции стал январь 2017 г., когда был введен строгий контроль соблюдения протоколов АБП и эмпирической АМТ. В исследование включены 200 пациентов, оперированных на толстой и прямой кишке в 2016-2017 гг. Критерием исключения был незаконченный клинический случай ввиду перевода пациентов в другие лечебные учреждения. Больные разделены на две группы по отношению к началу интервенции: контрольную группу (А) составили 97 пациентов, оперированных в 2016 г., медиана возраста составила 64 (55-72) года; в основную группу (В) вошли 103 больных, оперированных в 2017 г., медиана возраста 63 (54,5-70) года. Из анализа результатов исследования были исключены по 1 пациенту из каждой группы ввиду перевода в другой стационар. Большая часть больных в обеих группах оперированы по поводу колоректальной онкопатологии – 150 пациентов, при этом в 127 случаях операции выполнялись с использованием видео-ассистированных методик. В плановом порядке оперировано 183 пациента. Статистически значимых различий между группами А и В по возрасту, основной нозологии, срочности и виду оперативного вмешательства выявлено не было. Группы были сопоставимы по характеру и тяжести сопутствующей патологии. В таблице 1 представлены основные данные пациентов, опе-

Таблица 1. Общая характеристика больных и выполненных хирургических вмешательств

Показатели		Группа		p
		Контрольная (n=97)	Основная (n=103)	
Медиана возраста (Q1-Q3)		64 (55-72)	63 (54,5-70)	0,762
Пол, абс. (%)	Мужчины	47 (48,5)	73 (70,8)	0,001
	Женщины	50 (51,5)	30 (29,1)	
Вид оперативных вмешательств, абс., %	Открытые	40 (41,2)	33 (32)	0,189
	Лапароскопически-ассистированные	56 (57,8)	66 (64,1)	0,386
	Робот-ассистированные	1 (1,0)	4 (3,9)	0,370
Срочность выполнения оперативных вмешательств, абс., %	Экстренные	8 (8,3)	9 (8,7)	0,999
	Плановые	89 (91,7)	94 (91,3)	
Характер основной нозологии, абс. (%)	Колоректальный рак	67 (69,1)	83 (80,6)	0,727
	Кишечные стомы	13 (13,4)	12 (11,6)	0,831
	Дивертикулярная болезнь	8 (8,2)	6 (5,9)	0,585
	Эндометриоз	3 (3,1)	0 (0)	0,112
	Прочие	6 (6,2)	2 (1,9)	0,160

Таблица 2. Динамика потребления антибиотиков у больных колопроктологического профиля

Показатели	Контрольная группа (n=97)	Основная группа (n=103)	p
Продолжительность АБП, дней	5,5±2,6	1,9±2,3	<0,001
Продолжительность АМТ, дней	13,8±10,77	13,6±9,42	0,938
Общее потребление АМП, DDD	1296	873	–
Потребление АМП на 1 одного больного, DDD	16,1	12,2	–

Примечание: АБП – антибиотикопрофилактика, АМТ – антимикробная терапия, АМП – антимикробные препараты, DDD – Defined Daily Dose (установленная суточная доза).

рированных на толстой и прямой кишке, распределение больных по срочности и способу выполнения операции.

В послеоперационном периоде проводился мониторинг развития ГСО у пациентов с использованием критериев стандартного определения случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [10].

Статистика. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в случае нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального – U-критерий Манна–Уитни, для качественных признаков – критерий χ^2 или точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После организации рационального использования АМП при проведении профилактики и терапии ГСО в хирургической колопроктологии достигнуто существенное снижение использования антибиотиков. Динамика потребления АМП представлена в таблице 2.

Продолжительность АБП значимо уменьшилась, в среднем, с 5,5±2,6 до 1,9±2,3 суток, $p<0,001$, при этом, продолжительность курса АМТ не претерпела

существенных изменений. Общее потребление АМП снизилось в 1,5 раза, с 1296 DDD до 873 DDD, а среднее потребление на одного больного с 16,1 DDD до 12,2 DDD.

Сокращение продолжительности периоперационной АБП закономерно не повлияло на частоту послеоперационных ГСО (Табл. 3).

Осложнения выявлены у 22 (22,7%) больных в группе А и 22 (21,4%) больных в группе В, $p=0,337$. При анализе структуры ГСО отмечено некоторое увеличение числа поверхностных ИОХВ (7,2% – в группе А и 9,7% – в группе В, $p=0,616$) и ИОХВ области/органа (7,2% – в группе А и 9,7% – в группе В, $p=0,616$) в основной группе, что объясняется более строгим контролем за выявлением и регистрацией этих осложнений в интервенционном периоде. При сравнении общего числа и структуры ГСО значимых различий не выявлено (32,9% и 33,0% в группах А и В, $p=0,999$). В результате уменьшения потребления АМП достигнуто статистически значимое сокращение числа случаев ААД с 5 (5,1%) в группе А до 0 в группе В, $p=0,025$. Число случаев летальных исходов в обеих группах существенно не изменилось: 2 (2,1%) – в группе А и 1 (1,0%) – в группе В, $p=0,616$.

Этиологическую структуру инфекций и уровень резистентности микроорганизмов к антибиотикам определяли на основе обработки данных о 119 штам-

мах, полученных от хирургических больных колопроктологического профиля при развитии ГСО: 51 штамм был получен от больных в группе А и 68 штаммов – от больных в группе Б. Анализ этиологии возбудителей ГСО у пациентов колопроктологического профиля показал, что в преинтервенционном периоде главенствующая роль принадлежала Грамнегативной микробиоте, общая доля составила 66,7%, в интервенционном периоде ее доля несколько снизилась и составила 52,9%. Увеличение роли Грампозитивных микроорганизмов в группе В может быть связано с некоторым увеличением количества раневых инфекций в интервенционном периоде. Этиологическая структура пяти доминирующих микроорганизмов – возбудителей инфекций у хирургических больных колопроктологического профиля приведена на рисунке 1.

Доминирующим микроорганизмом в обеих группах являлась *E. coli* (29,4% и 17,6% в группах А и В, соответственно, $p=0,184$). Второе место занимал другой представитель энтеробактерий – *K. pneumoniae*, ее доля уменьшилась с 23,5% до 13,2%, $p=0,224$. В группе В увеличилась доля типичных возбудителей поверхностных ИОХВ, таких как *Stafylococcus epidermidis* с 11,8% до 16,1%, $p=0,602$, и *S. Stafylococcus aureus* с 1,7% до 7,3%, $p=0,236$, что связано с увеличением выявляемости поверхностных ИОХВ и частоты посевов из ран.

Изменение резистентности микроорганизмов группы ESKAPE представлено в таблице 5.

В основной группе отмечено статистически значимое снижение числа инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами *Enterobacteriales* с 33,3% до 11,8%, $p<0,01$, среди которых частота выявления карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* снизилась с 7,8 до 0%, $p=0,031$. Одним из основных результатов исследования стало снижение общей доли возбудителей группы ESKAPE в этиологии ГСО у больных после хирургических вмешательств на толстой и прямой кишке с 24 (47,1%) до 12 (17,7%), $p<0,001$.

В таблице 6 и на рисунке 2 показано распределение микроорганизмов, вызывающих ГСО у больных колопроктологического профиля, по степени устойчивости к антимикробным препаратам.

Рациональное использование АМП в интервенционном периоде привело к статистически значимому снижению числа инфекций, вызванных АБР штаммами с 84,3% до 50,0%, $p<0,001$. Снижение уровня устойчивости к антибиотикам произошло, преимущественно, за счет значимого уменьшения количества MDR-штаммов с 70,6% в группе А до 44,1% в группе В, $p=0,005$. Число инфекций, вызванных XDR-штаммами значимо не отличалось (13,7% и 5,9% в группах А и В, соответственно, $p=0,202$). Панрезистентных микроорганизмов в обеих группах выявлено не было.

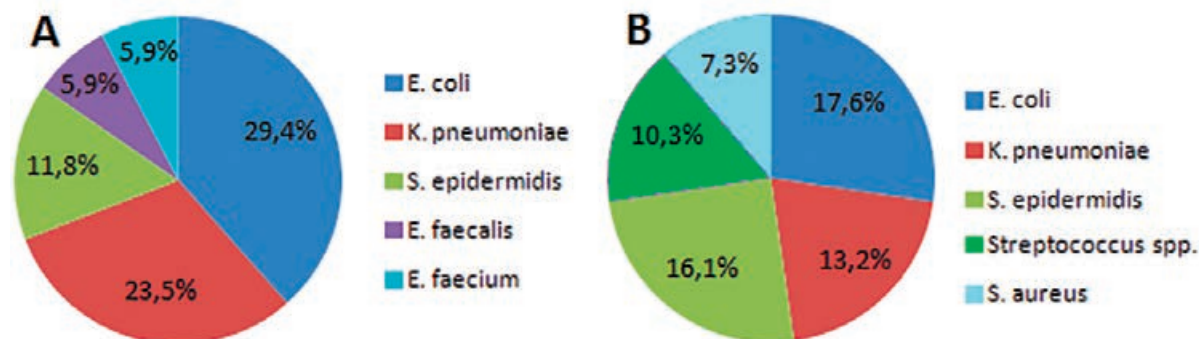


Рисунок 1. Этиологическая структура инфекций в хирургической колопроктологии

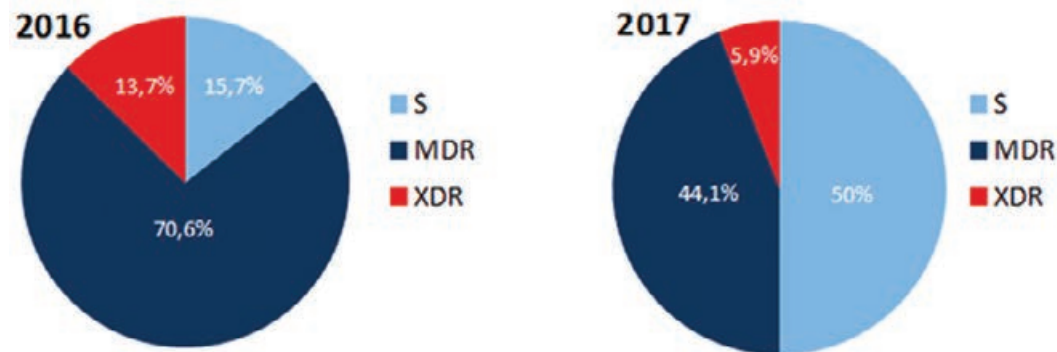


Рисунок 2. Распределение микроорганизмов возбудителей ГСО по уровню антибиотикорезистентности

Таблица 3. Характеристика послеоперационных инфекционных осложнений

Осложнения, n (%)	Контрольная группа (n=97)	Основная группа (n=103)	p
Поверхностные ИОХВ	7 (7,2)	10 (9,7)	0,616
ИОХВ области/органа	7 (7,2)	10 (9,7)	0,616
Пневмония	2 (2,1)	2 (1,9)	0,999
КАИК	3 (3,1)	4 (3,9)	0,999
КАИМП	8 (8,2)	6 (5,8)	0,585
ААД	5 (5,1)	0 (0)	0,025
Прочие	0 (0)	2 (1,9)	0,498
Итого	32 (32,9)	34 (33,0)	0,999
Число больных с осложнениями	22 (22,7)	22 (21,4)	0,865
Летальность	2 (2,1)	1 (1,0)	0,616

Примечание. ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства, КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока, КАИМП – катетер-ассоциированная инфекция мочеполовых путей, ААД – антибиотик-ассоциированная диарея.

Таблица 5. Доля возбудителей группы ESKAPE в этиологии ГСО у больных, оперированных на толстой и прямой кишке

Микроорганизмы, n (%)	Число выделенных штаммов в группе А (n=51)	Число выделенных штаммов в группе В (n=68)	p
Enterobacteriales БЛРС+	17 (33,3)	8 (11,8)	<0,01
в том числе CRK	4 (7,8)	0	0,031
НФГОб-MDR	5 (9,8)	3 (4,4)	0,286
VRE	2 (3,9)	1 (1,5)	0,576
MRSA	0	0	0,999
Итого	24 (47,1)	12 (17,7)	<0,001

Примечания. БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра, CRK – *K. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы, НФГОб-MDR – неферментирующие грамотрицательные бактерии, обладающие полирезистентностью, VRE – ванкомицинрезистентный *E. faecium*, MRSA – метициллин-резистентный *S. aureus*.

Таблица 6. Характеристика антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в хирургической колопроктологии

Микроорганизмы, n (%)	Контрольная группа, n=51	Основная группа, n=68	p
Чувствительные штаммы (S)	8 (15,7)	34 (50)	<0,001
Полирезистентные штаммы (MDR)	36 (70,6)	30 (44,1)	0,005
Экстремально резистентные штаммы (XDR)	7 (13,7)	4 (5,9)	0,202
Панрезистентные (PDR)	0	0	0,999
Всего резистентных штаммов	43 (84,3)	34 (50,0)	<0,001

Примечание. S – susceptible, чувствительные штаммы, MDR – Multidrug Resistance, полирезистентные штаммы, XDR – Extensive Drug Resistance, экстремально-резистентные штаммы, PDR – Pandrug Resistance, панрезистентные штаммы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение строгого контроля соблюдения протоколов АБП и эмпирической АМТ на уровне отдельного хирургического подразделения в рамках реализованной СКАТ в многопрофильном стационаре позволяет улучшить условия для рационального использования АМП: снизить избыточное антибактериальное давление за счет существенного сокращения потребления

АМП на уровне хирургического отделения, что, в свою очередь, закономерно приводит к снижению доли инфекций, вызванных АБР штаммами и создает благоприятные условия для повышения эффективности последующего лечения ГСО у хирургических больных колопроктологического профиля.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, Shields C et al. Risk factors for surgical site infection following colorectal resection: a multi-institutional study. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(2): 267-71. doi: 10.1007/s00384-015-2413-5.
- Ripolles-Melchor J, Ramirez-Rodriguez JM, Casans-Frances R et al. Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surg.* Published online May 8, 2019. doi:10.1001/jamasurg.2019.0995.
- Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. и соавт. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при

оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.:Издательство «Перо», 2018; 156 с.

4. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В. и соавт. Стратегия и тактика использования антимикробных средств в ЛПУ России. Российские национальные рекомендации. М.: [б. и.], 2012; 94 с.

5. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance 2016. Mode of access: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf. Date of access: May 2016.

6. Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Теплых Б.А., и соавт. Антибиотикорезистентность: пути решения проблемы в многопрофильном стационаре. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2014; т. 9, no. 3, с. 108-112.

7. Гусаров В.Г., Нестерова Е.А., Лашенкова Н.Н., и соавт.

Изменение антибиотикорезистентности нозокомиальной микрофлоры: результаты внедрения стратегии контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. *Журнал эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; т. 20, no. 5, с. 11-18.

8. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. и соавт. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. М.: Боргес, 2011; 98 с.

9. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1-12. doi: 10.1086/595011.

10. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Любимов А.В., Колосовская Е.Н. и соавт. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи: Федеральные клинические рекомендации. М.: [б. и.], 2014; 60 с.

REFERENCES

1. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonocho T, Shields C et al. Risk factors for surgical site infection following colorectal resection: a multi-institutional study. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(2): 267-71. doi: 10.1007/s00384-015-2413-5.

2. Ripolles-Melchor J, Ramirez-Rodriguez JM, Casans-Frances R et al. Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surg*. Published online May 8, 2019. doi:10.1001/jamasurg.2019.0995.

3. Yakovleva S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Prochenko D.N. SKAT program for in-patient medical care: Russian national guidelines. М.:Издательство «Перо», 2018; 156 p. (in Russ.)

4. Saveleva V.S., Gelfand B.R., Yakovleva S.V. Approach for use of antimicrobial agents in Russian hospitals. М.: [б. и.], 2012; 94 p. (in Russ.)

5. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance 2016. Mode of access: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_

[Final%20paper_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_). Date of access: May 2016.

6. Gusarov V.G., Zamyatin M.N., Teplyh B.A. et al. Antibiotic resistance: access for solving this problem in the tertial reference center. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2014; 9(3), pp. 108-112. (in Russ.)

7. Gusarov V.G., Nesterova E.A., Lashenkova N.N. et al. Changing of antibiotic resistance of nosocomial microflora: results of implementation of control strategy of antimicrobial therapy in tertial reference center. *Z epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2015; 20(5), pp. 11-18. (in Russ.)

8. Savelev B.C., Gelfand B.R. et al. Abdominal surgical infection: Russian national guidelines. red. М.: Borges, 2011; 98 p. (in Russ.)

9. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1-12. doi: 10.1086/595011.

10. Aslanov B.I., Zueva L.P., Lyubimov A.V., Kolosovskaya E.N. et al. Epidemiological control for infection, caused by medical care. Moscow, 2014; 60 p. (in Russ.)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-55>

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ РАСТУЩЕЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ»

Стойко Ю.М., Гусаров В.Г., Колозян Д.А., Левчук А.Л., Максименков А.В.

Статья посвящена актуальной проблеме – систематизации подхода к использованию антимикробных препаратов в колоректальной хирургии в условиях растущей антибиотикорезистентности. Своей целью авторы заявляют снижение доли антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных осложнений при операциях на толстой кишке путем оптимизации использования антимикробных препаратов.

Необходимо отметить создание системы контроля антибиотикотерапии (СКАТ) в клинике в части мониторинга за распространением резистентных штаммов микроорганизмов, формировании единого реестра микроорганизмов и создание протоколов антибиотикопрофилактики и антимикробной терапии. Несомненно, это ценный опыт, который позволяет бороться с распространением антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов. Насколько нам известно – это пока что единственный пример использования системы СКАТ в российском колопроктологическом стационаре, которая позволяет снизить долю антибиотикорезистентных штаммов, являющихся этиологическим агентом инфекционных осложнений в хирургии. В еще большей степени это относится к колоректальной хирургии, так как микробиота кишки является ареалом концентрации микроорганизмов, обладающих резистентностью к анти-

бактериальным препаратам, и участвующих в распространении резистентности среди микроорганизмов. Приведённые результаты исследования позволяют авторам статьи утверждать, что избранная тактика позволила снизить общее потребление антимикробных препаратов, сократив сроки антибиотикопрофилактики с 5,5 до 1,9 дней, а также редуцировать число антибиотико-резистентных штаммов в клинике, что, безусловно, можно отнести к положительным моментам.

Однако, необходимо отметить, что, с формальной точки зрения, не оправдано называть антибиотикопрофилактикой введение антибиотиков в течение 5,5 дней (первый период) и 1,9 дня (второй период). В соответствии с клиническими рекомендациями национальной ассоциации по контролю инфекций «Профилактика инфекций в области хирургического вмешательства» антибиотикопрофилактика по своей длительности не может превышать 24 часа. Следовательно, ни в первый, ни во второй периоды исследования введение антибиотиков не было профилактическим, являясь по своей сути лечебным курсом, в первом случае, и прерванным лечебным курсом – во втором. Такой режим введения антибиотиков с одной стороны не является профилактическим, а с другой – не в полной мере отвечает принципам рациональной антибактериальной терапии.

Ачкасов С.И.

Сухина М.А.

Сушков О.И.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНГИБИРУЮЩЕГО И РАЗРУШАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА БИОПЛЕНКИ, СФОРМИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

Сухина М.А.¹, Шельгин Ю.А.^{1,4}, Пиядина А.Ю.^{1,2}, Фельдман Н.Б.²,
Ананян М.А.³, Луценко С.В.², Фролов С.А.¹

¹ ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия
(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А. Шельгин)

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), г. Москва, Россия
(ректор – академик РАН, профессор П.В. Глыбочко)

³ ЗАО «Концерн «Наноиндустрия», г. Москва, Россия
(генеральный директор – д.т.н. М.А. Ананян)

⁴ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, Россия
(ректор – член-корр. РАН, Д.А. Сычев)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Получить и исследовать активность стабилизированных арабиногалактаном наночастиц серебра в отношении клинически значимых штаммов пленкообразующих микроорганизмов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Наночастицы серебра получали методом восстановления из нитрата серебра в присутствии арабиногалактана с дополнительной стабилизацией диоктилсульфосукцинатом натрия. Форму и размеры наночастиц определяли методом просвечивающей электронной микроскопии, дзета-потенциал – методом электрофоретического рассеяния света. Исследование влияния препарата наночастиц на биопленкообразование проводили на 17 клинически значимых штаммах бактерий, изолированных из гемокультуры и клинического биоматериала послеоперационных пациентов колопроктологического стационара.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Получен препарат наночастиц серебра, характеризующихся средним диаметром 11,4 нм и дзета-потенциалом – 24 мВ. Минимальная ингибирующая концентрация препарата наночастиц серебра в отношении планктонных культур бактерий составляла 120 мкг/мл; применение препарата в концентрации 100 мкг/мл снижало показатель КОЕ/мл на 7 порядков по сравнению с исходной культурой. Изучение влияния наночастиц серебра на процесс формирования биопленок показало, что в присутствии препарата процесс роста биопленок значительно снижался; при концентрации препарата 150 мкг/мл происходило полное подавление роста бактериальных пленок. Инкубация сформированных суточных биопленок с препаратом наночастиц серебра в диапазоне концентраций от 150 до 120 мкг/мл в течение 48 ч приводила к частичному или полному разрушению биополимерного матрикса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследуемый препарат наночастиц серебра обладает большим потенциалом применения в терапии инфекционных заболеваний, вызванных пленкообразующими микроорганизмами.

[Ключевые слова: биопленки, наночастицы серебра, антимикробная активность, клинические изоляты, катетер-ассоциированная инфекция, послеоперационные раны]

Для цитирования: Сухина М.А., Шельгин Ю.А., Пиядина А.Ю., Фельдман Н.Б., Ананян М.А., Луценко С.В., Фролов С.А. Исследование ингибирующего и разрушающего действия препарата наночастиц серебра на биопленки, сформированные клинически значимыми микроорганизмами. *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 56-70.

THE INHIBITORY AND DESTRUCTIVE ACTION OF THE SILVER NANOPARTICLE PREPARATION ON BIOFILMS FORMED BY CLINICALLY RELEVANT MICROORGANISMS

Sukhina M.A.¹, Shelygin Yu.A.^{1,4}, Piyadina A.Yu.^{1,2}, Feldman N.B.², Ananyan M.A.³, Lutsenko S.V.², Frolov S.A.¹

¹ State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia
(director – corresponding member of RAS, Professor Yu.A. Shelygin)

² Sechenov University, Moscow, Russia
(rector – academician of RAS, professor P.V. Glybochko)

³ Nanoindustry Concern JSC, Moscow, Russia
(general director – doctor of technology M.A. Ananyan)

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia,
Moscow, Russia
(rector – corresponding member of RAS, D.A. Sychev)

AIM: to obtain and investigate the activity of silver nanoparticles stabilized with arabinogalactan in relation to clinically relevant strains of film-forming microorganisms.

MATERIALS AND METHODS: silver nanoparticles were obtained by reduction from silver nitrate in the presence of arabinogalactan with additional stabilization with dioctyl sodium sulfosuccinate. The shape and size of the nanoparticles were determined by the method of transmission electron microscopy, the zeta potential by the method of electrophoretic light scattering. The study of the effect of the nanoparticles on biofilm formation was carried out on 17 clinically relevant strains of bacteria isolated from blood culture and the clinical biomaterial of postoperative patients.

RESULTS: the silver nanoparticles with an average diameter of 11.4 nm and a zeta potential of –24 mV were obtained. The minimum inhibitory concentration of the nanoparticles in relation to planktonic form of bacteria was 120 µg/ml; the use of the drug at a concentration of 100 µg/ml reduced the amount of CFU by 7 orders of magnitude compared with the initial culture. The study of the effect of silver nanoparticles on the formation of biofilms showed that, in the presence of the drug, the growth of biofilms was significantly reduced; at a drug concentration of 150 µg/ml, the growth of bacterial films was completely suppressed. Incubation of the formed daily biofilms with the silver nanoparticles in the concentration range from 150 to 120 µg/ml for 48 h resulted in the partial or complete destruction of the biopolymer matrix.

CONCLUSION: the studied preparation of silver nanoparticles has a great potential for use in the treatment of infectious diseases caused by biofilm forming microorganisms.

[Key words: biofilms, silver nanoparticles, antimicrobial activity, clinical isolates, catheter-associated infection, postoperative wounds]

*For citation: Sukhina M.A., Shelygin Yu.A., Piyadina A.Yu., Feldman N.B., Ananyan M.A., Lutsenko S.V., Frolov S.A. The inhibitory and destructive action of the silver nanoparticle preparation on biofilms formed by clinically relevant microorganisms. *Koloproktologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 56-70.*

*Адрес для переписки: Сухина М.А., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салая Адиля, д. 2, Москва, 123423;
e-mail: antonyz@rambler.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Одной из серьезных проблем современной медицины является множественная лекарственная устойчивость патогенов, значительно снижающая эффективность антимикробной антибиотикотерапии [10,24]. Полирезистентность представляет собой комплексный механизм, конкретная реализация которого зависит от особенностей организма, штамма возбудителя инфекционного заболевания, применяемого антибиотика и других факторов [2]. Поиск новых препаратов, в том числе средствами нанотехнологий, позволяющих снизить риск развития или преодолеть множественную лекарственную устойчивость, а следовательно, значительно повысить эффективность терапии опасных инфекционных заболеваний, представляется чрезвычайно важной задачей [6]. Многие гнойно-воспалительные заболевания и послеоперационные осложнения связаны с антибиотикорезистентными пленкообразующими микроорганизмами, значительно более резистентными по сравнению с планктонными формами [4]. Формирование биопленок патогенными микроорганизмами способствует инфекционным поражениям как органов человека, так и искусственных имплантатов. Биопленки представляют собой структуры, образуемые микробными сообществами на поверхности раздела фаз, например, жидкой и твердой, жидкой и газообразной и т.д. [13,20]. Важно отметить, что биопленки

могут формироваться как бактериями одного вида, так и представлять собой сообщества, включающие несколько видов бактерий и других микроорганизмов. Само микробное сообщество состоит из клеток, заключенных в синтезированный ими внеклеточный полимерный матрикс (экзополимерный матрикс). Биопленки играют важнейшую роль в процессе перехода инфекционного заболевания из острой фазы в хроническую, являясь причиной значительных затруднений на пути проведения эффективной терапии большого числа патологий. В связи с этим, поиск средств, препятствующих образованию биопленок и поражающих бактерии внутри них, является важной задачей современной антимикробной терапии [23]. В качестве перспективного средства терапии инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваний, как альтернативы антибиотикам, в настоящее время активно изучаются свойства наночастиц металлического серебра, проявляющие широкий спектр антимикробной активности при отсутствии резистентности к ним [7,21]. Токсическое действие на бактериальные клетки в существенной мере определяется размером, формой, концентрацией, природой стабилизатора наночастиц, а также их способностью генерировать активные формы кислорода [9,15]. Наночастицы серебра способны сорбироваться на поверхности бактериальной клетки, оказывать повреждающее действие на плазматическую мембрану и вызывать гибель

клетки. Наночастицы серебра могут также проникать внутрь бактериальных клеток и оказывать повреждающее действие на внутриклеточные структуры, рибосомальные субчастицы, нуклеиновые кислоты и белки [7,16,26].

В ряду механизмов токсического действия наночастиц серебра на бактерии важнейшим их свойством является способность разрушать экзополимерный матрикс биопленки [11,25]. Это свойство приобретает дополнительную значимость, исходя из факта отсутствия резистентности к наносеребру у биопленок, продуцируемых мультирезистентными бактериями [19,22].

Характер и эффективность токсического действия наночастиц серебра в отношении пленкообразующих микроорганизмов во многом определяется природой стабилизирующих биополимеров. В настоящее время продемонстрирована цитотоксическая активность наночастиц серебра, стабилизированных цитратом [12], циклодекстрином [14], поливинилпирролидоном [5] и крахмалом [17] в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella flexneri*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и др. Одним из перспективных биополимеров, которые могут применяться для восстановления металлических наночастиц из солей серебра и их стабилизации, является природный водорастворимый, нетоксичный, легко доступный арабиногалактан из лиственницы сибирской (*Larix sibirica* L.) и портулака огородного (*Portulaca oleracea*) [3, 18]. Стерическая стабилизация поверхности наночастиц арабиногалактаном может позволить значительно повысить их стабильность и при сохранении высокой антимикробной активности снизить токсические эффекты на организм человека.

Таким образом, проблема борьбы с резистентными пленкообразующими бактериями диктует необходимость разработки действенных препаратов, способных разрушать экзополимерный матрикс биопленки и эффективно поражать бактериальные клетки. Разработка подходов к получению и изучению антимикробной активности наночастиц серебра в отношении пленкообразующих клинических штаммов микроорганизмов является актуальной задачей.

В данной работе нами были получены и охарактеризованы стабилизированные арабиногалактаном наночастицы серебра. Изучена их активность в отношении клинически значимых штаммов пленкообразующих микроорганизмов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение и характеристика наночастиц серебра

Для синтеза наночастиц серебра использовали нитрат серебра, гидроксид аммония (27%), диоктилсульфо-

сукцинат натрия (Aerosol-OT, или бис (2-этилгексил) сульфосукцинат, натриевая соль) (Labtex, Russia), арабиногалактан (Fluka).

Синтез наночастиц металлического серебра проводили методом восстановления из нитрата серебра в щелочной среде в присутствии арабиногалактана. К 0,2% раствору арабиногалактана, нагретому до 90°C, при интенсивном перемешивании добавляли раствор нитрата серебра. Реакцию восстановления серебра проводили в течение 40 мин. при той же температуре и pH≥10,0, с последующим добавлением диоктилсульфосукцината натрия и постепенным охлаждением раствора до комнатной температуры.

Определение электрокинетического потенциала наночастиц серебра проводили методом электрофоретического рассеяния света на анализаторе Photocor compact Z (Россия).

Исследования методами просвечивающей электронной микроскопии проводили с помощью микроскопа LEO 912 AB (Carl Zeiss, Германия). Исследования проведены при ускоряющем напряжении 100 кВ. Для приготовления образцов каплю золя наносили на медные сетки диаметром 3,05 мм, покрытые тонкой полимерной пленкой-подложкой, и высушивали при комнатной температуре.

Распределение наночастиц серебра по размерам определяли путем обработки полученных микрофотографий при помощи программы анализа оптических изображений UTHSCSA Image Tool 3.00.

Штаммы микроорганизмов

Для исследования были выбраны клинически значимые штаммы микроорганизмов, которые наиболее часто встречались в качестве возбудителей нозокомиальных и хронических инфекций; также эти бактерии характеризовались резистентностью к бета-лактамам антибиотикам (Табл. 1). Исследуемые бактерии были изолированы из гемокультуры и различного клинического биоматериала пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу колопроктологических заболеваний. Было изучено 17 штаммов, относящихся к разным видам для выявления возможных различий взаимодействия с препаратом.

Изучение воздействия наночастиц серебра на клинические изоляты

1) Воздействие препарата наночастиц серебра на планктонную форму клеток микроорганизмов.

Для определения чувствительности к наночастицам серебра проводили измерение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) в 96-луночных полистироловых планшетах, используя метод последовательных двукратных разведений. Бактериальную суспензию готовили в физиологическом растворе; плотность суспензии соответствовала 1 McF

Таблица 1. Штаммы микроорганизмов, используемых в работе

Название микроорганизма	Номер штамма	Место выделения
<i>Acinetobacter baumannii</i>	152	мокрота
<i>Acinetobacter baumannii</i>	480	кровь
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	679	отделяемое из брюшной полости
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	756	отделяемое раны
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	775	отделяемое раны
<i>Escherichia coli</i>	5	кал
<i>Escherichia coli</i>	32	отделяемое из брюшной полости
<i>Escherichia coli</i>	40	отделяемое из брюшной полости
<i>Escherichia coli</i>	84	отделяемое из брюшной полости
<i>Escherichia coli</i>	317	кровь
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	кал
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	отделяемое из плевральной полости
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50	отделяемое свищевого хода
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	107	отделяемое из брюшной полости
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	458	кровь
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1000	кровь
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	отделяемое из брюшной полости

($3,3 \times 10^8$ КОЕ/мл). Разведения препарата наночастиц серебра осуществляли в сердечно-мозговом экстракте в диапазоне концентраций от 150 до 1,6 мкг/мл. Инкубировали бактериальные суспензии с препаратом в различных концентрациях в течение 48 ч при 37°C. Количественную оценку ингибирования роста микроорганизмов проводили с помощью метода серийных разведений с последующим высевом на плотную питательную среду (триптон-соевый агар) и подсчетом КОЕ/мл после инкубации при 37°C 24 ч.

2) Ингибирование формирования бактериальных биопленок препаратом наночастиц серебра.

По описанной выше методике готовили бактериальные суспензии из суточных культур плотностью

1,0 МсФ с добавлением препарата наночастиц серебра в различных концентрациях. По 1 мл суспензии наносили на покровные стекла, выдерживали 4 ч для закрепления клеток, после чего добавляли 5 мл среды для биофильмогенеза (пептон-дрожжевой экстракт) и инкубировали стекла в термостате 48 ч при 37°C.

3) Разрушение суточных биопленок препаратом наночастиц серебра.

По 1 мл бактериальной суспензии 1,0 МсФ наносили на покровные стекла, выдерживали 4 ч для закрепления клеток, после чего добавляли 5 мл среды для биофильмогенеза и инкубировали 24 ч при 37°C. На стекла со сформировавшимися биопленками наносили по 1 мл исследуемого препарата в различных концентрациях и инкубировали еще 48 ч.

Биопленки окрашивали альциановым синим и проводили микроскопию в световом микроскопе с разрешением $\times 1000$. Степень формирования биопленки оценивали по разработанной условной 4-х балльной шкале, основанной на характере роста и степени покрытия стекла бактериальной пленкой [1]. В качестве контроля использовали биопленочные культуры, которые получали в идентичных условиях, но без добавления наночастиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Золь серебра был получен восстановлением нитрата серебра с помощью арабиногалактана, который одновременно выступал как в роли восстановителя, так и стабилизатора наночастиц. Для повышения устойчивости золя серебра к полученному препа-

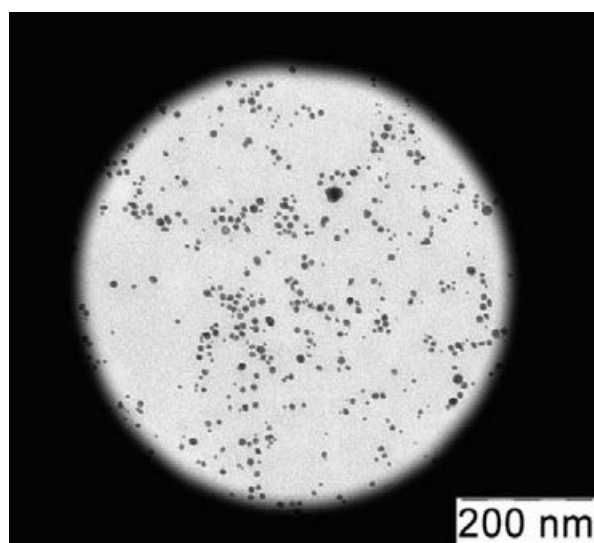


Рисунок 1. Изображение наночастиц серебра, полученное методом просвечивающей электронной микроскопии

Таблица 2. Значения показателя КОЕ/мл при различных концентрациях препарата наночастиц серебра (приведены конечные концентрации препарата наночастиц в полученном растворе)

Штамм	Показатель КОЕ/мл			
	Контроль	Препарат наночастиц		
		120 мкг/мл	100 мкг/мл	75 мкг/мл
<i>A.baumannii</i> 152	$5,60 \times 10^9$	0	30	$8,64 \times 10^7$
<i>A.baumannii</i> 480	$6,03 \times 10^9$	0	37	$4,78 \times 10^7$
<i>A.lwoffii</i> 679	$4,21 \times 10^9$	0	19	$7,84 \times 10^7$
<i>A.lwoffii</i> 756	$5,39 \times 10^9$	0	10	$6,02 \times 10^7$
<i>A.lwoffii</i> 775	$4,45 \times 10^9$	0	19	$6,75 \times 10^7$
<i>E.coli</i> 5	$2,52 \times 10^9$	0	12	$9,24 \times 10^7$
<i>E.coli</i> 32	$3,42 \times 10^9$	0	10	$8,73 \times 10^7$
<i>E.coli</i> 40	$4,11 \times 10^9$	0	31	$1,34 \times 10^8$
<i>E.coli</i> 84	$1,34 \times 10^9$	0	27	$7,83 \times 10^7$
<i>E.coli</i> 317	$2,63 \times 10^9$	0	9	$2,42 \times 10^8$
<i>K.pneumoniae</i> 5	$3,70 \times 10^9$	0	56	$3,85 \times 10^8$
<i>K.pneumoniae</i> 29	$2,69 \times 10^9$	0	24	$7,96 \times 10^8$
<i>K.pneumoniae</i> 50	$3,35 \times 10^9$	0	36	$8,49 \times 10^8$
<i>K.pneumoniae</i> 107	$3,57 \times 10^9$	0	61	$4,73 \times 10^8$
<i>K.pneumoniae</i> 458	$4,16 \times 10^9$	0	48	$6,45 \times 10^8$
<i>P.aeruginosa</i> 1000	$2,80 \times 10^9$	0	29	$7,04 \times 10^7$
<i>P.aeruginosa</i> 15	$1,13 \times 10^9$	0	35	$1,28 \times 10^8$

рату добавляли диоктилсульфосукцинат натрия. По данным просвечивающей электронной микроскопии полученный препарат содержал наночастицы серебра сферической формы (Рис. 1). Средний диаметр наночастиц составлял 11,4 нм (Рис. 2); дзета-потенциал –24 мВ.

На первом этапе была изучена эффективность действия препарата наночастиц на планктонные культуры микроорганизмов. В присутствии препарата в концентрации 75 мкг/мл показатель КОЕ/мл в случае всех исследуемых штаммов оказался на 1-2 порядка ниже по сравнению с контролем; при более низких концентрациях препарата планктонный рост оставался неизменным. При увеличении концентрации нано-

частиц до 100 мкг/мл было зафиксировано резкое снижение показателя КОЕ/мл на 7 порядков (Табл. 2), что свидетельствует о высокой бактерицидной способности наночастиц серебра. При концентрации 120 мкг/мл планктонного роста микроорганизмов не наблюдалось.

Полученные результаты свидетельствуют, что минимальная ингибирующая концентрация (МИК) препарата наночастиц составляет 120 мкг/мл. Следует отметить, что разные представители одного рода микроорганизмов при взаимодействии с препаратом демонстрируют сходные реакции (Табл. 2).

Далее мы исследовали влияние препарата наночастиц серебра на процесс формирования биопленок. Исследуемые штаммы бактерий в контрольных образцах, без воздействия ингибирующих факторов, за 48 ч формировали биопленки 3-4 степени согласно нашей оценочной шкале (Рис. 3). В присутствии наночастиц серебра процесс роста биопленок значительно снижался и в концентрациях от 120 мкг/мл и выше и оценивался ниже первой степени (Табл. 3). При добавлении препарата наночастиц в концентрации 150 мкг/мл происходило полное подавление роста бактериальных пленок (Рис. 3).

Антибактериальные агенты, эффективные при ингибировании еще не сформированной биопленки, зачастую могут оказаться неэффективными в отношении микроорганизмов, уже заключенных в пленочный матрикс. В нашем исследовании инкубация сформированных суточных биопленок с препаратом наночастиц серебра в диапазоне концентраций от 150

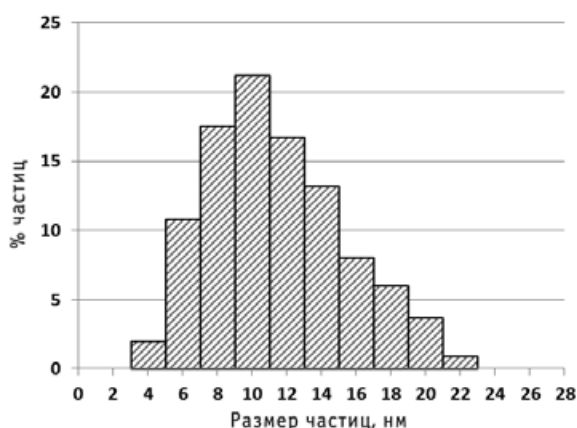


Рисунок 2. Гистограмма распределения стабилизированных наночастиц серебра по размерам

Таблица 3. Ингибирование биопленкообразования клинических изолятов микроорганизмов препаратом наночастиц серебра

Штамм	Степень формирования биопленки			
	Контроль	Наночастицы серебра		
		150 мкг/мл	120 мкг/мл	75 мкг/мл
<i>A. baumannii</i> 152	4	~0	<1	2
<i>A. baumannii</i> 480	3	~0	<1	2
<i>A. lwoffii</i> 679	3	~0	<1	2
<i>A. lwoffii</i> 756	3	~0	<1	2
<i>A. lwoffii</i> 775	3	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 5	3	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 32	3	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 40	3	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 84	3	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 317	3	~0	<1	2
<i>K. pneumoniae</i> 5	4	~0	<1	3
<i>K. pneumoniae</i> 29	3	~0	<1	2
<i>K. pneumoniae</i> 50	3	~0	<1	2
<i>K. pneumoniae</i> 107	4	~0	<1	3
<i>K. pneumoniae</i> 458	4	~0	<1	3
<i>P. aeruginosa</i> 1000	2	~0	<1	2
<i>P. aeruginosa</i> 15	3	~0	<1	2

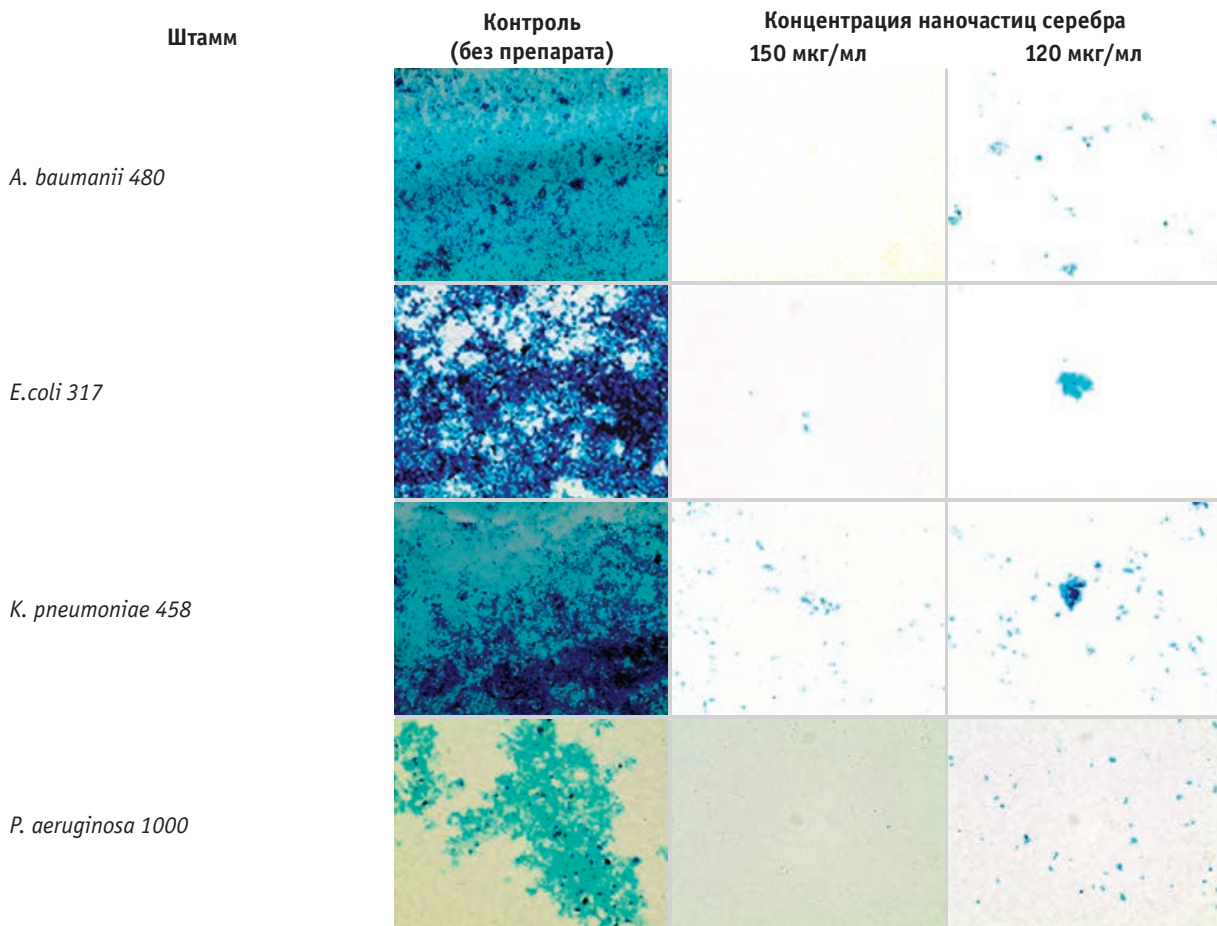
**Рисунок 3.** Ингибирование процесса образования биопленок некоторых штаммов микроорганизмов через 48 ч инкубации с препаратами наночастиц

Таблица 4. Разрушение суточных биопленок клинических изолятов микроорганизмов препаратом наночастиц серебра

Штамм	Степень формирования биопленки			
	Контроль	Наночастицы серебра		
		150 мкг/мл	120 мкг/мл	75 мкг/мл
<i>A. baumannii</i> 152	4	~0	<1	3
<i>A. baumannii</i> 480	4	~0	<1	2
<i>A. lwoffii</i> 679	4	~0	<1	3
<i>A. lwoffii</i> 756	4	~0	<1	3
<i>A. lwoffii</i> 775	4	~0	<1	3
<i>E. coli</i> 5	4	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 32	4	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 40	4	~0	<1	4
<i>E. coli</i> 84	4	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 317	4	~0	<1	2
<i>K. pneumoniae</i> 5	4	~0	<1	3
<i>K. pneumoniae</i> 29	3	~0	<1	2
<i>K. pneumoniae</i> 50	3	~0	<1	2
<i>K. pneumoniae</i> 107	4	~0	<1	3
<i>K. pneumoniae</i> 458	4	~0	<1	3
<i>P. aeruginosa</i> 1000	3	~0	<1	2
<i>P. aeruginosa</i> 15	4	~0	<1	3

до 120 мкг/мл в течение 48 ч приводила к частичному или полному разрушению биополимерного матрикса (Табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что препарат стабилизированных биополимером арабиногалактаном наночастиц серебра проявляет антибактериальную активность в отношении планктонных культур всех исследованных штаммов, подавляет

процесс пленкообразования, а также вызывает разрушение сформированных биопленок в одном и том же диапазоне концентраций. Таким образом, исследуемый препарат обладает большим потенциалом применения в терапии инфекционных заболеваний, вызванных пленкообразующими микроорганизмами, поскольку будет оказывать на них комплексное воздействие.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухина М.А., Калашникова И.А., Кашников В.Н. и соавт. Влияние антибактериальных веществ на рост биопленки клинических изолятов. *Колопроктология*. 2018; № 2(64), с. 78-84.
2. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8(4): 260-271.
3. Anuradha K, Bangal P, Madhavendra SS. Macromolecular arabinogalactan polysaccharide mediated synthesis of silver nanoparticles, characterization and evaluation. *Macromolecular Res.* 2016; 24(2): 152-162.
4. Bowler PG, Welsby S, Towers V. et al. Multidrug-resistant organisms, wounds and topical antimicrobial protection. *Int. Wound J.* 2012;9(4):387-396.
5. Bryaskova R, Pencheva D, Nikolov S. et al. Synthesis and comparative study on the antimicrobial activity of hybrid materials based on silver nanoparticles (AgNps) stabilized by polyvinylpyrrolidone (PVP). *J. Chem. Biol.* 2011;4(4):185-191.
6. Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front. Microbiol.* 2014; 5: 551.
7. Chaloupka K, Malam Y, Seifalian AM. Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications. *Trends Biotechnol.* 2010;28(11):580-588.
8. Chernousova S, Epple M. Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013;52: 1636-1653.
9. Choi O, Hu Z. Environ. Size dependent and reactive oxygen species related nanosilver toxicity to nitrifying bacteria. *Sci. Technol.* 2008; 42(12):4583-4588.
10. Dantes R, Mu Y, Belflower R. et al. Emerging Infections Program-Active Bacterial Core Surveillance MRSA Surveillance Investigators. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173(21): 1970-1978.
11. Gurunathan S, Han JW, Kwon DN et al. Enhanced antibacterial and anti-biofilm activities of silver nanoparticles against Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Nanoscale Res. Lett.* 2014;9(1):373.
12. Habash MB, Park AJ, Vis EC et al. Synergy of silver nanoparticles and aztreonam against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(10): 5818-5830.
13. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms:

from the natural environment to infectious diseases. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004; 2(2):95-108.

14. Jaiswal S, Bhattacharya K, McHale P et al. Dual effects of b-cyclodextrin-stabilised silver nanoparticles: enhanced biofilm inhibition and reduced cytotoxicity. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2015;26(1): 52.

15. Lazar V. Quorum sensing in biofilms – how to destroy the bacterial citadels or their cohesion/power? *Anaerobe.* 2011;17(6):280-285.

16. Li WR, Xie XB, Shi QS et al. Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles on *Escherichia coli*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2010; 85:1115-1122.

17. Mohanty S, Mishra S, Jena P et al. An investigation on the antibacterial, cytotoxic, and antibiofilm efficacy of starch-stabilized silver nanoparticles. *Nanomedicine.* 2012;8: 916-924.

18. Neverova NA, Levchuk AA, Ostroukhova LA et al. Distribution of extractive substances in wood of the Siberian larch (*Larix sibirica* Ledeb.). *Russ. J. Bioorganic Chem.* 2013;39 (7): 712-719.

19. Palanisamy NK, Ferina N, Amirulhusni AN et al. Antibiofilm properties of chemically synthesized silver nanoparticles found against *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Nanobiotechnol.* 2014; 12: 2.

20. Periasamy S, Joo HS, Duong AC et al. How *Staphylococcus aureus* biofilms develop their characteristic structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(4): 1281-1286.

21. Rai MK, Deshmukh SD, Ingle AP et al. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. *J. Appl. Microbiol.* 2012;112(5): 841-852.

22. Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol. Rev.* 2003; 27(2-3): 341-353.

23. Taraszkiewicz A, Fila G, Grinholc M et al. Innovative strategies to overcome biofilm resistance. *Biomed. Res. Int.* 2013; p. 150653.

24. Walker B, Barrett S, Polasky S et al. Environment. Looming global-scale failures and missing institutions. *Science.* 2009; 325(5946): 1345-1346.

25. Wu D, Fan W, Kishen A et al. Evaluation of the antibacterial efficacy of silver nanoparticles against *Enterococcus faecalis* biofilm. *J. Endod.* 2014; 40(2):285-290.

26. Zhang XF, Liu ZG, Shen W et al. Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(9): pii: E1534.

REFERENCES

1. Sukhina M.A., Kalashnikova I.A., Kashnikov V.N. et al. Effect of antimicrobial agents on the biofilm growth of clinical isolates. *Koloproktologia.* 2018; no. 2 (64), pp. 78-84. (in Rus.)

2. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8(4): 260-271.

3. Anuradha K, Bangal P, Madhavendra SS. Macromolecular arabinogalactan polysaccharide mediated synthesis of silver nanoparticles, characterization and evaluation. *Macromolecular Res.* 2016; 24(2): 152-162.

4. Bowler PG, Welsby S, Towers V. et al. Multidrug-resistant organisms, wounds and topical antimicrobial protection. *Int. Wound J.* 2012;9(4):387-396.

5. Bryaskova R, Pencheva D, Nikolov S. et al. Synthesis and comparative study on the antimicrobial activity of hybrid materials based on silver nanoparticles (AgNps) stabilized by polyvinylpyrrolidone (PVP). *J. Chem. Biol.* 2011;4(4):185-191.

6. Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front. Microbiol.* 2014; 5: 551.

7. Chaloupka K, Malam Y, Seifalian AM. Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications. *Trends Biotechnol.* 2010;28(11):580-588.

8. Chernousova S, Eppele M. Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013;52: 1636-1653.

9. Choi O, Hu Z. Environ. Size dependent and reactive oxygen species related nanosilver toxicity to nitrifying bacteria. *Sci. Technol.* 2008; 42(12):4583-4588.

10. Dantes R, Mu Y, Belflower R. et al. Emerging Infections Program–Active Bacterial Core Surveillance MRSA Surveillance Investigators. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173(21): 1970-1978.

11. Gurunathan S, Han JW, Kwon DN et al. Enhanced antibacterial and anti-biofilm activities of silver nanoparticles against Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Nanoscale Res. Lett.* 2014;9(1):373.

12. Habash MB, Park AJ, Vis EC et al. Synergy of silver nanoparticles and aztreonam against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(10): 5818-5830.

13. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms:

from the natural environment to infectious diseases. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004; 2(2):95-108.

14. Jaiswal S, Bhattacharya K, McHale P et al. Dual effects of b-cyclodextrin-stabilised silver nanoparticles: enhanced biofilm inhibition and reduced cytotoxicity. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2015;26(1): 52.

15. Lazar V. Quorum sensing in biofilms – how to destroy the bacterial citadels or their cohesion/power? *Anaerobe.* 2011;17(6):280-285.

16. Li WR, Xie XB, Shi QS et al. Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles on *Escherichia coli*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2010; 85:1115-1122.

17. Mohanty S, Mishra S, Jena P et al. An investigation on the antibacterial, cytotoxic, and antibiofilm efficacy of starch-stabilized silver nanoparticles. *Nanomedicine.* 2012;8: 916-924.

18. Neverova NA, Levchuk AA, Ostroukhova LA et al. Distribution of extractive substances in wood of the Siberian larch (*Larix sibirica* Ledeb.). *Russ. J. Bioorganic Chem.* 2013;39 (7): 712-719.

19. Palanisamy NK, Ferina N, Amirulhusni AN et al. Antibiofilm properties of chemically synthesized silver nanoparticles found against *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Nanobiotechnol.* 2014; 12: 2.

20. Periasamy S, Joo HS, Duong AC et al. How *Staphylococcus aureus* biofilms develop their characteristic structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(4): 1281-1286.

21. Rai MK, Deshmukh SD, Ingle AP et al. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. *J. Appl. Microbiol.* 2012;112(5): 841-852.

22. Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol. Rev.* 2003; 27(2-3): 341-353.

23. Taraszkiewicz A, Fila G, Grinholc M et al. Innovative strategies to overcome biofilm resistance. *Biomed. Res. Int.* 2013; p. 150653.

24. Walker B, Barrett S, Polasky S et al. Environment. Looming global-scale failures and missing institutions. *Science.* 2009; 325(5946): 1345-1346.

25. Wu D, Fan W, Kishen A et al. Evaluation of the antibacterial efficacy of silver nanoparticles against *Enterococcus faecalis* biofilm. *J. Endod.* 2014; 40(2):285-290.

26. Zhang XF, Liu ZG, Shen W et al. Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(9): pii: E1534.

THE INHIBITORY AND DESTRUCTIVE ACTION OF THE SILVER NANOPARTICLE PREPARATION ON BIOFILMS FORMED BY CLINICALLY RELEVANT MICROORGANISMS

Sukhina M.A.¹, Shelygin Yu.A.^{1,4}, Piyadina A.Yu.^{1,2}, Feldman N.B.², Ananyan M.A.³, Lutsenko S.V.², Frolov S.A.¹

¹ State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

(director – corresponding member of RAS, Professor Yu.A. Shelygin)

² Sechenov University, Moscow, Russia

(rector – academician of RAS, professor P.V. Glybochko)

³ «Nanoindustry Concern JSC», Moscow, Russia

(general director – doctor of technology M.A. Ananyan)

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

(rector – corresponding member of RAS, D.A. Sychev)

AIM: to obtain and investigate the activity of silver nanoparticles stabilized with arabinogalactan in relation to clinically relevant strains of film-forming microorganisms.

MATERIALS AND METHODS: silver nanoparticles were obtained by reduction from silver nitrate in the presence of arabinogalactan with additional stabilization with dioctyl sodium sulfosuccinate. The shape and size of the nanoparticles were determined by the method of transmission electron microscopy, the zeta potential by the method of electrophoretic light scattering. The study of the effect of the nanoparticles on biofilm formation was carried out on 17 clinically relevant strains of bacteria isolated from blood culture and the clinical biomaterial of postoperative patients.

RESULTS: the silver nanoparticles with an average diameter of 11.4 nm and a zeta potential of –24 mV were obtained. The minimum inhibitory concentration of the nanoparticles in relation to planktonic form of bacteria was 120 mg/ml; the use of the drug at a concentration of 100 mg/ml reduced the amount of CFU by 7 orders of magnitude compared with the initial culture. The study of the effect of silver nanoparticles on the formation of biofilms showed that, in the presence of the drug, the growth of biofilms was significantly reduced; at a drug concentration of 150 mg/ml, the growth of bacterial films was completely suppressed. Incubation of the formed daily biofilms with the silver nanoparticles in the concentration range from 150 to 120 mg/ml for 48 h resulted in the partial or complete destruction of the biopolymer matrix.

CONCLUSION: the studied preparation of silver nanoparticles has a great potential for use in the treatment of infectious diseases caused by biofilm forming microorganisms.

[Keywords: biofilms, silver nanoparticles, antimicrobial activity, clinical isolates, catheter-associated infection, postoperative wounds]

For citation: Sukhina M.A., Shelygin Yu.A., Piyadina A.Yu., Feldman N.B., Ananyan M.A., Lutsenko S.V., Frolov S.A. The inhibitory and destructive action of the silver nanoparticle preparation on biofilms formed by clinically relevant microorganisms. *Koloproktologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 56-70.

Address for correspondence: Sukhina, M.A., State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423; e-mail: antonyz@rambler.ru

INTRODUCTION

One of the serious problems of modern medicine is the multiple drug resistance of pathogens significantly reducing the effectiveness of antibiotic therapy [10,24]. Polyresistance is a complex mechanism, the specific implementation of which depends on the

characteristics of the organism, the strain of infectious disease, the antibiotic used and other factors [2]. The search for new drugs, including nanotechnologies that reduce the risk of development or overcome multiple drug resistance, and, consequently, significantly increase the effectiveness of treatment of dangerous infectious diseases, is an extremely important task [6].

Many purulent inflammatory diseases and postoperative complications are associated with antibiotic-resistant film-forming microorganisms, which are much more resistant than plankton forms [4]. The formation of biofilms by pathogenic microorganisms contributes to infectious lesions of both human organs and artificial implants. Biofilms are structures formed by microbial communities on the interface of phases, for example, liquid and solid, liquid and gaseous, etc. [13,20]. It is important to note that biofilms can be formed by bacteria of one species as well as represent a community, including several species of bacteria and other microorganisms. The microbial community itself consists of cells enclosed in an extracellular polymer matrix (exopolymer matrix) synthesized by them. Biofilms play an important role in the process of transition of infectious disease from acute to chronic phase, being the cause of significant difficulties in the effective treatment of a large number of pathologies. In this regard, the search for means preventing the formation of biofilms and affecting bacteria inside them is an important task of modern antimicrobial therapy [23].

As a promising means of treatment of infectious and purulent-inflammatory diseases as an alternative to antibiotics, the properties of silver metal nanoparticles that exhibit a wide range of antimicrobial activity in the absence of resistance to them are being actively studied [7,21].

The toxic effect on bacterial cells is significantly determined by the size, shape, concentration, nature of the stabilizer of nanoparticles, as well as their ability to generate reactive oxygen species [9,15]. Silver nanoparticles are able to sorb on the surface of the bacterial cell, have a damaging effect on the plasma membrane and cause cell death.

Silver nanoparticles can also penetrate into bacterial cells and have a damaging effect on intracellular structures, ribosomal subparticles, nucleic acids and proteins [7,16,26].

Among the mechanisms of the toxic effect of silver nanoparticles on bacteria, their most important property is the ability to destroy the exopolymer matrix of biofilm [11,25]. This property acquires additional significance on the basis of the fact of the absence of nanosilver resistance in biofilms produced by multiresistant bacteria [19,22].

The nature and effectiveness of the toxic action of silver nanoparticles against film-forming microorganisms is largely determined by the nature of stabilizing biopolymers. The cytotoxic activity of silver nanoparticles stabilized with citrate [12], cyclodextrin [14], polyvinylpyrrolidone [5] and starch [17] against *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella flexneri*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus*

subtilis, *Escherichia coli*, etc. has been demonstrated.

One of the promising biopolymers that can be used for the recovery of metal nanoparticles from silver salts and their stabilization is natural water-soluble, non-toxic, easily accessible arabinogalactan from Siberian larch (*Larix sibirica* L.) and garden purslane (*Portulaca oleracea*) [3,18]. Steric stabilization of the surface of nanoparticles with arabinogalactan can significantly increase their stability and, while maintaining high antimicrobial activity, reduce toxic effects on the human body.

Thus, the problem of combating resistant film-forming bacteria dictates the need to develop effective drugs that can destroy the exopolymer matrix of biofilms and effectively affect bacterial cells. Development of approaches to the production and study of antimicrobial activity of silver nanoparticles against film-forming clinical strains of microorganisms is an urgent task.

In this work, we have obtained and characterized arabinogalactan stabilized silver nanoparticles. Their activity against clinically significant strains of film-forming microorganisms was studied.

MATERIALS AND METHODS

Preparation and characteristics of silver nanoparticles

For the synthesis of silver nanoparticles silver nitrate, ammonium hydroxide (27%), sodium dioctyl sulfosuccinate (Aerosol-OT, or bis (2-ethylhexyl) sulfosuccinate, sodium salt) (Labtex, Russia), arabinogalactan (Fluka) were used.

Synthesis of silver metal nanoparticles was performed by reduction of silver nitrate in alkaline medium in the presence of arabinogalactan. A solution of silver nitrate was added to 0.2% arabinogalactan solution heated to 90°C with intensive stirring. The silver reduction reaction was carried out for 40 minutes at the same temperature and pH \geq 10.0, followed by the addition of sodium dioctyl sulfosuccinate and gradual cooling of the solution to room temperature.

Electro kinetic potential of silver nanoparticles was determined by electrophoretic light scattering on the analyzer Photocor compact Z (Russia).

Studies using transmission electron microscopy were performed using a microscope LEO 912 AB (Carl Zeiss, Germany). Studies were carried out at an accelerating voltage of 100 kV. To prepare the samples, a drop of sol was applied to copper meshes with a diameter of 3.05 mm, covered with a thin polymer film-substrate, and dried at room temperature.

The distribution of silver nanoparticles size was determined by processing the obtained micro-

Table 1. Strains of microorganisms used in the work

The name of the microorganism	The number of the strain	Location of extraction
<i>Acinetobacter baumannii</i>	152	mucus
<i>Acinetobacter baumannii</i>	480	blood
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	679	drainage from the abdomen
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	756	drainage from the wound
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	775	drainage from the wound
<i>Escherichia coli</i>	5	faeces
<i>Escherichia coli</i>	32	drainage from the abdomen
<i>Escherichia coli</i>	40	drainage from the abdomen
<i>Escherichia coli</i>	84	drainage from the abdomen
<i>Escherichia coli</i>	317	blood
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	faeces
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	drainage from the pleural cavity
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50	drainage of fistula
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	107	drainage from the abdomen
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	458	blood
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1000	blood
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	drainage from the abdomen

photographs using the program analysis of the optical images of UTHSCSA Image Tool 3.00.

Strains of microorganisms

Clinically significant strains of microorganisms that were most commonly found as pathogens of nosocomial and chronic infections were selected for the study; these bacteria were also characterized by resistance to beta-lactam antibiotics (Table 1).

The studied bacteria were isolated from hemoculture and various clinical biomaterials of the patients undergoing surgical treatment for coloproctological diseases. 17 strains of different species were studied to identify possible differences in drug interactions.

Study of the effect of silver nanoparticles on clinical isolates

1) The effect of the preparation of silver nanoparticles on the plankton form of microbial cells. To determine the sensitivity to silver nanoparticles, the minimum inhibitory concentrations (MIC) were measured in 96-well polystyrene plates using the method of successive two-fold dilutions.

The bacterial suspension was prepared in saline solution; the density of the suspension corresponded to 1 McF (3.3×10^8 CFU/ml). Dilutions of the preparation of silver nanoparticles were carried out in the cardio cerebral extract in the concentration range from 150 to 1.6 μ g/ml. Bacterial suspensions with the drug were incubated in different concentrations for 48 hours at 37°C. Quantitative assessment of inhibition of microbial growth was carried out using the method of serial dilutions followed by sowing on a dense nutrient medium (trypton-soy agar) and counting CFU/ml after

incubation at 37°C for 24 hours.

2) Inhibition of bacterial biofilm formation by preparation of silver nanoparticles.

According to the method described above, bacterial suspensions from daily cultures with a density of 1.0 McF were prepared with the addition of silver nanoparticles in different concentrations. 1 ml of the suspension was applied to the cover glasses, kept for 4 hours to fix the cells, and then were added 5 ml of medium for biofilmogenesis (pepton-yeast extract) and the glasses were incubated in a thermostat for 48 hours at 37°C.

3) Destruction of daily biofilms by preparation of silver nanoparticles.

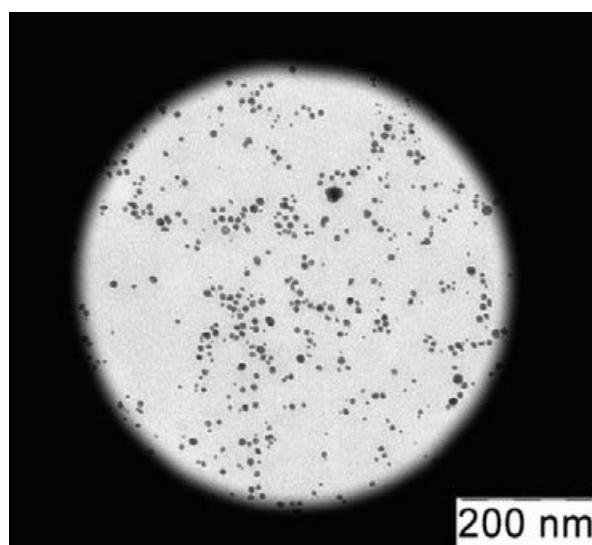


Figure 1. Image of silver nanoparticles obtained by transmission electron microscopy

Table 2. The values of CFU/ml at different concentrations of the preparation of silver nanoparticles (the final concentrations of the preparation of nanoparticles in the resulting solution are given)

Strain	The indicator CFU/ml			
	Control	Preparation of nanoparticles		
		120 µg/ml	100 µg/ml	75 µg/ml
<i>A.baumannii</i> 152	$5,60 \times 10^9$	0	30	$8,64 \times 10^7$
<i>A.baumannii</i> 480	$6,03 \times 10^9$	0	37	$4,78 \times 10^7$
<i>A.lwoffii</i> 679	$4,21 \times 10^9$	0	19	$7,84 \times 10^7$
<i>A.lwoffii</i> 756	$5,39 \times 10^9$	0	10	$6,02 \times 10^7$
<i>A.lwoffii</i> 775	$4,45 \times 10^9$	0	19	$6,75 \times 10^7$
<i>E.coli</i> 5	$2,52 \times 10^9$	0	12	$9,24 \times 10^7$
<i>E.coli</i> 32	$3,42 \times 10^9$	0	10	$8,73 \times 10^7$
<i>E. coli</i> 40	$4,11 \times 10^9$	0	31	$1,34 \times 10^8$
<i>E.coli</i> 84	$1,34 \times 10^9$	0	27	$7,83 \times 10^7$
<i>E.coli</i> 317	$2,63 \times 10^9$	0	9	$2,42 \times 10^8$
<i>K.pneumoniae</i> 5	$3,70 \times 10^9$	0	56	$3,85 \times 10^8$
<i>K. pneumoniae</i> 29	$2,69 \times 10^9$	0	24	$7,96 \times 10^8$
<i>K.pneumoniae</i> 50	$3,35 \times 10^9$	0	36	$8,49 \times 10^8$
<i>K.pneumoniae</i> 107	$3,57 \times 10^9$	0	61	$4,73 \times 10^8$
<i>K.pneumoniae</i> 458	$4,16 \times 10^9$	0	48	$6,45 \times 10^8$
<i>P.aeruginosa</i> 1000	$2,80 \times 10^9$	0	29	$7,04 \times 10^7$
<i>P.aeruginosa</i> 15	$1,13 \times 10^9$	0	35	$1,28 \times 10^8$

1 ml of bacterial suspension of 1.0 McF was applied to the cover glasses and kept for 4 hours for fixing cells, after which were added 5 ml of medium for biofilmogenesis and the glasses were incubated for 24 hours at 37°C. On the glasses with the developed biofilm were applied to 1 ml of the test drug in various concentrations and they were incubated for a further 48 hours.

Biofilms were stained with alcian blue and microscopy was performed in a light microscope with a resolution of $\times 1000$. The degree of biofilm formation was assessed by the developed conditional 4-point scale based on the nature of growth and the degree of coating of glass with bacterial film [1]. As a control, biofilm

cultures were used, which were obtained under identical conditions, but without the addition of nanoparticles.

RESULTS AND DISCUSSION

Silver sol was obtained by reducing silver nitrate using arabinogalactan, which simultaneously acted as a reducing agent and stabilizer of nanoparticles. To increase the stability of silver sol to the obtained preparation was added dioctylsulfosuccinate sodium. According to transmission electron microscopy, the preparation contained nanoparticles of spherical silver (Fig. 1). The average diameter of nanoparticles was 11.4 nm (Fig. 2); Zeta potential – 24 mV.

At the first stage, the effectiveness of the preparation of nanoparticles on plankton cultures of microorganisms was studied. In the presence of the drug at a concentration of 75 µg/ml, the CFU/ml index in the case of all studied strains was 1-2 orders of magnitude lower compared with the control; at lower concentrations of the drug, the plankton growth remained unchanged. With an increase in the concentration of nanoparticles to 100 µg/ml, a sharp decrease in CFU/ml by 7 orders of magnitude was recorded (Table 2), which indicates the high bactericidal ability of silver nanoparticles. At a concentration of 120 µg/ml of plankton growth of microorganisms was not observed.

The obtained results indicate that the minimum inhibitory concentration (MIC) of the preparation of nanoparticles is 120 µg/ml. It should be noted

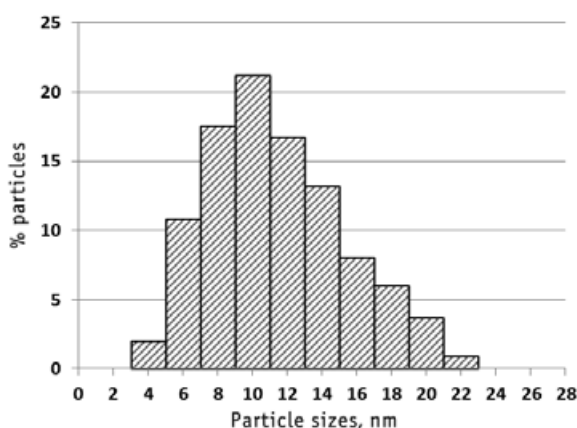


Figure 2. Histogram of distribution of stabilized silver nanoparticles by size

Table 3. Inhibition of biofilm formation of clinical isolates of microorganisms by preparation of silver nanoparticles

Strain	Degree of biofilm formation			
	Control	Silver nanoparticles		
		150 µg/ml	120 µg/ml	75 µg/ml
<i>A. baumannii</i> 152	4	~0	<1	2
<i>A. baumannii</i> 480	3	~0	<1	2
<i>A. lwoffii</i> 679	3	~0	<1	2
<i>A. lwoffii</i> 756	3	~0	<1	2
<i>A. lwoffii</i> 775	3	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 5	3	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 32	3	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 40	3	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 84	3	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 317	3	~0	<1	2
<i>K. pneumoniae</i> 5	4	~0	<1	3
<i>K. pneumoniae</i> 29	3	~0	<1	2
<i>K. pneumoniae</i> 50	3	~0	<1	2
<i>K. pneumoniae</i> 107	4	~0	<1	3
<i>K. pneumoniae</i> 458	4	~0	<1	3
<i>P. aeruginosa</i> 1000	2	~0	<1	2
<i>P. aeruginosa</i> 15	3	~0	<1	2

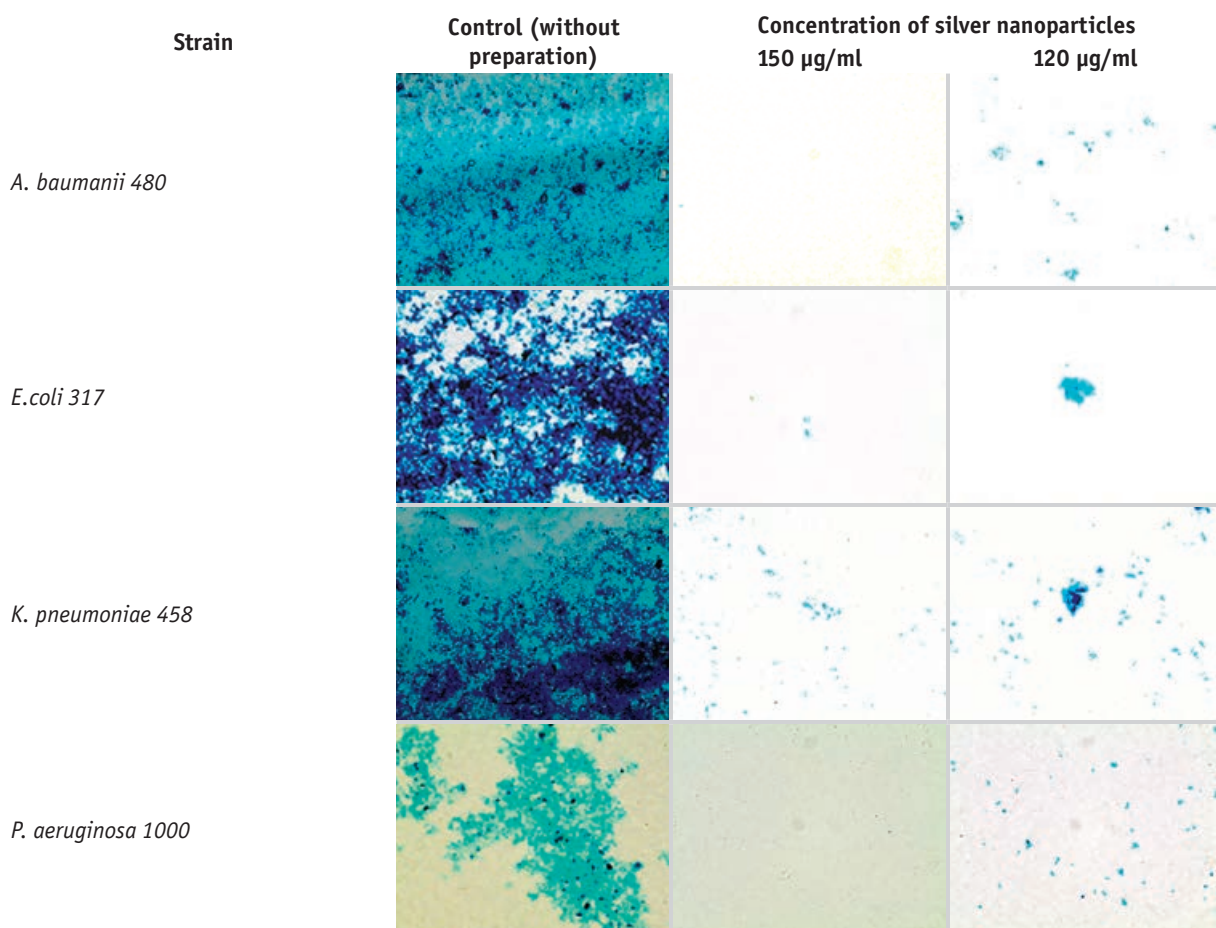


Figure 3. Inhibition of biofilm formation of some strains of microorganisms after 48 hours of incubation with nanoparticle preparations

Table 4. Destruction of daily biofilms of clinical isolates of microorganisms by preparation of silver nanoparticles

Strain	Degree of biofilm formation			
	Control	Silver nanoparticles		
		150 µg/ml	120 µg/ml	75 µg/ml
<i>A. baumannii</i> 152	4	~0	<1	3
<i>A. baumannii</i> 480	4	~0	<1	2
<i>A. lwoffii</i> 679	4	~0	<1	3
<i>A. lwoffii</i> 756	4	~0	<1	3
<i>A. lwoffii</i> 775	4	~0	<1	3
<i>E. coli</i> 5	4	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 32	4	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 40	4	~0	<1	4
<i>E. coli</i> 84	4	~0	<1	2
<i>E. coli</i> 317	4	~0	<1	2
<i>K. pneumoniae</i> 5	4	~0	<1	3
<i>K. pneumoniae</i> 29	3	~0	<1	2
<i>K. pneumoniae</i> 50	3	~0	<1	2
<i>K. pneumoniae</i> 107	4	~0	<1	3
<i>K. pneumoniae</i> 458	4	~0	<1	3
<i>P. aeruginosa</i> 1000	3	~0	<1	2
<i>P. aeruginosa</i> 15	4	~0	<1	3

that different representatives of the same kind of microorganisms in interaction with the preparation demonstrate similar reactions (Table 2).

Next, we investigated the effect of the preparation of silver nanoparticles on the biofilm formation. The studied strains of bacteria in the control samples, without the influence of inhibitory factors, for 48 hours formed biofilms of 3-4 degrees according to our evaluation scale (Fig. 3). In the presence of silver nanoparticles, the process of the biofilm growth was significantly decreased at concentrations ranging from 120 µg/ml and above and was evaluated as following the first degree (Table 3). When the preparation of nanoparticles was added at a concentration of 150 µg/ml, the growth of bacterial films was completely suppressed (Fig. 3).

Antibacterial agents that are effective in inhibiting the unformed biofilm can often be ineffective against microorganisms already enclosed in a film matrix. In our study, incubation of formed daily biofilms with the

preparation of silver nanoparticles in the concentration range from 150 to 120 µg/ml for 48 hours led to partial or complete destruction of the biopolymer matrix (Table 4).

CONCLUSION

The obtained results show that the preparation of silver nanoparticles stabilized by the biopolymer arabinogalactan exhibits antibacterial activity against plankton cultures of all studied strains, suppresses the process of film formation, and also causes the destruction of formed biofilms in the same concentration range. Thus, the studied drug has great potential for use in the treatment of infectious diseases caused by film-forming microorganisms, as it will have a complex effect on them.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Sukhina M.A., Kalashnikova I.A., Kashnikov V.N. et al. Effect of antimicrobial agents on the biofilm growth of clinical isolates. *Koloproktologia*. 2018; no. 2 (64), pp.78-84. (in Rus.)
2. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8(4): 260-271.
3. Anuradha K, Bangal P, Madhavendra SS. Macromolecular arabinogalactan polysaccharide mediated synthesis of silver nanoparticles, characterization and evaluation. *Macromolecular Res.* 2016; 24(2): 152-162.
4. Bowler PG, Welsby S, Towers V. et al. Multidrug-resistant organisms, wounds and topical antimicrobial protection. *Int. Wound J.* 2012;9(4):387-396.
5. Bryaskova R, Pencheva D, Nikolov S. et al. Synthesis and comparative study on the antimicrobial activity of hybrid materials based on silver nanoparticles (AgNps) stabilized by polyvinylpyrrolidone (PVP). *J. Chem. Biol.* 2011;4(4):185-191.
6. Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front. Microbiol.* 2014; 5: 551.

7. Chaloupka K, Malam Y, Seifalian AM. Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications. *Trends Biotechnol.* 2010;28(11):580-588.
8. Chernousova S, Epple M. Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013;52: 1636-1653.
9. Choi O, Hu Z. Environ. Size dependent and reactive oxygen species related nanosilver toxicity to nitrifying bacteria. *Sci. Technol.* 2008; 42(12):4583-4588.
10. Dantes R, Mu Y, Belflower R. et al. Emerging Infections Program—Active Bacterial Core Surveillance MRSA Surveillance Investigators. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173(21): 1970-1978.
11. Gurunathan S, Han JW, Kwon DN et al. Enhanced antibacterial and anti-biofilm activities of silver nanoparticles against Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Nanoscale Res. Lett.* 2014;9(1):373.
12. Habash MB, Park AJ, Vis EC et al. Synergy of silver nanoparticles and aztreonam against *Pseudomonas aeruginosa* PA01 biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(10): 5818-5830.
13. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004; 2(2):95-108.
14. Jaiswal S, Bhattacharya K, McHale P et al. Dual effects of β -cyclodextrin-stabilised silver nanoparticles: enhanced biofilm inhibition and reduced cytotoxicity. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2015;26(1): 52.
15. Lazar V. Quorum sensing in biofilms – how to destroy the bacterial citadels or their cohesion/power? *Anaerobe.* 2011;17(6):280-285.
16. Li WR, Xie XB, Shi QS et al. Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles on *Escherichia coli*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2010; 85:1115-1122.
17. Mohanty S, Mishra S, Jena P et al. An investigation on the antibacterial, cytotoxic, and antibiofilm efficacy of starch-stabilized silver nanoparticles. *Nanomedicine.* 2012;8: 916-924.
18. Neverova NA, Levchuk AA, Ostroukhova LA et al. Distribution of extractive substances in wood of the Siberian larch (*Larix sibirica* Ledeb.). *Russ. J. Bioorganic Chem.* 2013;39 (7): 712-719.
19. Palanisamy NK, Ferina N, Amirulhusni AN et al. Antibiofilm properties of chemically synthesized silver nanoparticles found against *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Nanobiotechnol.* 2014; 12: 2.
20. Periasamy S, Joo HS, Duong AC et al. How *Staphylococcus aureus* biofilms develop their characteristic structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(4): 1281-1286.
21. Rai MK, Deshmukh SD, Ingle AP et al. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. *J. Appl. Microbiol.* 2012;112(5): 841-852.
22. Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol. Rev.* 2003; 27(2-3): 341-353.
23. Taraszkievicz A, Fila G, Grinholc M et al. Innovative strategies to overcome biofilm resistance. *Biomed. Res. Int.* 2013; p. 150653.
24. Walker B, Barrett S, Polasky S et al. Environment. Looming global-scale failures and missing institutions. *Science.* 2009; 325(5946): 1345-1346.
25. Wu D, Fan W, Kishen A et al. Evaluation of the antibacterial efficacy of silver nanoparticles against *Enterococcus faecalis* biofilm. *J. Endod.* 2014; 40(2):285-290.
26. Zhang XF, Liu ZG, Shen W et al. Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(9): pii: E1534.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-71-76>

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕКАНАЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТРОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

Тотиков З.В., Тотиков В.З., Епхийев А.А., Кулумбегов Г.Р., Гадаев Ш.Ш., Магомадов Э.А.

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Владикавказ, Россия
(ректор – д.м.н. Ремизов О.В.)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить прочностные характеристики стенки кишки в месте расположения опухоли в зависимости от ее размеров у больных колоректальным раком, осложненным острой непроходимостью для прогноза безопасности эндоскопического стентирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материалом для исследования послужили резецированные участки толстой кишки с опухолью у 26 больных колоректальным раком, осложненным острой непроходимостью. Микроскопически исследовался тип опухоли, степень ее дифференцировки, глубина инвазии, толщина пораженной стенки кишки в центральной и периферической частях опухоли, объемные доли участков некроза, собственно опухолевой ткани, сохраненных участков мышечного и серозного слоев стенки кишки.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При размерах опухоли от 3,9 до 5,5 см достоверной разницы между объемными долями сохраненной мышечной, фиброзной тканей и некротизированных участков ни в центральной, ни в периферической частях опухоли не наблюдалось. При размерах опухоли свыше 5,5 см отмечалась достоверно большая объемная доля опухолевой ткани и некротизированных участков в центральной части опухолей по сравнению с такими же участками опухолей с меньшей протяженностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Эндоскопическая реканализация при колоректальном раке, осложненном острой непроходимостью, с большой степенью вероятности безопасна при протяженности опухоли до 5 см, при более протяженных стриктурах вероятность разрушения стенки опухолевого канала во время эндоскопической реканализации возрастает и может приводить к развитию перфорации.

[Ключевые слова: кишечная непроходимость, эндоскопическая реканализация, стентирование толстой кишки, опухоль толстой кишки]

Для цитирования: Тотиков З.В., Тотиков В.З., Епхийев А.А., Кулумбегов Г.Р., Гадаев Ш.Ш., Магомадов Э.А. К вопросу о возможности проведения эндоскопической реканализации у больных колоректальным раком, осложненным острой непроходимостью. *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 71-76.

STRENGTH PROPERTIES OF BOWEL WALL AND SAFETY OF ENDOSCOPIC STENTING IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER AND ACUTE OBSTRUCTION

Totikov Z.V., Totikov V.Z., Epkhiev A.A., Kulumbegov G.R., Gadaev Sh.Sh., Magomadov E.A.
North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia
(rector – MD Remizov O.V.)

AIM: to evaluate the strength properties of the colorectal tumors in patients with colorectal cancer with acute bowel obstruction.

MATERIALS AND METHODS: twenty-six resected specimens with colorectal cancer complicated by acute bowel obstruction were studied using histological and immunohistochemical methods. Following criteria have been assessed: tumor histological structure and differentiation, invasion depth, bowel wall thickness in central and peripheral tumor parts, ratio of necrosis, proper tumor tissue and preserved muscular and serosal layers.

RESULTS: in tumors of 3.9-5.5 cm long no significant differences were detected between volume ratio of the preserved muscle tissue, fibrous tissue and necrotic tissue in central part of tumors compared with peripheral one. In tumor >5.5 cm long the volume ratio of proper tumor and necrotic tissue was significantly higher in tumor central part compared to peripheral one.

CONCLUSION: endoscopic stenting in colorectal cancer with acute bowel obstruction is more safety if tumor length ≤5.5 cm. The tumor perforation is highly likely when tumor length >5.5 cm

[Key words: colorectal cancer, acute bowel obstruction, endoscopic stenting,]

For citation: Totikov Z.V., Totikov V.Z., Epkhiev A.A., Kulumbegov G.R., Gadaev Sh.Sh., Magomadov E.A. Strength properties of bowel and safety of endoscopic stenting in patients with colorectal cancer and acute obstruction. *Koloproktologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 71-76.

ВВЕДЕНИЕ

Обтурационная толстокишечная непроходимость (ОТКН) является одним из наиболее частых осложнений рака толстой кишки, встречается у 20-40% больных этой группы [1-5]. Несмотря на достижения современной хирургии и интенсивной терапии, количество летальных исходов и осложнений при данной патологии не имеет тенденции к снижению [3,6-8]. В последние годы большинство хирургов признают необходимость выполнения многоэтапных оперативных вмешательств, когда на первом этапе на высоте непроходимости производится декомпрессия толстой кишки с помощью малоинвазивных технологий, что способствует снижению количества послеоперационных осложнений и летальных исходов, а так же скорейшей реабилитации пациентов [2-4].

На современном этапе развития хирургии предложена альтернатива экстренным оперативным вмешательствам у больных с ОТКН – эндоскопическая реканализация или стентирование зоны обструкции металлическим саморасширяющимся стентом [4,6-8]. В то же время, как показывает анализ литературы, частота различных осложнений после стентирования опухолевого стеноза составляет 11,9-44%, причем в половине случаев имеет место перфорация толстой кишки [7,9].

Вероятность перфорации стенки толстой кишки, пораженной опухолевым процессом, зависит от состояния стенки органа. Степень поражения стенки и выраженность некротических процессов в опухоли можно достоверно оценить только с помощью микроскопического исследования [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить прочностные характеристики стенки кишки в месте расположения опухоли в зависимости от ее размеров у больных колоректальным раком, осложненным острой непроходимостью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили резецированные фрагменты толстой кишки, удаленные в 26 случаях при операциях по поводу кишечной непроходимости, вызванной обтурацией просвета опухолью. При макроскопическом исследовании учитывались анатомическая локализация, тип роста, размер опухоли,

наличие крупных очагов некроза, толщина стенки кишки в центральной и периферической частях опухоли (не считая фрагментов для рутинного исследования: краев резекции, лимфатических узлов). Материал фиксировался в 10% забуференном формалине в течение суток, после чего заливался в формалин по стандартной методике. Срезы приготавливались на полуавтоматическом ротационном микротоме Microm HM 340E. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, исследовались с использованием микроскопа ZEISS Primo Star. Фотодокументирование осуществлялось с помощью программно-аппаратного комплекса AxioCam ERc5s-ZEN lite 2012. Кроме того, часть препаратов окрашивалась по Ван-Гизону для выявления и дифференциации гладкомышечных и коллагеновых волокон. Для идентификации сосудистого компонента в опухолевой ткани определялся ядерный ERG (Erythroblast transformation specific related gene), экспрессируемый клетками эндотелия. Автоматизированное иммуногистохимическое окрашивание на наличие ERG в ткани опухоли с использованием кроличьих моноклональных антител осуществлялось на автостейнере Thermo Fisher Scientific Autostainer 360 в комплекте с РТ-модулем для одновременной депарафинизации и демаскировки антигенов.

При микроскопическом исследовании учитывались гистологический тип опухоли, степень дифференцировки, глубина инвазии, толщина пораженной стенки кишки в средней и периферической частях опухоли, объемные доли участков некроза, собственно опухолевой ткани, остатков мышечного и серозного слоев стенки кишки. С использованием окулярной измерительной сетки Автандилова вычислялись объемные доли опухолевой, некротической тканей и сохранных гладкомышечных и фиброзных волокон. Для такой количественной оценки на увеличении $\times 100$ производилась случайная выборка 10 полей зрения по 100 точек пересечения линий сетки Автандилова для каждого микропрепарата (суммарная площадь – 1000 точек), после чего определяли процентное отношение количества точек для данного показателя к общему числу точек. Идентификация сосудистого компонента опухолевой ткани по ERG проводилась путем подсчета количества сосудов в 10 полях зрения на увеличении $\times 400$.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с использованием пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При макроскопической оценке фрагментов толстой кишки, резецированных во время операции по поводу острой кишечной непроходимости, были получены следующие результаты. Опухолевый очаг локализовался, преимущественно, в прямой (11) и сигмовидной (7) кишках, реже – в восходящей ободочной (4), слепой (2), поперечной ободочной (1) и нисходящей ободочной (1) кишках. Тип роста в подавляющем большинстве случаев – экзофитный (19), в 7 случаях – экзофитно-инфильтративный. Протяженность опухоли варьировала от 3,9 до 13,0 см. Независимо от размера опухоли, она прорастала всю толщу кишечной стенки до жировой клетчатки (21) либо доходила до серозного слоя (5).

Гистологический тип опухоли в большинстве случаев – высокодифференцированная аденокарцинома (22), реже – низкодифференцированная аденокарцинома (3), умереннодифференцированная аденокарцинома (1). Глубина прорастания опухоли не коррелировала с объемной долей некротической и собственно опухолевой ткани. Гораздо большая связь отмечается между объемными долями некротизированной и сохранной волокнистой ткани в различных участках пораженной стенки кишки.

При размерах опухоли от 3,9 до 5,5 см достоверной разницы между объемными долями сохранной мышечной, фиброзной тканью и некротизированных участков ни в центральной, ни в периферической частях опухоли не наблюдалось (Рис. 1а, Рис. 1б).

При размерах опухоли свыше 5,5 см отмечалась достоверно большая объемная доля опухолевой ткани и некротизированных участков в центральной части опухолей (Рис. 2) по сравнению с такими же участками опухолей с меньшей протяженностью.

Меньшая объемная доля сохранной мышечной и фиброзной тканей подтвердилась при микроскопии гистологических срезов, окрашенных по Ван-Гизону, для опухолей протяженностью более 5,5 см (Рис. 3). Результат иммуногистохимической идентификации ERG представлен в виде окрашивания ядер ERG-позитивных клеток в коричневый цвет. В периферических участках всех опухолей отмечалось большое количество ERG-позитивных клеток, что говорит о хорошей васкуляризации этих областей (Рис. 4а).

Для центральных участков выраженность окраски зависела от протяженности опухоли: для опухолей длиной менее 5,5 см она мало отличалась от периферических участков, а при большей протяженности опухоли количество ERG-позитивных клеток снижалось, и в ряде случаев они вовсе не определялись (Рис. 4б). Такие участки опухоли с очень большой вероятностью способны подвергаться некротиче-

скому распаду с резким ухудшением прочностных свойств кишечной стенки.

Определение достоверности различия между средними значениями объемных долей сохранной мышеч-

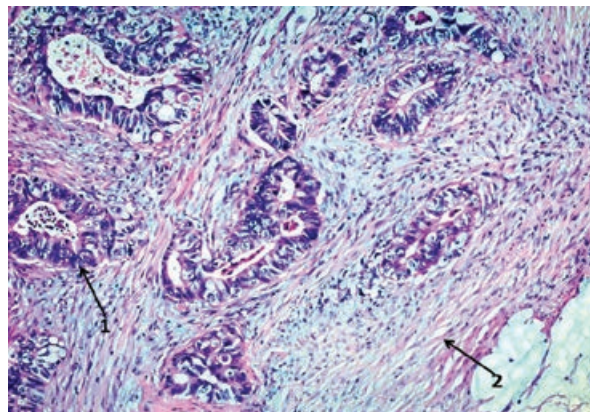


Рисунок 1а. Микрофотограмма (окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$). 1 – опухолевая ткань, 2 – большое количество сохранных гладкомышечных и фиброзных структур. Центральная часть опухоли с малой протяженностью (4,0 см). Высокодифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки. Большое количество сохранных мышечных и эластических волокон. Скудные участки некротизированной ткани. Объемная доля некроза – 2,8%. Объемная доля опухолевой ткани – 39,9%. Объемная доля сохранных гладкомышечных и фиброзных волокон – 57,3%.

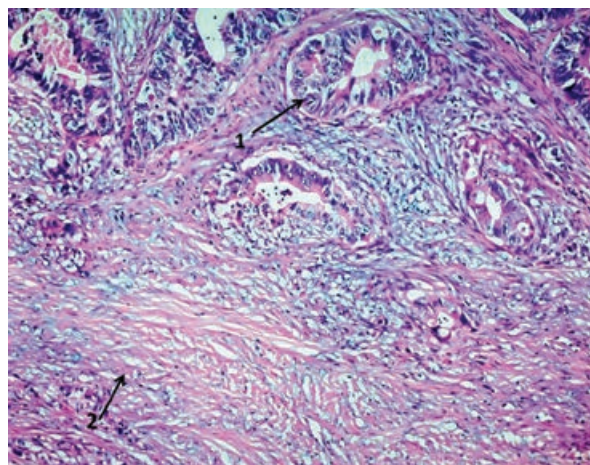


Рисунок 1б. Микрофотограмма (окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$). 1 – опухолевая ткань, 2 – большое количество сохранных гладкомышечных и фиброзных волокон. Край опухоли с малой протяженностью (4,0 см). Высокодифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки. Большая объемная доля сохранных фиброзных и мышечных волокон. Прорастание стенки кишки железистыми ячейками разной величины и формы (тканевой атипизм), выступающие их клетки полиморфны, располагаются в несколько рядов, ядра гиперхромны (клеточный атипизм), встречается много митозов. Объемная доля некроза – 2,1%. Объемная доля опухолевой ткани – 31,4%. Объемная доля сохранных гладкомышечных и фиброзных волокон – 66,5%.

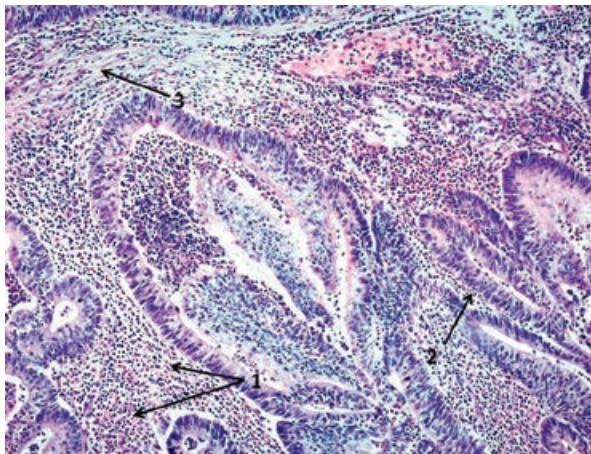


Рисунок 2. Микрофотограмма (окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$). 1 – обширные зоны некроза, 2 – опухолевая ткань, 3 – скудные участки сохраненных фиброзных волокон. Центральная часть опухоли с большой протяженностью (5,8 см). Высокодифференцированная аденокарцинома ампулярного отдела прямой кишки. Скудные участки сохраненной мышечной и фиброзной ткани с инфильтрацией клетками воспаления. Прорастание стенки кишки атипичными железистыми структурами разной величины и формы (тканевой атипизм), выстилающие их клетки полиморфны, располагаются в несколько рядов, ядра гиперхромны (клеточный атипизм), встречается много митозов. Участки некроза в виде бесструктурного эозинофильного детрита с клетками воспаления сохранены и разрушающимися. Объемная доля некроза – 18,2%. Объемная доля опухолевой ткани – 54,6%. Объемная доля сохраненной гладкомышечной и фиброзной тканей – 27,2%.

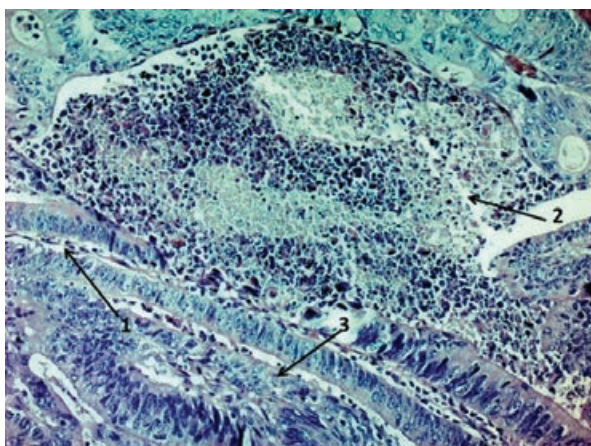


Рисунок 3. Микрофотограмма (окраска по Ван-Гизону, Ув. $\times 200$). Центр опухоли с большой протяженностью (6,5 см). Высокодифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки. 1 – скудные участки сохраненных фиброзных волокон, 2 – обширные зоны некроза, 3 – опухолевая ткань

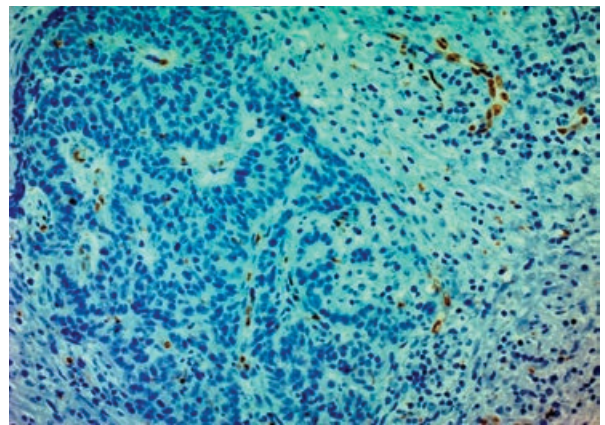


Рисунок 4а. Микрофотограмма (окраска на ERG, ув. $\times 200$). Край опухоли с большой протяженностью (8,5 см). Умереннодифференцированная аденокарцинома участка восходящей ободочной кишки. Большое количество ERG-позитивных клеток.

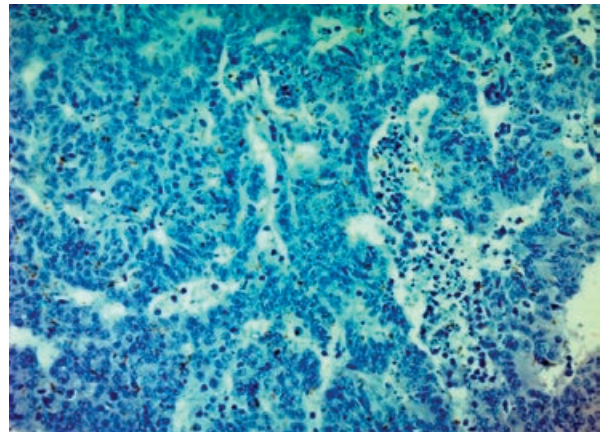


Рисунок 4б. Микрофотограмма (окраска на ERG, ув. $\times 200$). Центр опухоли с большой протяженностью (8,5 см). Умереннодифференцированная аденокарцинома участка восходящей ободочной кишки. Отсутствие ERG-позитивных клеток.

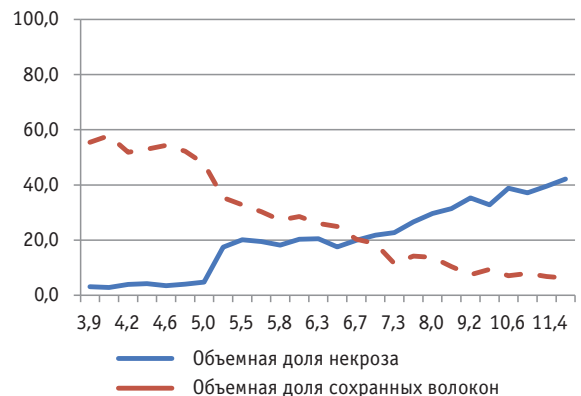


Рисунок 5а. График зависимости объемных долей некроза и сохраненных волокон от протяженности опухоли, центральные участки. По оси абсцисс – протяженность опухоли (см), по оси ординат – объемная доля (%). Сплошной линией обозначена объемная доля некроза, пунктирной – объемная доля сохраненных волокон

ной и фиброзной тканей в центральной и периферической частях опухоли, произведенное с использованием компьютерных программ, дало следующие результаты: при протяженности опухолей 5 и менее сантиметров вероятность безошибочного прогноза составила менее 95% (при доверительном коэффициенте t менее 2,2 для количества наблюдений, равного 10).

Это означает, что достоверной разницы между объемными долями сохранных волокнистых структур в центральной и периферической частях опухоли не наблюдается. При протяженности опухоли свыше 5 сантиметров определялась достоверная разница между сохранными волокнистыми структурами в центре и по периферии опухоли с вероятностью безошибочного прогноза свыше 95% (при доверительном коэффициенте t менее 2,2 для количества наблюдений, равного 10), что является приемлемым для большинства медицинских исследований. Таким образом, у таких опухолей в центральной части сохранных гладкомышечных и фиброзных волокон гораздо меньше (Рис. 5а), чем в периферических участках (Рис. 5б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макро- и микроскопическая оценка степени выраженности некротических явлений в стенке кишки, проведенная в разных участках пораженного сегмента, позволяет сделать вывод, что сохранность структур, обуславливающих прочностные свойства кишки (фиброзных и гладкомышечных волокон), выражена по-разному, в зависимости от выбранного участка опухоли. От периферии к центру объемная доля участков некроза и собственно опухолевой ткани в стенке кишки увеличивается.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Артюхов С.В. Хирургическая тактика при обтурационной кишечной непроходимости, обусловленной раком левых отделов толстой кишки. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; № 36, с.171. Ссылка активна на 27.06.18.
2. Багненко С.Ф., Беляев А.М., Васильев С.В., Захаренко А.А. Острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии (о проекте национальных клинических рекомендаций). *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2015; № 3, с. 76-80.
3. Тотиков З.В., Тотиков В.З., Зураев К.Э., Медоев В.В., и соавт. Хирургическая тактика при раке дистальных отделов толстой кишки, осложненном острой обтурационной непроходимостью. *Медицинский вестник Юга России*. 2014; № 4, с. 101-103.
4. Ribeiro IB, Bernardo WM, Martins BDC, de Moura DTH, Baba ER, Josino IR, Miyahima NT, Coronel Cordero MA, Visconti TAC, Ide E, Sakai P, de Moura EGH. Colonic stent versus emergency surgery as treatment of malignant colonic obstruction in the palliative setting: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopic international*

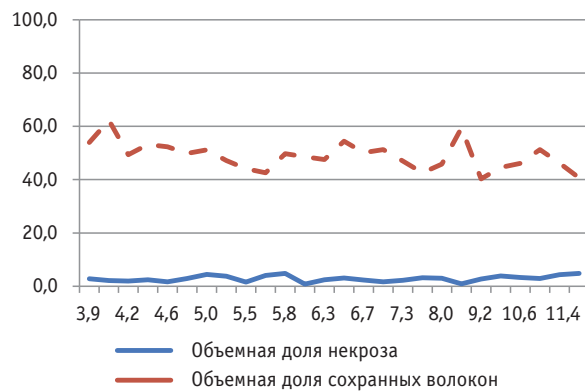


Рисунок 5б. График зависимости объемных долей некроза и сохранных волокон от протяженности опухоли, крайние участки. По оси абсцисс – протяженность опухоли (см), по оси ординат – объемная доля (%). Сплошной линией обозначена объемная доля некроза, пунктирной – объемная доля сохранных волокон

С увеличением размеров опухоли, то есть ее протяженности, возрастает размах зоны с высокой объемной долей некротизированных участков в центральной ее части.

Наиболее выражены эти изменения при опухолевых стриктурах протяженностью более 5 см.

Таким образом, эндоскопическая реканализация ракового канала при колоректальном раке, осложненном острой непроходимостью, с большой степенью вероятности безопасна при опухолях протяженностью не более 5 см. При опухолевых стриктурах более 5 см, по мере увеличения ее размеров вероятность разрушения стенки ракового канала во время эндоскопической реканализации возрастает и может приводить к развитию перфорации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- open. 2018;6(5). <https://doi.org/10.1055/a-0591-2883>
5. Zhang Y, Shi J, Shi B, Song CY, Xie WF, Chen YX. Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency surgery for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2012;26(1):110–119. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1835-6>
6. Abdussamet Bozkurt M, Gonenc M, Kapan S, Kocatass A, et al. Colonic stent as bridge to surgery in patients with obstructive left-sided colon cancer. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2014;18(4). <https://doi.org/10.4293/JLS.2014.00161>
7. Miettinen M, Wang ZF, Paetau A, Tan SH, Dobi A, Srivastava S, Sesterhenn I. ERG transcription factor as an immunohistochemical marker for vascular endothelial tumors and prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(3):432-441. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318206b67b>
8. Salamone G, Falco N, Atzeni J, Tutino R, Licari L, Gulotta G. Colonic stenting in acutely obstructed left-sided colon cancer. Clinical evaluation and cost analysis. *Annali Italiani di Chirurgia*. 2014;85(6).

9. Gainant A. Emergency management of acute colonic cancer obstruction. *Journal of visceral surgery*. 2012;149(1). <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2011.11.003>

10. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина. 1990; с. 65-78.

REFERENCES

1. Artyukhov S.V. Surgical tactics in obstructive intestinal obstruction due to cancer of the left colon. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; no. 36, p. 171. Accessed June 27, 2018. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19721> (in Russ.)
2. Bagnenko S.F., Belyaev A.M., Vasilyev S.V., Zakharenko A.A. Acute intestinal obstruction of neoplastic etiology (about the project of national clinical guidelines). *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2015; № 3. pp. 76-80. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-3-76-80> (in Russ.)
3. Totikov Z.V., Totikov V.Z., Zuraev K.E., Medoev V.V. et al. Surgical approach for cancer of the distal colon, complicated by acute colonic obstruction. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii*. 2014; no. 4. pp. 101-103. (in Russ.)
4. Ribeiro IB, Bernardo WM, Martins BDC, de Moura DTH, Baba ER, Josino IR, Miyahima NT, Coronel Cordero MA, Visconti TAC, Ide E, Sakai P, de Moura EGH. Colonic stent versus emergency surgery as treatment of malignant colonic obstruction in the palliative setting: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopic international open*. 2018;6(5). <https://doi.org/10.1055/a-0591-2883>
5. Zhang Y, Shi J, Shi B, Song CY, Xie WF, Chen YX. Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency surgery for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2012;26(1):110-119. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1835-6>
6. Abdussamet Bozkurt M, Gonenc M, Kapan S, Kocatasş A, et al. Colonic stent as bridge to surgery in patients with obstructive left-sided colon cancer. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2014;18(4). <https://doi.org/10.4293/JLS.2014.00161>
7. Miettinen M, Wang ZF, Paetau A, Tan SH, Dobi A, Srivastava S, Sesterhenn I. ERG transcription factor as an immunohistochemical marker for vascular endothelial tumors and prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(3):432-441. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318206b67b>
8. Salamone G, Falco N, Atzeni J, Tutino R, Licari L, Gulotta G. Colonic stenting in acutely obstructed left-sided colon cancer. Clinical evaluation and cost analysis. *Annali Italiani di Chirurgia*. 2014;85(6).
9. Gainant A. Emergency management of acute colonic cancer obstruction. *Journal of visceral surgery*. 2012;149(1). <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2011.11.003>
10. Avtandilov G.G. Medical morphometry. Manual. M.: Medical. 1990:65-78. (in Russ.)

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-77-83>

СТРИКТУРОПЛАСТИКА В КАЧЕСТВЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЙ МЕТОДИКИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА ТОНКОЙ КИШКИ (клинический случай)

Варданын А.В., Тобоева М.Х., Зароднюк И.В., Орлова Л.П.

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

Болезнь Крона (БК) – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением во всех отделах желудочно-кишечного тракта от ротовой полости до перипанальной области с развитием местных и системных осложнений. Заболевание имеет тенденцию к прогрессированию, несмотря на широкий спектр современных консервативных и хирургических мероприятий. Одной из наиболее частых причин хирургического вмешательства при БК являются стриктуры в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), формирующиеся в результате длительного неспецифического воспаления, а в дальнейшем и рубцовых изменений кишечной стенки. Возникновение стриктур является серьезной клинической проблемой, обусловленной отсутствием эффективных методов ранней диагностики и лечения. Фактически, оперативное лечение подразделяется на два вида – резекция пораженного участка и органосохраняющие вмешательства. При этом, выполнение обширных резекций тонкой кишки приводит к потере большей части абсорбционной поверхности и развитию серьезного осложнения – синдрома короткой кишки. В этой связи, за рубежом в определенных ситуациях отдаётся предпочтение органосохраняющей операции – стриктуропластике. В этой статье мы представляем случай успешного применения данной методики у пациента с осложненной формой болезни Крона.

[Ключевые слова: болезнь Крона, стриктуропластика, Heineke-Mikulicz]

Для цитирования: Варданын А.В., Тобоева М.Х., Зароднюк И.В., Орлова Л.П. Стриктуропластика в качестве органосохраняющей методики у пациентов с болезнью Крона тонкой кишки (клинический случай). *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 77-83.

STRICTUREPLASTY AS AN ORGAN-SAVING METHOD IN PATIENTS WITH SMALL BOWEL CROHN'S DISEASE (case report)

Vardanyan A.V., Toboeva M.Kh., Zarodnyuk I.V., Orlova L.P.

State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia
(director – corresponding member of RAS, Professor Yu.A. Shelygin)

Crohn's disease (CD) is a complex, chronic recurrent disease with transmural, segmental, granulomatous inflammation in all parts of the gastrointestinal tract with high risk of local and systemic complications. The disease is progressive, despite a wide range of modern conservative and surgical approaches.

One of the most common causes of surgery for CD is strictures, which are result of prolonged, non-specific inflammation and later cicatricial changes in the intestinal wall. The occurrence of strictures is a serious clinical problem, due to the lack of effective methods of diagnosis and treatment. In fact, there are two type of surgery – resection of the affected area and organ-saving procedure. At the same time, when performing extensive resections of the small bowel, the patient loses a large area of absorption surface, which often leads to the short bowel syndrome. Recently, the majority of foreign experts prefer organ-saving procedure – strictureplasty. In this paper, we present a case of successful application of this procedure for complicated form of Crohn's disease.

[Key words: Crohn's disease, strictureplasty, Heineke-Mikulicz]

For citation: Vardanyan A.V., Toboeva M.Kh., Zarodnyuk I.V., Orlova L.P. Strictureplasty as an organ-saving method in patients with small bowel crohn's disease (case report). *Koloproktologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 77-83.

Адрес для переписки: Тобоева М.Х., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423;

e-mail: rita.toboeva@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лечение болезни Крона, в основном, является прерогативой гастроэнтерологов, особенно на ранних сроках развития заболевания и без осложнений. Консервативное лечение заболевания включает в себя назначение препаратов, содержащих 5-аминосалициловую кислоту при легкой и среднетяжелой атаке и стероидов при тяжелом течении. Для поддержания ремиссии болезни также используется иммуносупрессивное лечение (азатиоприн и 6-меркаптопурин). В последнее десятилетие активно и успешно применяются моноклональные антитела, ингибирующие синтез фактора некроза опухоли [1]. При этом, все перечисленные препараты позволяют контролировать течение болезни, но ни один из них не способен привести к полному выздоровлению [2,3].

Хирургическое лечение применяется при возникновении осложнений заболевания или при неэффективности консервативной терапии [4-7]. Осложнения при БК включают в себя формирование рубцовых стриктур в любом отделе кишечника, а так же наружных и внутренних свищей, абсцедирующих инфильтратов, кровотечений и кишечной непроходимости. Необходимо отметить, что операция не излечивает пациентов от заболевания, а лишь ликвидирует возникшее осложнение. В связи с этим, наличие тяжелой формы заболевания требует мультидисциплинарного подхода с включением гастроэнтеролога, колопроктолога, а так же специалистов эндоскопической, лучевой и ультразвуковой диагностики [6-3]. Важно знать, что операция по своей сути не является основным методом лечения и до 90% больных переносят хотя бы одно вмешательство в течение своей жизни [8]. В связи с этим органосохраняющие операции в виде стриктуропластик являются приоритетным направлением в лечении подобного рода пациентов. Наибольшее распространение повсеместно получила стриктуропластика по Heineke-Mikulicz у пациентов с сужениями длиной не более 10 см. В нашей стране опыт выполнения данной методики при осложненной форме БК практически не освещен. При этом, отсутствуют какие-либо указания на обсуждение вариантов хирургического лечения осложненной формы БК тонкой кишки и илеоцекального перехода. В нашем центре впервые в РФ были выполнены стриктуропластики у взрослых пациентов с БК. В связи с этим, считаем крайне важным поделиться опытом в лечении подобного рода больных.

В период с декабря 2016 года по сентябрь 2017 года у 7 пациентов с осложненной формой болезни Крона тонкой кишки были выполнены стриктуропластики. Мужчин было 4 (57,1%), женщин – 3 (42,9%). Средний возраст составил 39 лет (24-70). Длительность анам-

неза заболевания у больных, в среднем, составила 124 месяца (40-360).

Всем пациентам перед хирургическим вмешательством проводилась консервативная терапия. У всех больных в анамнезе имелся, как минимум, один эпизод гормональной терапии. Следует отметить, что у 5 из 7 пациентов в связи с гормональной резистентностью была назначена терапия препаратами анти-ФНО. Более того, у 2 пациентов возникла необходимость в смене одного препарата биологической терапии на другой.

Во всех наблюдениях показаниями к операции являлись неэффективность консервативной терапии и наличие стриктур тонкой кишки с клиническими симптомами нарушения кишечной проходимости. Всего у 7 пациентов была выполнена 21 стриктуропластика тонкой кишки по Heineke-Mikulicz и 8 резекций с формированием анастомоза по типу «конец-в-конец» ручным способом. Во всех наблюдениях хирургическое вмешательство не сопровождалось формированием кишечной стомы.

В одном наблюдении отмечено послеоперационное осложнение. У пациента, которому было выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапароскопически-ассистированной резекции илеоцекального отдела кишечника и стриктуропластики подвздошной кишки, в раннем послеоперационном периоде, на 5-е сутки, возникла картина кишечного кровотечения, вероятнее всего, из области илеоасцендоанастомоза. Консервативные мероприятия оказались неэффективными, в связи с чем больной в срочном порядке был оперирован. Хирургическое вмешательство было выполнено в объеме рerezекции тонкой кишки с зоной илеоасцендоанастомоза и стриктуропластики единым блоком, илеостомии по Бруку.

Все пациенты после операции были выписаны из стационара, в среднем, на 8 сутки (5-19). В дальнейшем во всех наблюдениях проводилась противорецидивная терапия, а средний период наблюдения составил 12 месяцев (от 11 до 21).

Для более подробного описания возможностей органосохраняющей методики, представим вашему вниманию следующий клинический случай.

Пациент Г., и/б № 5535/17, 40 лет, поступил в клинику с жалобами на периодическое вздутие живота. Анамнез заболевания прослеживался с октября 2011 года, когда на фоне полного благополучия отметил прогрессирующую потерю массы тела, повышение температуры тела в вечернее время суток до 38°C. Пациент обратился в наш центр, где при обследовании впервые был установлен диагноз БК с поражением терминального отдела подвздошной кишки. Была назначена гормональная терапия в дозировке 40 мг со схемой снижения. Однако пациент на протяжении с 2011 по 2015 гг. постоянно

получал гормональную терапию. В этот период времени пациент у нас не наблюдался. В феврале 2015 г. с целью преодоления гормональной зависимости была назначена терапия азатиоприном и будесонидом. Однако в июле 2015 года при плановом обследовании в тонкой кишке выявлены участки сужения, вероятнее всего, воспалительного характера, после чего назначена биологическая терапия препаратом адалимумаб. При очередном обследовании в январе 2017 года по данным колоноскопии выявлено сужение терминального отдела подвздошной кишки до 0,5 см в Д без клинических проявлений нарушения кишечной проходимости, после чего пациенту была рекомендована смена биологического препарата на цертолизумаб пэгол в дозе 400 мг. Далее при контрольном обследовании (компьютерная томография с энтерографией, УЗИ и колоноскопия) в июле 2017 года отмечена отрицательная динамика: выявлены протяженные стриктуры тонкой кишки с сужением просвета до 0,2 см с нарушением кишечной проходимости. В связи с этим констатирована неэффективность проводимой терапии и пациенту было предложено хирургическое лечение.

Далее приводим подробное описание диагностического комплекса, выполненного пациенту. По данным КТ-энтерографии (Рис. 1): в дистальном отделе подвздошной кишки на протяжении 35 см от баугиниевой заслонки выявляется циркулярное утолщение стенки от 0,5 до 1,0 см с сужением просвета кишки до 0,5 см. Выявляется повышенное накопление контрастного вещества слизистой оболочкой; подсли-

зистый слой утолщен за счет отека и фиброзных изменений. Отмечается повышенная васкуляризация измененного участка. Проксимальнее выявляются еще два участка сужения до 0,2-0,3 см протяженностью 1,5 см и 3,0 см. Стенки утолщены до 0,5-0,6 см с незначительным накоплением контрастного вещества. Проксимальнее измененных отделов отмечается расширение петель тонкой кишки до 4 см.

По данным УЗИ брюшной полости (Рис. 2), стенка терминального отдела подвздошной кишки на протяжении около 10-15 см утолщена до 5-6,2 мм за счет всех слоев. Измененный сегмент кишки опускается в полость малого таза, наружный контур на одном участке неровный. В терминальном отделе, на протяжении 30 мм, в подслизистом слое выявляются узкие гипоехогенные дефекты (язвы), просвет кишки сужен. При проведении компрессионной ультразвуковой эластографии (Рис. 3) тонкая кишка прокрашивается в мозаичный цвет картирования, коэффициент жесткости – 3,43 (наличие фиброзной ткани). При доплерографии в энергетическом режиме патологическая васкуляризация не определяется, что косвенно может говорить о преобладании фиброзного компонента в стенке кишки.

По данным колоноскопии выявлена рубцово-воспалительная стриктура в зоне илеоцекального перехода с остаточным просветом до 0,5 см.

Учитывая полученные данные, у больного констатирована неэффективность консервативной терапии с формированием множественных стриктур тонкой кишки и нарушением кишечной проходимости.

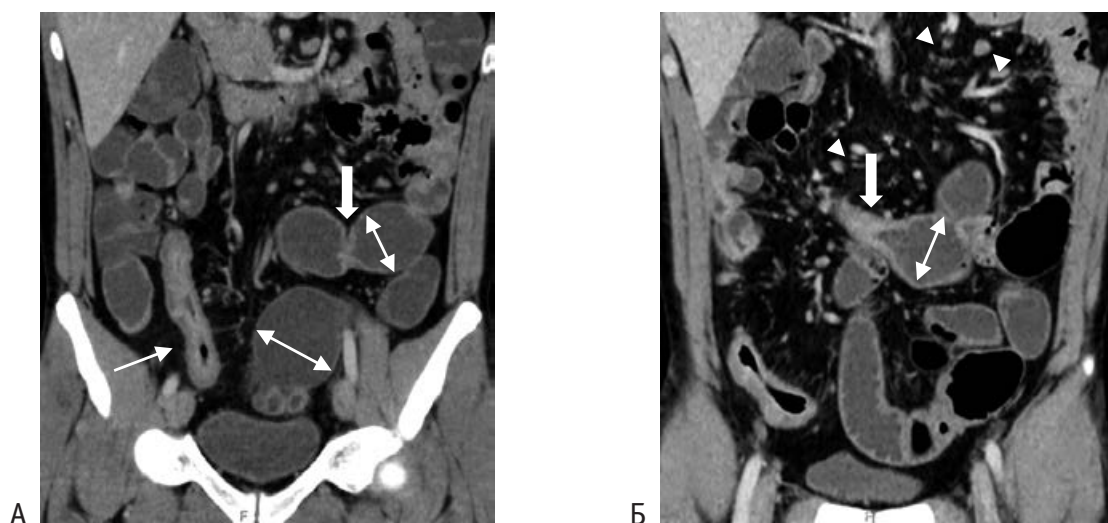


Рисунок 1. КТ-энтерограмма с ретроградным заполнением тонкой кишки водой в условиях внутривенного контрастирования больного Г. (И/б № 5535/17). А и Б – участок фибро-воспалительного сужения (тонкая стрелка) и короткие стриктуры (толстые стрелки); неравномерное расширение просвета тонкой кишки (двойные стрелки); мезентериальная лимфаденопатия (головки стрелок).

Picture 1. CT-enterogram with retrograde filling of the bowel with water under conditions of intravenous contrasting of the patient G. A and B – a plot of fibro-inflammatory constriction (thin arrow) and short strictures (thick arrows); uneven dilatation of the lumen of the small intestine (double arrows); mesenteric lymphadenopathy (arrowheads).



Рисунок 2. Ультрасонограмма измененного сегмента подвздошной кишки в B-режиме больного Г. (И/б № 5535/17), чрескожное исследование, продольное сканирование. Между маркерами (++) – утолщенная стенка кишки за счет всех слоев. 1-язвы в виде дефектов в подслизистом слое, 2-наружный контур кишки неровный за счет формирования неполного внутреннего свища.

Picture 2. Ultrasonogram of the modified segment of the ileum in B-mode of the patient G., percutaneous examination, longitudinal scanning. Between the markers (++) – thickened intestinal wall due to all layers. 1-ulcers in the form of defects in the submucosal layer, 2-outer contour of the intestine uneven due to the formation of an incomplete internal fistula.

В связи с этим, в плановом порядке пациенту было выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапароскопически-ассистированной резекции илеоцекального отдела кишечника, множественной стриктуропластики тонкой кишки по Heineke-Mikulicz. Троякары были установлены следующим образом: 10 мм – в области пупка для камеры, 10 мм – в левой мезогастральной, 5 мм – в левой подвздошной областях. При лапароскопической ревизии терминальный отдел подвздошной кишки на протяжении около 30 см с выраженными воспалительными изменениями: стенка кишки утолщена, отечна, серозная оболочка гиперемирована, инъецирована сосудами, также отмечается «наползание» брыжейки на стенку кишки. При дальнейшей ревизии в 190 см от илеоцекального перехода выявлено 6 участков сужения размером до 2 см на протяжении 50 см, просвет тонкой кишки между ними расширен до 3 см (Рис. 4А). Выполнена срединная мини-лапаротомия до 6 см, в рану выведен мобилизованный участок илеоцекального отдела и тонкая кишка, которые были повторно осмотрены. На расстоянии 190 см проксимальнее илеоцекального перехода обнаружена стриктура тонкой кишки протяженностью 1,0 см, просвет кишки при пальпации в зоне стриктуры не определяется. Проксимальнее неё на расстоянии 10-15 см друг от друга – 5 аналогичных участков максимальной протяженностью 2 см. Принято решение о расширении объема вмешательства за счёт стриктуропластики. От пластики одного из участков на расстоянии 240 см от илеоцекального перехода решено воздержаться ввиду незначительных види-

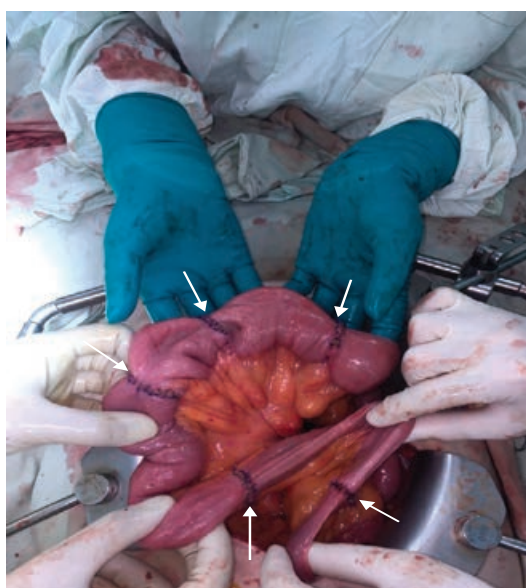


Рисунок 3. Интраоперационная фотография больного Г. (И/б № 5535/17). А – множественные стриктуры тонкой кишки до 2 см протяженностью (указаны стрелками). Б – вид выполненных стриктуропластик тонкой кишки (указаны стрелками).

Picture 3. Intraoperative photograph of the patient G. А – multiple strictures of the small intestine up to 2 cm in length (indicated by arrows). В – a type of executed strictureplasty of the small bowel (indicated by arrows).

мых патологических изменений с преобладанием воспалительного компонента, достаточного просвета кишки, с учетом предполагаемой в дальнейшем консервативной (биологической) терапии. Выполнена резекция илеоцекального отдела кишечника (5 см слепой кишки и 30 см терминального отдела подвздошной кишки) с формированием ручного илеоасцендоанастомоза по типу «конец-в-конец» двумя рядами швов: наружный – узловый, внутренний – непрерывный нитью Викрил 3-0. Далее выполнено 5 стриктуропластик пораженных участков тонкой кишки по Heineke-Mikulicz однорядными узловыми швами нитью Викрил 4-0 (Рис. 4Б). Длительность операции составила 240 минут с кровопотерей не более 100 мл.

Послеоперационный период протекал гладко. Стул восстановился на 3-е сутки. В лабораторных показателях грубых отклонений от нормы не было.

По данным морфологического исследования (Рис. 4): в подслизистом слое кишки и в брыжейке определяются выраженный фиброз (наиболее выражен в протяженном участке сужения с деформацией слоев стенки кишки), очаги липоматоза, утолщение соединительнотканых прослоек в мышечном слое.

На 8-е сутки после операции пациент выписан из стационара. Рекомендована смена биологической терапии на препарат Ведолизумаб.

Период наблюдения пациента после проведенного хирургического лечения составил 9 месяцев.

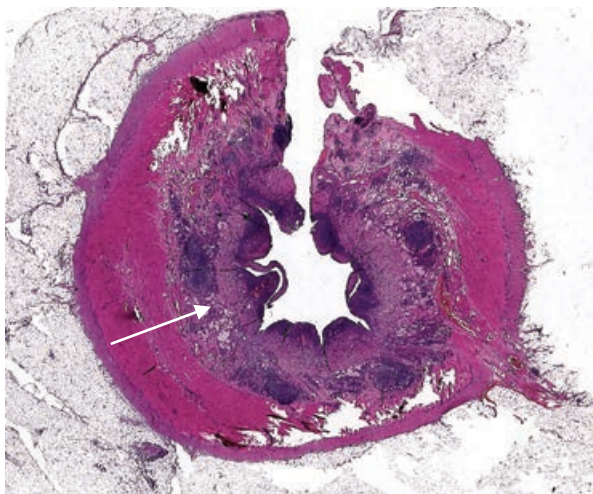


Рисунок 4. Срез стенки кишки в зоне стриктуры (полностенный срез; окраска гематоксилином и эозином). Выраженный фиброз подслизистого слоя стенки кишки на фоне хронического активного воспаления (указан стрелкой).

Picture 4. A section of the intestinal wall in the stricture zone (full-wall section; hematoxylin and eosin staining). Pronounced fibrosis of the submucous layer of the intestinal wall against the background of chronic active inflammation (indicated by an arrow).

При плановом осмотре через 8 месяцев после операции больной жалоб не предъявлял. По данным КТ-энтерографии, УЗИ органов брюшной полости и колоноскопии воспалительных изменений в тонкой и толстой кишках не определялось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что частота операций на тонкой кишке по поводу осложненной формы БК в последние десятилетия уменьшается, риск хирургического вмешательства все равно остается высоким (16,3%, 33,3% и 46,6% к 1, 5 и 10 году от начала заболевания, соответственно) [9]. Аналогичные данные были получены в ходе популяционного исследования из Австралии, где общий риск оперативного лечения у пациентов с БК составлял 31,7% и 43,3% к 5 и 10 году заболевания, соответственно [10,11]. Известно, что 25% больных, оперируются повторно в течение первых 5 лет даже в случае проведения противорецидивной терапии [12]. В случае многократного выполнения резекции участков тонкой кишки, пациент теряет протяжённый абсорбирующий участок кишечника, что нередко приводит к развитию синдрома короткой кишки (СКК). Важно отметить, что при резекциях протяженных участков тощей кишки СКК возникает реже, чем при удалении части подвздошной кишки. Основная причина данного синдрома – недостаточность витаминов А, D, Е, К и В12, нарушение всасывания желчных кислот, а также водно-электролитные нарушения, нередко приводящие к серьезным последствиям, включая летальный исход [13]. В связи с этим, органосохраняющие операции выглядят перспективнее резекции. Основным методом профилактики СКК является выполнение стриктуропластики на местах сужений в тонкой кишке. Lee and Papaioannou одними из первых описали применение данной методики у пациентов с БК еще в 1982 году [14]. При этом, в данной работе описаны успешные результаты у пациентов, как с изолированной стриктуропластикой, так и в комбинации с резекцией части кишки. Впоследствии было опубликовано большое количество работ, указывающих на безопасность и эффективность стриктуропластики [15-19]. Крайне важно отметить, что такие послеоперационные осложнения, как несостоятельность швов анастомоза, кишечное кровотечение и внутрибрюшные абсцессы встречаются у 4% пациентов после стриктуропластики, что соответствует показателям после резекции части кишки [20]. Рецидивы, в месте ранее выполненной пластики, регистрируются у 28% больных в течение 5 лет после операции. При этом, данные показатели также не отличаются от частоты рецидивов после резекций [17,20]. Таким образом,

стремление выполнить органосохраняющую операцию, приводит к профилактике СКК, что, несомненно, играет важную роль в жизни пациентов с БК. Последние три десятка лет тактика хирургического лечения БК претерпевает изменения за счет увеличения доли органосохраняющих операций. Бесспорным является тот факт, что уменьшение границ резекции у пациентов с БК тонкой кишки является жизненно важным аспектом для профилактики СКК в будущем. Перед тем как сделать выбор между различными вариантами лечения у пациента со стриктурирующей формой БК, необходимо оценить анатомию стриктур (их количество, локализацию, длину и форму), а также сопутствующие осложнения (абсцессы, свищи, дисплазия или рак) совместно с эндоскопическими и рентгенологическими данными. При этом, в некоторых случаях, комбинация различных хирургических методов (резекция и стриктуропластика) успешно может применяться у определенной когорты больных. Важно подчеркнуть, что послеоперационные осложнения и рецидивы в отдаленном периоде

не отличаются среди пациентов, перенесших стриктуропластику или резекцию кишки. Более того, у больных с распространенным поражением тонкой кишки, владение методикой стриктуропластики позволяет сохранять тонкую кишку.

Представленный нами материал демонстрирует результаты успешного выполнения 21 стриктуропластики у 7 пациентов. Вероятнее всего, такое количество пластик было связано с освоением и активным внедрением методики. Полученный опыт подтверждает данные литературы о низком уровне послеоперационных осложнений и безопасности методики, выполняемой в специализированном лечебном учреждении. Несомненно, что необходимо накопление опыта подобных операций и собственного анализа отдаленного послеоперационного периода, а также проведение российских мультицентровых исследований, посвященных этому вопросу.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Халиф И.Л., Варданян А.В., Шапина М.В. и соавт. Противорецидивная терапия болезни Крона в послеоперационном периоде. Обзор литературы. *Колопроктология*. 2017; № 3(61), с. 63-70.
2. Шельгин Ю.А., Кашников В.Н., Болихов К.В., Варданян А.В. Предикторы эффективности илеостомии при осложненных формах болезни Крона толстой кишки. *Анналы хирургии*. 2012; № 3, с. 37-42.
3. Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации. *Колопроктология*. 2019; № 1, с. 7-38.
4. Варданян А.В., Кашников В.Н., Болихов К.В. и соавт. Лапароскопическая илеостомия при болезни Крона. *Колопроктология*. 2011; № 3, с. 20-23.
5. Шельгин Ю.А., Кашников В.Н., Болихов К.В., Варданян А.В. Илеостомия и ее эффективность при осложненных формах болезни Крона толстой кишки. *Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2012; т. 4, № 3, с. 19-23.
6. Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Кашников В.Н. и соавт. Единый лапароскопический доступ при многоэтапном хирургическом лечении пациента с язвенным колитом. *Колопроктология*. 2013; № 3(45), с. 30-31.
7. Шельгин Ю.А., Кашников В.Н., Болихов К.В. и соавт. Эффективность илеостомии при болезни Крона толстой кишки с перианальными поражениями. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; т. 21, № 6, с. 64-68.
8. Strong SA, Koltun WA, Hyman NH et al. Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum*. 2007;50:1735-1746. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-9012-7>
9. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;145(5):996-1006. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.041>
10. Kariyawasam VC, Selinger CP, Katelaris PH, et al. Early use of thiopurines or methotrexate reduces major abdominal and perianal surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1382-1390. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000119>
11. Toh JWT, Wang N., Young CJ et al. Major Abdominal and Perianal Surgery in Crohn's Disease: Long-term Follow-up of Australian Patients With Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(1):67-76. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000975>
12. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, et al. Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1739-48. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.297>
13. Roy P, Kumar D. Strictureplasty. *Br J Surg*. 2004;91:1428-1437. <https://doi.org/10.1002/bjs.4804>
14. Lee EC, Papaioannou N, Ann R. Minimal surgery for chronic obstruction in patients with extensive or universal Crohn's disease. *Coll Surg Engl*. 1982;64:229-233
15. Alexander-Williams J. The technique of intestinal strictureplasty. *Colorectal Dis*. 1986;1(54):7.
16. Tonelli F, Alemanno G, Di Martino C, et al. Results of surgical treatment for jejunal Crohn's disease: choice between resection, strictureplasty, and combined treatment. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(7):1071-1078. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1497-x>
17. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1968-1986. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-0279-5>
18. Rottoli M, Vallicelli C et al. Predictors of early recurrence after strictureplasty for Crohn's disease of the small bowel during the years of biologics. *Dig Liver Dis*. 2018 Dec 8. pii: S1590-8658(18)31266-0. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.027>
19. Mege D, Panis Y. Unmet Therapeutic Needs: Focus on Intestinal Fibrosis Surgical Approach: Resection, Strictureplasty and Others. *Dig Dis*. 2017;35(1-2):38-44. <https://doi.org/10.1159/000449081>
20. Maguire LH, Alavi K et al. Surgical Considerations in the Treatment of Small Bowel Crohn's Disease. *J Gastrointest Surg*. 2017 Feb;21(2):398-411. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3330-9>

REFERENCES

1. Khalif I.L., Vardanyan A.V., Shapina M.V. et al. Anti-relapse therapy of Crohn's disease in the postoperative period. Literature review. *Koloproktologia*. 2017; No. 3 (61), pp. 63-70. (in Russ.)
2. Shelygin Yu.A., Kashnikov V.N., Bolikhov K.V., Vardanyan A.V. Predictors of ileostomy efficacy in complicated forms of Crohn's disease of the colon. *Annals of surgery*. 2012; No. 3, p. 37-42. (in Russ.)
3. Shelygin Yu.A. Clinical guidelines. *Koloproktologia*. 2019; № 1, с. 7-38. (in Russ.)
4. Vardanyan A.V., Kashnikov V.N., Bolikhov K.V. et al. Laparoscopic ileostomy for Crohn's disease. *Koloproktologia*. 2011; № 3, p. 20-23. (in Russ.)
5. Shelygin Yu.A., Kashnikov V.N., Bolikhov K.V., Vardanyan A.V. Ileostomy and its effectiveness in complicated forms of Crohn's disease of the colon. *Bulletin of the North-West State Medical University. I.I. Mechnikova*. 2012; v. 4, no. 3, pp. 19-23. (in Russ.)
6. Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Kashnikov V.N. et al. Single laparoscopic access in the multi-stage surgical treatment of a patient with ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2013; no. 3(45), pp. 30-31. (in Russ.)
7. Shelygin Yu.A., Kashnikov V.N., Bolikhov K.V. et al. Efficacy of ileostomy in Crohn's disease of the colon with perianal lesions. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011; v. 21, no. 6, pp. 64-68. (in Russ.)
8. Strong SA, Koltun WA, Hyman NH et al. Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum*. 2007;50:1735-1746. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-9012-7>
9. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;145(5):996-1006. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.041>
10. Kariyawasam VC, Selinger CP, Katelaris PH, et al. Early use of thiopurines or methotrexate reduces major abdominal and perianal surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1382-1390. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000119>
11. Toh JWT, Wang N, Young CJ et al. Major Abdominal and Perianal Surgery in Crohn's Disease: Long-term Follow-up of Australian Patients With Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(1):67-76. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000975>
12. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, et al. Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1739-48. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.297>
13. Roy P., Kumar D. Strictureplasty. *Br J Surg*. 2004;91:1428-1437. <https://doi.org/10.1002/bjs.4804>
14. Lee EC, Papaioannou N., Ann R. Minimal surgery for chronic obstruction in patients with extensive or universal Crohn's disease. *Coll Surg Engl*.1982;64:229-233
15. Alexander-Williams J. The technique of intestinal strictureplasty. *Colorectal Dis*. 1986;1(54):7.
16. Tonelli F, Alemanno G, Di Martino C, et al. Results of surgical treatment for jejunal Crohn's disease: choice between resection, strictureplasty, and combined treatment. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(7):1071-1078. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1497-x>
17. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1968-1986. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-0279-5>
18. Rottoli M, Vallicelli C et al. Predictors of early recurrence after strictureplasty for Crohn's disease of the small bowel during the years of biologics. *Dig Liver Dis*. 2018 Dec 8. pii: S1590-8658(18)31266-0. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.027>
19. Mege D, Panis Y. Unmet Therapeutic Needs: Focus on Intestinal Fibrosis Surgical Approach: Resection, Strictureplasty and Others. *Dig Dis*. 2017;35(1-2):38-44. <https://doi.org/10.1159/000449081>
20. Maguire LH, Alavi K et al. Surgical Considerations in the Treatment of Small Bowel Crohn's Disease. *J Gastrointest Surg*. 2017 Feb;21(2):398-411. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3330-9>

БОЛЕЗНЬ КРОНА И МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Таратина О.В., Макаrchук П.А., Высоцкая Л.Л.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского), г. Москва, Россия

Болезнь Крона и множественная миелома – патологические процессы, развитие которых, по крайней мере, частично, связано с нарушением иммунной регуляции. Болезнь Крона часто сочетается с внекишечными проявлениями со стороны разных органов и систем (суставов, кожи, глаз и др.). Реже встречаются гематологические внекишечные проявления, такие как миелодиспластический синдром, апластическая аутоиммунная анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, В12-дефицитная анемия. Список внекишечных проявлений болезни Крона постоянно расширяется, в том числе появляется все больше описаний сочетания болезни Крона с заболеваниями системы крови. В статье представлен редкий клинический случай сочетания воспалительного заболевания кишечника и лимфопролиферативного заболевания. Пациентке 53 лет в 1993 г. был диагностирован язвенный колит, получала Сульфасалазин 4 г в сутки. В 2015 г. при очередном обострении на основании колоноскопии диагноз был пересмотрен в сторону болезни Крона. Получала кортикостероидную терапию. В 2018 г. при контрольном обследовании в анализах выявлено повышение уровня общего белка до 117 г/л. Пациентке выполнена стеральная пункция, на основании миелограммы диагностирована множественная миелома.

[Ключевые слова: воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, множественная миелома]

.....
Для цитирования: Таратина О.В., Макаrchук П.А., Высоцкая Л.Л. Болезнь Крона и множественная миелома: описание клинического случая и обзор литературы. *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 84-95.
.....

CROHN'S DISEASE AND MULTIPLE MYELOMA: A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Taratina O.V., Makarchuk P.A., Vysotskaya L.L.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia
(director – professor D.Yu.Semenov)

Crohn's disease and multiple myeloma are pathological entities, the development of which, at least in part, is associated with an immune dysregulation. Crohn's disease is often combined with extra-intestinal manifestations from different organs and systems (joints, skin, eyes, etc.). Hematological extra-intestinal manifestations, such as myelodysplastic syndrome, aplastic autoimmune anemia, autoimmune thrombocytopenia, B12-deficiency anemia are less common. The list of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease is constantly expanding, including more and more descriptions of the combination of Crohn's disease with diseases of the blood system. The paper presents a rare clinical case of a combination of Crohn's disease and multiple myeloma.

The female patient is 53 years old. In 1993 ulcerative colitis was diagnosed and she received Sulfasalazine 4gr per day. In 2015, with the recurrent attack, the diagnosis was transformed towards Crohn's disease basing on colonoscopy. She received steroid therapy. In 2018 the control examination revealed an increase in the level of total protein to 117gr/l. Patient underwent a sternal biopsy. Multiple myeloma was diagnosed on the basis of a myelogram.

[Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, multiple myeloma, aplastic anemia, cobalamin deficiency, extraintestinal manifestation]

.....
For citation: Taratina O.V., Makarchuk P.A., Vysotskaya L.L. Crohn's Disease and multiple myeloma: clinical case and literature review. *Koloproktologia*, 2019; v. 18, № 3(69), pp. 84-95.
.....

Для корреспонденции: Таратина Олеся Валериевна. – 129110, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Тел.: +7 (926) 245-66-59; e-mail: taratina.o@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Сочетание у одного больного множественной миеломы и болезни Крона – крайне редкая клиническая ситуация. В литературе на сегодняшний день опубликовано лишь 11 таких случаев, и всего 16 больных, коморбидных по ММ и ВЗК (поиск по ключевым словам «plasmacytoma», «multiple myeloma», «inflammatory bowel diseases», «ulcerative colitis», «Crohn's disease») [1-13], при этом ни одного – на русском языке (поиск в базе данных e-library по ключевым словам «плазмоцитомы», «множественная миелома», «воспалительные заболевания кишечника», «болезнь Крона», «язвенный колит»). Поэтому мы сочли интересным публикацию еще одного такого случая, имевшего место в нашей практике.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Х., 53 лет, впервые поступила в отделение гастроэнтерологии и гепатологии в 2015 г. с жалобами на жидкий стул до 5-6 раз в сутки с примесью слизи, периодически боли в левых отделах живота. Из анамнеза известно, что пациентке в 1993 г. по месту жительства был диагностирован на основании колоноскопии левосторонний язвенный колит. Пациентка получала Сульфасалазин 4 г в сутки с положительным эффектом. В дальнейшем пациентка самостоятельно периодически принимала сульфасалазин 2-3 г в сутки, не обследовалась, к врачам не обращалась.

Ухудшение состояния в 2015 г., когда появился частый жидкий стул до 10 раз в сутки с примесью слизи и крови, боль в животе, повышение температуры до 37,5°C. Пациентка была госпитализирована по месту жительства. Во время госпитализации была выполнена сигмоскопия – выявленные эрозивно-язвенные изменения слизистой были расценены как обострение язвенного колита. Учитывая клиническую и эндоскопическую картину, пациентке был назначен преднизолон 120 мг в/в. Затем больная была переведена в нашу клинику.

На момент поступления пациентка получала в/в стероиды в течение 5 дней. За это время частота стула сократилась в 2 раза, практически полностью исчезла примесь крови в стуле, однако сохранялась лихорадка и боль в животе. Обследование было продолжено. Учитывая неполный осмотр толстой кишки при предыдущем эндоскопическом исследовании, повторно была выполнена колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки (Рис. 1).

Подвздошная кишка осмотрена на протяжении 15 см – слизистая розовая, бархатистая, ворсинки не утолщены. Купол слепой кишки расправляется при инсуффляции, просвет не деформирован, складки сохранены, слизистая розовая, сосудистый рисунок четкий. В восходящей, поперечной, нисходящей ободочной, сигмовидной кишках складки сохранены, тонус низкий, перистальтика активная, слизистая розовая, сосудистый рисунок смазан. На фоне практически неизменной слизистой определяются множественные щелевидные язвы в сигмовидной, нисходящей ободочной, поперечной ободочной и восходящей ободочной кишках. Контактной кровоточивости

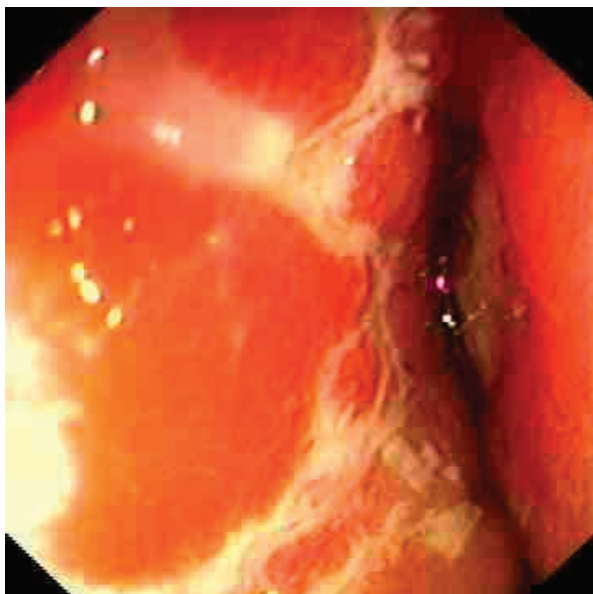


Рисунок 1. Щелевидные язвенные дефекты слизистой сигмовидной кишки при колоноскопии у пациентки Х., 2015 г.



Рисунок 2. Афтозные изменения слизистой оболочки сигмовидной кишки при колоноскопии у пациентки Х., 2018 год

Таблица 1. Лабораторные показатели больной X.

Показатели	2015 г.	2018 г.	Референсные значения
Общий белок, г/л	68	117	64-83
Альбумин, г/л	34	37	35-52
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	16	15	0-40
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	15	12	0-40
Железо, мкмоль/л	9,8	15,7	6,6-28,3
СРБ, мг/л	6,4	4,4	0,01-4,99
Гемоглобин, г/л	105	93,7	120-140
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,2	10,9	4,0-9,0
Лимфоциты, %	19	57,7	19-37
СОЭ, мм/ч	21	64	2-15

Таблица 2. Миелограмма пациентки X.

Показатель	Значение	Референсные значения
Бласты, %	1,2	0,4-1,6
Миелоциты нейтрофильные, %	2,6	7-12,2
Метамиелоциты нейтрофильные, %	7,2	8-15
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,0	12,8-23,7
Сегментоядерные нейтрофилы, %	12,0	13,1-24,1
Сегментоядерные эозинофилы, %	0,6	0,4-2,4
Сегментоядерные базофилы, %	0,4	0-0,5
Моноциты, %	1,2	0,7-3,1
Лимфоциты, %	9,2	4,3-13,7
Плазматические клетки, %	57,0	0,1-1,8
Эритробласты, %	0,2	0,2-1,1
Нормоциты базофильные, %	0,4	1,4-4,6
Нормоциты полихроматофильные, %	2,0	8,9-16,9
Нормоциты оксифильные, %	2,0	0,8-5,6
Мегакариоциты в мазках, количество в препарате	единичные в препарате	До 10 в препарате

нет. Прямая кишка интактна. Выявленные изменения слизистой толстой кишки позволили пересмотреть диагноз в сторону БК. Новый диагноз: активная БК с поражением толстой кишки (восходящей, поперечной, нисходящей ободочной и сигмовидной), просветная форма, средней тяжести.

Пациентка продолжила кортикостероидную терапию с положительным эффектом – купированы все клинические симптомы. Больная была выписана с рекомендациями постепенно снижать дозу преднизолона до полной отмены, прием азатиоприна 150 мг в сутки и повторная госпитализация для контрольной колоноскопии через год. Однако, через год больная на контрольный осмотр не явилась, т.к. чувствовала себя хорошо. Азатиоприн не принимала из-за отсутствия препарата в аптечной сети. Клиническая ремиссия продолжалась 3 года без поддерживающей терапии. Очередное обострение с учащением стула до 5 раз в сутки с примесью слизи в марте 2018 г с повторной госпитализацией в клинику. Пациентке выполнена колоноскопия (Рис. 2).

Аппарат проведен в подвздошную кишку на 20 см, просвет кишки не деформирован, складки хорошо

выражены, слизистая оболочка розовая, бархатистая. Купол слепой кишки: просвет купола не деформирован, слизистая розовая. Устье аппендикулярного отростка сомкнуто. Баугиниева заслонка губовидной формы, розовая. Восходящая, поперечная, нисходящая кишки: на всем протяжении сглажены складки, просвет немного сужен, сосудистый рисунок сохранен, определяются множественные белесые рубцы, в сигмовидной кишке, сосудистый рисунок перестроен по типу сетчатого, видны единичные афты. Прямая кишка: складки сохранены, слизистая розовая, сосудистый рисунок четкий.

В общем анализе крови выявлена анемия (гемоглобин 93,7 г/л, Эритроциты $3,02 \times 10^{12}$ /л, анизоцитоз, пойкилоцитоз), лимфоцитоз (57,7%), СОЭ 64 мм/ч.

Из лабораторных показателей обращал на себя внимание значительно повышенный уровень общего белка, чего не было при предыдущей госпитализации. Биохимический анализ крови в сравнении с 2015 г. приведен в таблице 1.

Электрофорез белков сыворотки отклонений от нормы не выявил (М-градиент не обнаружен).

Белок Бенс-Джонса в моче не был обнаружен.

Таблица 3. Список опубликованных случаев сочетания ВЗК и ММ (по G. Reynolds [8] с дополнениями и уточнениями)

Автор, год	Основной диагноз, локализация	Возраст/пол	Лечение ВЗК	Длительность ВЗК до дебюта ММ
Haeney M.R., 1977 [1]	ЯК, проктосигмоидит	63/М	Сульфасалазин, циклофосфамид + ГКС	6 месяцев
Haeney M.R., 1977 [1]	ЯК, проктосигмоидит	61/Ж	Сульфасалазин, стероидная пена	3 года
Robertson E.J., 1986 [2]	БК, терминальный илеит	66/Ж	Резекция	14 лет
Nakajima H., 1990 [3]	БК, илеоколит	36/М	Наблюдение	45 месяцев
Ligato S., 1996 [4]	БК, илеоколит	45/М	Не указано	13 лет
Minami A., 1999 [5]	тотальный ЯК	58/Ж	Сульфасалазин	5 лет
Minami A., 1999 [5]	БК, илеоколит	59/Ж	Преднизолон, 5-АСК	9 лет
Mateja F., 2000 [6]	БК, локализация не указана	63/М	Не указано	Не указано
Freeman H.J., 2002 [7]	БК, терминальный илеит	68/М	Сульфасалазин, резекция	30 лет
Reynolds G.J., 2007 [8]	БК, илеоколит	50/Ж	Азатиоприн, меркаптопурин, инфликсимаб	5 лет
Liu H., 2008 [9]	ЯК, протяженность не указана	49/Ж	Даклизумаб, 5-АСК	14 лет
Liu H., 2008 [9]	БК, локализация не указана	50/М	Резекция, инфликсимаб	6 лет
Talamo G., 2010 [10]	БК, локализация не указана	57/М	Азатиоприн	Не указано
Yadav S., 2013 [11]	ЯК, протяженность не указана	40/М	5-АСК, инфликсимаб	22 года
Schrenk K.G., 2015 [12]	БК, локализация не указана	57/Ж	Не указано	Не указано
Park S.Y., 2017 [13]	БК, локализация не указана	36/М	Азатиоприн, 5-АСК, ГКС, инфликсимаб, адалимумаб	16 лет
2018	БК, толстая кишка	58/Ж	ГКС	25 лет

На рентгенограммах костей черепа достоверных деструктивных изменений не обнаружено. Была проведена стерильная пункция – выявлено значительное увеличение числа плазматических клеток, снижение количества миелоцитов и сегментоядерных нейтрофилов.

На основании результатов стерильной пункции (Табл. 2), был поставлен диагноз множественной миеломы (ММ) 3 ст.

Учитывая низкую активность болезни Крона, пациентке был назначен только азатиоприн 150 мг в сутки. Дальнейшее лечение было продолжено в отделении гематологии, где по поводу ММ был назначен индукционный курс химиотерапии с таргетным препаратом – ингибитором протеасом Бортезомибом. На фоне этой терапии в течение 2 месяцев у больной практически полностью нормализовались показатели периферической крови, уровень общего белка 69 г/л. Пациентка продолжает получать Бортезомиб на фоне противорецидивной терапии болезни Крона азатиоприн 150 мг при полном отсутствии кишечной симптоматики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология как болезни Крона, так и множественной миеломы на сегодняшний день не установлена, но в патогенезе обоих заболеваний, по край-

ней мере, частично, лежат иммунные нарушения – избыточная продукция провоспалительных цитокинов, прежде всего, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и интерлейкина 1b (ИЛ-1b) [14,15]. При ВЗК первая линия защиты слизистой, включая секреторные IgA или продукцию слизи, часто скомпрометирована, что приводит к системному ответу на антигены, которые проникли через кишечный слизистый барьер, и активации В-лимфоцитов и плазматиков [5,13,16]. Хроническая стимуляция В-лимфоцитов способствует моноклональной пролиферации ПК и иногда приводит к моноклональной гаммапатии неопределенного генеза (МГНГ) [17]. Следует иметь в виду, что воспалительный инфильтрат стенки кишки при БК состоит не только из лимфоцитов, но, в значительной степени, из плазматических клеток. В свою очередь, много случаев ММ возникли из МГНГ в результате ряда генетических нарушений [18]. С другой стороны, длительный прием основных групп препаратов, применяющихся при болезни Крона: глюкокортикостероидов, цитостатиков и антител к фактору некроза опухоли-α (ФНО-α), согласно ряду сообщений, может повышать риск развития злокачественных новообразований, и развитие ММ – не исключение. Кроме того, среди возможных факторов риска ММ обсуждается влияние ионизирующего излучения, а при болезни Крона пациенты часто подвергаются воздействию относительно больших доз ионизирующей радиа-

ции на протяжении своего заболевания, что также может быть фактором риска развития ММ.

Поскольку в патогенезе обоих заболеваний есть общие механизмы, возможно существование причинной связи между БК и ММ.

Впервые плазмацитоз у пациента с ВЗК (язвенным колитом) описал в 1952 году Fadem R.S. [19]. В 1964 году Bernstein J.S. и Nixon D.D. обсуждали пациента с язвенным колитом, у которого ММ была диагностирована на фоне плазмацитоза костного мозга 19,5-21,5% [20]. С того времени методы и критерии диагностики как ВЗК, так и ММ существенно продвинулись, однако с 1964 года и до настоящего времени опубликовано всего 16 случаев сочетания ММ и ВЗК [1-13], из которых у одиннадцати пациентов была болезнь Крона и у пяти – язвенный колит (Табл. 3). Из шестнадцати ранее опубликованных в литературе случаев ассоциации ВЗК с ММ было семь пациентов мужского пола и девять женщин. Длительность ВЗК до постановки диагноза множественной миеломы составляла от 6 месяцев до 30 лет, медиана 9 лет. Что касается лечения ВЗК, только пятеро из этих пациентов получали антитела к ФНО- α , (четверо получали инфликсимаб, который в 1 случае был заменен на адалимумаб, одна больная получала в рамках клинического исследования даклизумаб). Лечение четырех пациентов включало терапию цитостатиками (1 больной получал циклофосфамид, трое – азатиоприн, который у одной больной был заменен на 6-меркаптопурин), трое системно получали стероиды, 5 пациентов не получали иммуномодулирующей терапии. Три публикации не содержат информации о терапии ВЗК.

Поскольку сочетание ММ и БК казуистично, эпидемиологические данные о частоте данной патологии отсутствуют, однако, проведено несколько популяционных исследований, посвященных поиску ассоциации воспалительных заболеваний кишечника с лимфопродлиферативными заболеваниями [7,8,13,21-24]. В 1981 году Greenstein и соавт. описали повышение заболеваемости лимфомами у 1227 пациентов БК, предположительно связанную с иммунодефицитом и использованием иммуносупрессивных препаратов или с повышенным воздействием ионизирующей радиации [25]. Однако исследование 1985 года тех же авторов, включившее еще 734 пациента ВЗК (всего 1961) не выявило статистически значимого увеличения заболеваемости внекишечными неоплазиями

у больных ЯК и БК, за исключением неходжкинских лимфом [24]. Тенденция к увеличению риска лимфом при БК в работе Persson P. и соавт. была статистически недостоверна [22]. В работе Arseneau K. и соавторов [21], опубликованной в 2001 г., двухлетняя кумулятивная заболеваемость лимфоидными/миелоидными злокачественными новообразованиями при БК составила 3,87/1000 против 2,12/1000 в контроле. Авторы не разделяли лимфоидные и миелоидные неоплазии и учитывали только стационарные случаи БК [21]. Freeman H. из 1000 пациентов с БК сообщает о 5 случаях миелоидных и лимфоидных неоплазий, включая 1 случай ММ, то есть значимое увеличение кумулятивной возраст-стандартизованной заболеваемости этими нозологиями по сравнению с контролем [7]. Более поздние крупные популяционные исследования [26, 27] не выявили повышенного риска лимфопродлиферативных заболеваний при болезни Крона, за исключением пациентов, получавших тиопурины [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случай, приведенный в данной статье, демонстрирует редкое сочетание БК и ММ. Вопрос о том, является ли ММ внекишечным, т.е. патогенетически связанным с БК, проявлением или самостоятельным заболеванием, остается открытым. У нашей пациентки не было обсуждаемых в настоящее время факторов, провоцирующих развитие ММ: ей не проводили рентгенологические исследования с высокой лучевой нагрузкой, иммуносупрессоры (азатиоприн) больная стала получать, когда ММ уже была выявлена. Вероятно, что оба заболевания обусловлены иммунодефицитом и в их развитии участвуют одни и те же цитокины. Вопрос о связи БК и ММ требует дальнейшего углубленного изучения. Проблематичным остается вопрос о терапии БК у нашей больной, т.к. азатиоприн теоретически повышает риск развития лимфопродлиферативных заболеваний. Препарат был назначен в связи с низкой активностью БК и необходимостью лечения ММ генно-инженерным биологическим препаратом. В перспективе может быть рассмотрен вариант с применением биологических препаратов для БК.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haeney MR, Ross IN, Thompson RA, Asquith P. IgG myeloma presenting as ulcerative colitis. *Journal of clinical pathology*. 1977;30(9): 862-867.
2. Robertson EJ, Al-Kaisi NK, Vareska GJ, Ponsky JL. Plasmacytoma of

- the ileum complicating Crohn's disease: report of a case and review of the literature. *Surgery*. 1986;100(5):916-923.
3. Nakajima H, Munakata A, Yoshida Y. Extraintestinal cancers in Crohn's disease. *Digestion*. 1990; 47(1): 1-7.

4. Ligato S, El-Naggar A, Cleary KR, Manning J. Extramedullary plasmacytoma mimicking primary colonic carcinoma in a patient with Crohn's disease. Case report and literature review. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1996.; 120(3):279-282.
5. Minami A, Iwai A, Watanabe Y, Nagamatsu H, et al. Two cases of inflammatory bowel disease with multiple myeloma. *Journal of gastroenterology*. 1999;34(5): 629-633.
6. Mateja F, Maly J, Tichy M, Langr F. Uncommon combination of multiple myeloma in three patients. *Vnitřní lékařství*. 2000;46(7):413-417.
7. Freeman HJ. Tabulation of myeloid, lymphoid and intestinal malignancies in Crohn's disease. *Canadian journal of gastroenterology. Journal canadien de gastroenterologie*. 2002;16(11):779-784.
8. Reynolds GJ, Annis KA, de Villiers WJ. Review article: multiple myeloma and inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(9):2022-2028.
9. Liu H, Moreb JS. Association of multiple myeloma and inflammatory bowel diseases. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(3): 863-864.
10. Talamo G, Barochia A, Zangari M, Loughran TP. Multiple myeloma presenting as CEA-producing rectal cancer. *Rare tumors*. 2010;2(1):e4.
11. Yadav S, Kumar R, Jaiyesimi IA, Chisti MM. Aggressive plasmablastic multiple myeloma in a 42-year-old: is inflammatory bowel disease or infliximab treatment to be blamed? *BMJ case reports*. 2013.
12. Schrenk KG, Katenkamp K, Felber J, Muggel LO, et al. Lower gastrointestinal bleeding in a patient with Crohn's disease and plasma cell leukemia in remission. *Annals of hematology*. 2015;94(12):2063-2065.
13. Park SY, Kim JM, Kang HJ, Kim M, et al. Crohn's disease and smoldering multiple myeloma: a case report and literature review. *Intestinal research*. 2017;15(2):249-254.
14. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Interrelations between interleukin-6, interleukin-1 beta, plasma C-reactive protein values, and in vitro C-reactive protein generation in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994;35(1):77-83.
15. Ito H. IL-6 and Crohn's disease. Current drug targets. *Inflammation and allergy*. 2003;2(2): 125-130.
16. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology*. 1989; 97(6): 1562-1584.
17. Carter A, Tatarsky I. The physiopathological significance of benign monoclonal gammopathy: a study of 64 cases. *British journal of haematology*. 1980; 46(4):565-574.
18. Greipp PR, Lust JA. Pathogenetic relation between monoclonal gammopathies of undetermined significance and multiple myeloma. *Stem cells*. 1995;13 (Suppl 2): 10-21.
19. Fadem RS. Differentiation of plasmocytic responses from myelomatous diseases on the basis of bone-marrow findings. *Cancer*. 1952;5(1):128-137.
20. Bernstein JS, Nixon DD. Ulcerative Colitis Disguised as Multiple Myeloma. *The American journal of digestive diseases*. 1964;9: 625-633.
21. Arseneau KO, Stukenborg GJ, Connors AF Jr., Cominelli F. The incidence of lymphoid and myeloid malignancies among hospitalized Crohn's disease patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(2):106-112.
22. Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck CE, et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 1994; 107(6):1675-1679.
23. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1991;67(7): 2015-2019.
24. Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1985; 56(12): 2914-2921.
25. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH Jr. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer*. 1981; 48(12): 2742-2745.
26. Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(5):617-622.
27. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, et al. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2001; 121(5): 1080-1087.
28. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-1625.

REFERENCES

1. Haeney MR, Ross IN, Thompson RA, Asquith P. IgG myeloma presenting as ulcerative colitis. *Journal of clinical pathology*. 1977;30(9): 862-867.
2. Robertson EJ, Al-Kaisi NK, Vareska GJ, Ponsky JL. Plasmacytoma of the ileum complicating Crohn's disease: report of a case and review of the literature. *Surgery*. 1986;100(5):916-923.
3. Nakajima H, Munakata A, Yoshida Y. Extraintestinal cancers in Crohn's disease. *Digestion*. 1990; 47(1): 1-7.
4. Ligato S, El-Naggar A, Cleary KR, Manning J. Extramedullary plasmacytoma mimicking primary colonic carcinoma in a patient with Crohn's disease. Case report and literature review. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1996.; 120(3):279-282.
5. Minami A, Iwai A, Watanabe Y, Nagamatsu H, et al. Two cases of inflammatory bowel disease with multiple myeloma. *Journal of gastroenterology*. 1999;34(5): 629-633.
6. Mateja F, Maly J, Tichy M, Langr F. Uncommon combination of multiple myeloma in three patients. *Vnitřní lékařství*. 2000;46(7):413-417.
7. Freeman HJ. Tabulation of myeloid, lymphoid and intestinal malignancies in Crohn's disease. *Canadian journal of gastroenterology. Journal canadien de gastroenterologie*. 2002;16(11):779-784.
8. Reynolds GJ, Annis KA, de Villiers WJ. Review article: multiple myeloma and inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(9):2022-2028.
9. Liu H, Moreb JS. Association of multiple myeloma and inflammatory bowel diseases. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(3): 863-864.
10. Talamo G, Barochia A, Zangari M, Loughran TP. Multiple myeloma presenting as CEA-producing rectal cancer. *Rare tumors*. 2010;2(1):e4.
11. Yadav S, Kumar R, Jaiyesimi IA, Chisti MM. Aggressive plasmablastic multiple myeloma in a 42-year-old: is inflammatory bowel disease or infliximab treatment to be blamed? *BMJ case reports*. 2013.
12. Schrenk KG, Katenkamp K, Felber J, Muggel LO, et al. Lower gastrointestinal bleeding in a patient with Crohn's disease and plasma cell leukemia in remission. *Annals of hematology*. 2015;94(12):2063-2065.
13. Park SY, Kim JM, Kang HJ, Kim M, et al. Crohn's disease and smoldering multiple myeloma: a case report and literature review. *Intestinal research*. 2017;15(2):249-254.
14. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Interrelations between interleukin-6, interleukin-1 beta, plasma C-reactive protein values, and in vitro C-reactive protein generation in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994;35(1):77-83.
15. Ito H. IL-6 and Crohn's disease. Current drug targets. *Inflammation and allergy*. 2003;2(2): 125-130.
16. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and

-
- intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology*. 1989; 97(6): 1562-1584.
17. Carter A, Tatarsky I. The physiopathological significance of benign monoclonal gammopathy: a study of 64 cases. *British journal of haematology*. 1980; 46(4):565-574.
18. Greipp PR, Lust JA. Pathogenetic relation between monoclonal gammopathies of undetermined significance and multiple myeloma. *Stem cells*. 1995;13 (Suppl 2): 10-21.
19. Fadem RS. Differentiation of plasmocytic responses from myelomatous diseases on the basis of bone-marrow findings. *Cancer*. 1952;5(1):128-137.
20. Bernstein JS, Nixon DD. Ulcerative Colitis Disguised as Multiple Myeloma. *The American journal of digestive diseases*. 1964;9: 625-633.
21. Arseneau KO, Stukenborg GJ, Connors AF Jr., Cominelli F. The incidence of lymphoid and myeloid malignancies among hospitalized Crohn's disease patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(2):106-112.
22. Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck CE, et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 1994; 107(6):1675-1679.
23. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1991;67(7): 2015-2019.
24. Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1985; 56(12): 2914-2921.
25. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH Jr. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer*. 1981; 48(12): 2742-2745.
26. Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(5):617-622.
27. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, et al. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2001; 121(5): 1080-1087.
28. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-1625.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-84-95>

CROHN'S DISEASE AND MULTIPLE MYELOMA: A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Taratina O.V., Makarchuk P.A., Vysotskaya L.L.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy,
Moscow, Russia
(director – professor D.Yu. Semenov)

Crohn's disease and multiple myeloma are pathological entities, the development of which, at least in part, is associated with an immune dysregulation. Crohn's disease is often combined with extra-intestinal manifestations from different organs and systems (joints, skin, eyes, etc.). Hematological extra-intestinal manifestations, such as myelodysplastic syndrome, aplastic autoimmune anemia, autoimmune thrombocytopenia, B12-deficiency anemia are less common. The list of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease is constantly expanding, including more and more descriptions of the combination of Crohn's disease with diseases of the blood system. The paper presents a rare clinical case of a combination of Crohn's disease and multiple myeloma.

The female patient is 53 years old. In 1993 ulcerative colitis was diagnosed and she received Sulfasalazine 4gr per day. In 2015, with the recurrent attack, the diagnosis was transformed towards Crohn's disease basing on colonoscopy. She received steroid therapy. In 2018 the control examination revealed an increase in the level of total protein to 117g/l. Patient underwent a sternal biopsy. Multiple myeloma was diagnosed on the basis of a myelogram.

[Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, multiple myeloma, aplastic anemia, cobalamin deficiency, extraintestinal manifestation]

For citation: Taratina O.V., Makarchuk P.A., Vysotskaya L.L. Crohn's Disease and multiple myeloma: clinical case and literature review. *Koloproktologia*, 2019; v. 18, № 3(69), pp. 84-95.

For correspondence: Taratina O.V., Shchepkina street, 61/2, Moscow, 129110, Russia; tel.: +7 (926) 245-66-59; e-mail: taratina.o@gmail.com.

INTRODUCTION

The combination of multiple myeloma (MM) and Crohn's disease (CD) in one patient is an extremely rare clinical situation. Only 11 such cases have been published in the literature to date, and only 16 patients, comorbid in MM and IBD (search for keywords «plasmacytoma», «multiple myeloma», «inflammatory bowel diseases», «ulcerative colitis», «Crohn's disease») [1-13], while none – in Russian (search in the database library for keywords «plasmacytoma», «multiple myeloma», «inflammatory bowel disease», «Crohn's disease», «ulcerative colitis»). Therefore, we found it interesting to publish another such case that took place in our practice.

CLINICAL OBSERVATION

Patient X., female, aged 53, first entered the gastroenterology and hepatology unit in 2015 with complaints of liquid stools up to 5-6 times a day with a mixture of mucus, periodical pain in the left abdomen. From the history it is known that the patient, in 1993 at the place of residence, was diagnosed left-sided ulcerative colitis by colonoscopy. The patient received

Sulfasalazine 4g per day with a positive effect. There after, the patient independently periodically took sulfasalazine 2-3 g per day, was not examined, and did not go to see doctors.

Deterioration was noticed in 2015, when there was a frequent liquid stool up to 10 times a day with a mixture of mucus and blood, abdominal pain, fever up to 37.5 C. The patient was hospitalized at the place of residence. During hospitalization sigmoidoscopy was performed. The identified erosive and ulcerative changes in the mucosa were regarded as an acute ulcerative colitis. Given the clinical and endoscopic picture, the patient was prescribed prednisolone 120 mg /i.v. Then the patient was transferred to our clinic.

At the time of admission, the patient received i.v. steroids for 5 days. During this time, the frequency of the stool decreased twice, almost completely disappeared admixture of blood in the stool, but remained fever and abdominal pain. The examination was continued.

Taking into account the incomplete examination of the colon in the previous endoscopic study, a colonoscopy with an examination of the terminal part of the ileum was performed again (Fig. 1).

The Ileum segment of 15 cm long was examined – mucosal layer was pink, velvety, villi were not thickened.

The dome of the cecum was straightened by insufflation, the lumen was not deformed, the folds were preserved, the mucosal layer was pink, the vascular pattern was clear. In the ascending, transverse, descending colon, sigmoid colon folds were preserved, tone was low, peristalsis was active, mucosal layer was pink, vascular pattern was lubricated. Against the background of virtually unchanged mucosa, multiple slit-like ulcers in the sigmoid, descending colon, transverse colon and ascending colon were determined. There was no contact bleeding. Rectum was intact. The revealed changes in the colon mucosa allowed to reconsider the diagnosis in the direction of CD. **New diagnosis:** active CD with lesions of the colon (ascending, transverse, descending colon and sigmoid), luminal form, moderate severity. The patient continued corticosteroid therapy with a positive effect – all clinical symptoms stopped. The patient was discharged with recommendations to gradually reduce the dose of prednisolone until complete withdrawal. She was prescribed azathioprine 150 mg per day and re-hospitalization for control colonoscopy in a year. However, a year later the patient did not appear for a control examination, because she felt well. Azathioprine was not taken due to the lack of the drug in the pharmacy network. The clinical remission lasted 3 years without maintenance therapy. Another recurrent acute attack with an increase in stool up to 5 times a day with an admixture of mucus took place in March 2018, resulting in re-hospitalization in the clinic. The patient underwent colonoscopy (Fig. 2). The device was entered in the ileum at 20 cm, the lumen of the intestine was not deformed, the folds were well expressed, the mucosal layer was pink, velvety. Dome of

the cecum: the lumen of the dome was not deformed, mucosal layer was pink. The mouth of the appendicular process was closed. Bauhinia lip-shaped valve was pink. Ascending, transverse, descending intestine: the folds were smoothed all the way through, the lumen was slightly narrowed, the vascular pattern was preserved, multiple whitish scars were revealed, in the sigmoid colon, the vascular pattern was rebuilt according to the type of mesh, single afts were visible. Rectum: folds were preserved, mucosal layer was pink, vascular pattern was clear. The general blood analysis revealed anemia (hemoglobin 93.7 g/L, red blood cells $3.02 \times 10^{12}/L$, anisocytosis, poikilocytosis), lymphocytosis (57.7%), ESR 64 mm/h. Of laboratory indicators a dramatically increased level of total protein was noted, which was not at the previous hospitalization. Biochemical blood test in comparison with 2015 is given in table 1. Electrophoresis of serum proteins showed no abnormalities (M-gradient was not detected). No Bens-Jones protein was found in the urine. No significant destructive changes were found on the x-rays of the skull bones. A sternal puncture was performed – a significant increase in the number of plasma cells, a decrease in the number of myelocytes and segmental neutrophils were revealed. Based on the results of sternal puncture (Table 2), multiple myeloma was diagnosed (MM) in the 3d stage. Given the low activity of Crohn's disease, the patient was prescribed only azathioprine 150 mg per day. Further treatment was continued at the department of hematology, where due to the MM the induction chemotherapy with the targeted drug – the proteasome Bortezomib inhibitor – was assigned. Against the

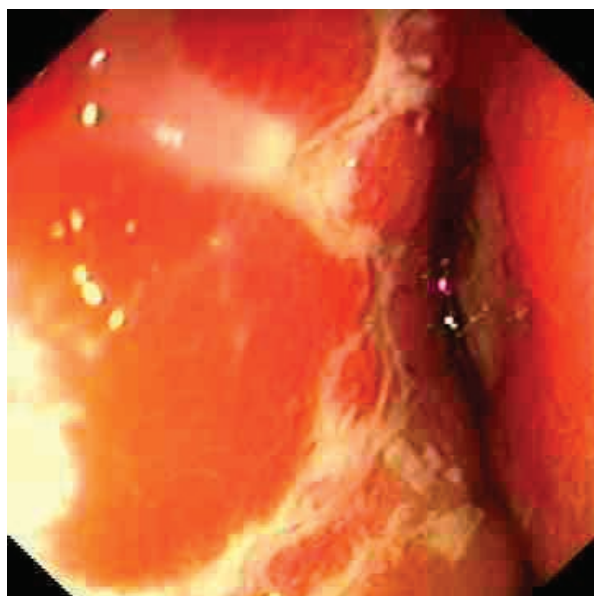


Figure 1. Slit-like ulcers of the mucosa of the sigmoid colon during colonoscopy in a female patient X., 2015



Figure 2. Aphthous lesions of mucosal layer of the sigmoid colon during colonoscopy in patient X., 2018

Table 1. Laboratory parameters of patient X

Indicators	2015	2018	Reference values
Total protein, g/l	68	117	64-83
Albumin, g/l	34	37	35-52
Alanine aminotransferase, U/l	16	15	0-40
Aspartate aminotransferase, U/l	15	12	0-40
Ferrous, $\mu\text{mol/l}$	9,8	15,7	6,6-28,3
CRP, mg/l	6,4	4,4	0,01-4,99
Hemoglobin, g/l	105	93,7	120-140
White blood cells, $\times 10^9/\text{l}$	9,2	10,9	4,0-9,0
Lymphocytes, %	19	57,7	19-37
ESR, mm/h	21	64	2-15

Table 2. Myelogram of patient X

Indicator	Value	Reference values
Blasts, %	1,2	0.4-1.6
Neutrophil Myelocytes, %	2,6	7-12.2
Neutrophil Metamyelocytes, %	7,2	8-15
Stab neutrophils, %	4,0	12.8-23.7
Segmental neutrophils, %	12,0	13.1-24.1
Segmental eosinophils, %	0,6	0.4-2.4
Segmental basophils, %	0,4	0-0.5
Monocytes, %	1,2	0.7-3.1
Lymphocytes, %	9,2	4.3-13.7
Plasma cells, %	57,0	0.1-1.8
Erythroblasts, %	0,2	0.2-1.1
Basophilic normocytes, %	0,4	1.4-4.6
Polychromatophilic normocytes, %	2,0	8.9-16.9
Normocytes, oxyphilic, %	2,0	0.8-5.6
Megakaryocytes in smears, the amount in the preparation	single cells in the preparation	Up to 10 in the preparation

background of this therapy, within 2 months in the patient peripheral blood parameters and the level of total protein of 69 g/l almost completely normalized. The patient continues to receive Bortezomib against the background of anti-relapse therapy of Crohn's disease with azathioprine 150 mg in the complete absence of intestinal symptoms.

DISCUSSION

The etiology of both Crohn's disease and multiple myeloma has not been established to date, but the pathogenesis of both diseases, at least in part, is caused by immune disorders – excessive production of proinflammatory cytokines, primarily interleukin 6 (IL-6) and interleukin 1b (IL-1b) [14,15]. In IBD, the first line of mucosal protection, including secretory IgA or mucus production, is often compromised, leading to a systemic response to antigens that have penetrated the intestinal mucosa barrier, and activation of B-lymphocytes and plasmocytes [5,13,16]. Chronic stimulation of B-lymphocytes promotes PC monoclonal

proliferation and sometimes leads to monoclonal gammopathy of uncertain genesis (MGNG) [17]. It should be borne in mind that the inflammatory infiltrate of the intestinal wall in CD consists not only of lymphocytes, but, to a large extent, of plasma cells. In turn, many MM cases arose from MGNG as a result of a number of genetic disorders [18]. On the other hand, long-term use of the main groups of drugs used in Crohn's disease: glucocorticosteroids, cytostatics and antibodies to tumor necrosis factor- α (TNF- α) – according to a number of reports may increase the risk of malignant tumors, and the development of MM is not an exception. In addition, among the possible risk factors for MM, the effect of ionizing radiation is discussed, and in Crohn's disease, patients are often exposed to relatively large doses of ionizing radiation throughout their disease, which can also be a risk factor for MM. Since there are common mechanisms in the pathogenesis of both diseases, there may be a causal relationship between CD and MM.

For the first time plasmacytosis in a patient with IBD (ulcerative colitis) was described in 1952 by Fadem R.S. [19]. In 1964, Bernstein J.S. and Nixon D. discussed

Table 3. List of published cases of combination of GCS and MM (by G. Reynolds [8] with supplements and clarifications)

Author, year	Basic diagnosis, localization	Age/sex	The treatment of IBD	The duration of IBD before the MM's debut
Haeney M.R., 1977 [1]	ulcerative colitis, proctosigmoiditis	63/M	Sulfasalazine, cyclophosphamide + GCS	6 months
Haeney M.R., 1977 [1]	ulcerative colitis, proctosigmoiditis	61/F	Sulfasalazine, steroidfoam	3 years
Robertson E.J., 1986 [2]	CD, terminalileitis	66/F	Resection	14 years
Nakajima H., 1990 [3]	CD, ileocolitis	36/M	Observation	45 months
Ligato S., 1996 [4]	CD, ileocolitis	45/M	Unspecified	13 years
Minami A., 1999 [5]	Total ulcerative colitis	58/F	Sulfasalazine	5 years
Minami A., 1999 [5]	CD, ileocolitis	59/F	Prednisone, 5-ASA	9 years
Mateja F., 2000 [6]	CD, localization unspecified	63/M	Unspecified	Unspecified
Freeman H.J., 2002 [7]	CD, terminalileitis	68/M	Sulfasalazine, resection	30 years
Reynolds G.J., 2007 [8]	CD, ileocolitis	50/F	Azathioprine, mercaptopurine, infliximab	5 years
Liu H., 2008 [9]	ulcerative colitis, length unspecified	49/F	Daclizumab, 5-ask	14 years
Liu H., 2008 [9]	CD, localization unspecified	50/M	Resection, infliximab	6 years
Talamo G., 2010 [10]	CD, localization unspecified	57/M	Azathioprine	Unspecified
Yadav S., 2013 [11]	ulcerative colitis, length unspecified	40/M	5-ASA, infliximab	22 years
Schrenk K.G., 2015 [12]	CD, localization unspecified	57/F	Unspecified	Unspecified
Park S.Y., 2017 [13]	CD, localization unspecified	36/M	Azathioprine, 5-ASA, GCS, infliximab, adalimumab	16 years
2018	CD, colon	58/F	glucocorticosteroids	25 years

a patient with ulcerative colitis, in whom MM was diagnosed against the background of bone marrow plasmocytosis of 19.5-21.5% [20]. Since that time, methods and criteria for the diagnosis of both IBD and MM have advanced significantly, but since 1964 up to date, only 16 cases of combination of MM and IBD have been published [1-13], of which eleven patients had Crohn's disease and five-ulcerative colitis (Table 3).

Of the sixteen cases, previously published in the literature, of association of IBD with MM, seven were male and nine were female patients. The duration of IBD before diagnosis of multiple myeloma ranged from 6 months to 30 years, median 9 years. As for the treatment of IBD, only five of these patients received antibodies to TNF- α , (four received infliximab, which in 1 case was replaced by adalimumab, one patient received in the clinical study daclizumab). Treatment of four patients included cytostatic therapy (1 patient received cyclophosphamide, three – azathioprine, which in one female patient was replaced by 6-mercaptopurine), three systematically received steroids, 5 patients did not receive immunomodulatory therapy. Three publications do not contain information on therapy of IBD.

Since the combination of MM and CD is casuistic, there are no epidemiological data on its incidence. However, several population-based studies have been conducted to find the association of inflammatory bowel diseases with lymphoproliferative diseases [7,8,13,21-24]. In 1981, Greenstein et al. described an increase in the incidence of lymphomas in 1,227 CD patients, presumably associated with immunodeficiency and the use of immunosuppressive drugs or with increased exposure to ionizing radiation [25].

However, the 1985 study by the same authors, which included 734 more patients with IBD (1,961 in total), did not reveal a statistically significant increase in the incidence of extra-intestinal neoplasms in patients with ulcerative colitis and CD, with the exception of non-Hodgkin's lymphomas [24]. The tendency to increase the risk of lymphomas in CD in the work of Persson, P. et al. was not statistically significant [22]. In the work of Arseneau K. and co-authors [21], published in 2001, the two-year cumulative incidence of lymphoid/myeloid malignancies in CD was 3.87/1000 versus 2.12/1000 in the control. The authors did not separate lymphoid and myeloid neoplasia and took into account only in-patient cases of CD [21].

Freeman H. of 1,000 patients with CD reported 5 cases of myeloid and lymphoid neoplasia, including 1 MM case, i.e. a significant increase in cumulative age-standardized incidence of these nosologies compared to control [7]. Later large population studies [26, 27] did not reveal an increased risk of lymphoproliferative diseases in Crohn's disease, with the exception of patients treated with thiopurines [28].

CONCLUSION

The case presented in this article demonstrates a rare combination of CD and MM. The question of whether MM is extra-intestinal, i.e. pathogenetically associated with CD, a manifestation or an independent disease, remains open. Our female patient did not have currently

discussed factors that trigger the development of MM: she was not subjected to x-ray examinations with high radiation exposure, the patient began to take immunosuppressants (azathioprine) when the MM had already been revealed. It is likely that both diseases are caused by immunodeficiency and the same cytokines are involved in their development. The relationship between CD and MM requires further in-depth study. The question of treatment of CD in our patient is still problematic, because azathioprine theoretically increases the risk of lymphoproliferative diseases. The drug was prescribed due to the low activity of CD and the need to treat MM with genetically engineered biological drug. In the future, an option with the use of biological drugs for CD may be considered.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Haeney MR, Ross IN, Thompson RA, Asquith P. IgG myeloma presenting as ulcerative colitis. *Journal of clinical pathology*. 1977;30(9): 862-867.
- Robertson EJ, Al-Kaisi NK, Vareska GJ, Ponsky JL. Plasmacytoma of the ileum complicating Crohn's disease: report of a case and review of the literature. *Surgery*. 1986;100(5):916-923.
- Nakajima H, Munakata A, Yoshida Y. Extraintestinal cancers in Crohn's disease. *Digestion*. 1990; 47(1): 1-7.
- Ligato S, El-Naggar A, Cleary KR, Manning J. Extramedullary plasmacytoma mimicking primary colonic carcinoma in a patient with Crohn's disease. Case report and literature review. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1996.; 120(3):279-282.
- Minami A, Iwai A, Watanabe Y, Nagamatsu H, et al. Two cases of inflammatory bowel disease with multiple myeloma. *Journal of gastroenterology*. 1999;34(5): 629-633.
- Mateja F, Maly J, Tichy M, Langr F. Uncommon combination of multiple myeloma in three patients. *Vnitřní lékařství*. 2000;46(7):413-417.
- Freeman HJ. Tabulation of myeloid, lymphoid and intestinal malignancies in Crohn's disease. *Canadian journal of gastroenterology. Journal canadien de gastroenterologie*. 2002;16(11):779-784.
- Reynolds GJ, Annis KA, de Villiers WJ. Review article: multiple myeloma and inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(9):2022-2028.
- Liu H, Moreb JS. Association of multiple myeloma and inflammatory bowel diseases. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(3): 863-864.
- Talamo G, Barochia A, Zangari M, Loughran TP. Multiple myeloma presenting as CEA-producing rectal cancer. *Rare tumors*. 2010;2(1):e4.
- Yadav S, Kumar R, Jaiyesimi IA, Chisti MM. Aggressive plasmablastic multiple myeloma in a 42-year-old: is inflammatory bowel disease or infliximab treatment to be blamed? *BMJ case reports*. 2013.
- Schrenk KG, Katenkamp K, Felber J, Mugge LO, et al. Lower gastrointestinal bleeding in a patient with Crohn's disease and plasma cell leukemia in remission. *Annals of hematology*. 2015;94(12):2063-2065.
- Park SY, Kim JM, Kang HJ, Kim M, et al. Crohn's disease and smoldering multiple myeloma: a case report and literature review. *Intestinal research*. 2017;15(2):249-254.
- Mazlam MZ, Hodgson HJ. Interrelations between interleukin-6, interleukin-1 beta, plasma C-reactive protein values, and in vitro C-reactive protein generation in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994;35(1):77-83.
- Ito H. IL-6 and Crohn's disease. Current drug targets. *Inflammation and allergy*. 2003;2(2): 125-130.
- Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology*. 1989; 97(6): 1562-1584.
- Carter A, Tatarsky I. The physiopathological significance of benign monoclonal gammopathy: a study of 64 cases. *British journal of haematology*. 1980; 46(4):565-574.
- Greipp PR, Lust JA. Pathogenetic relation between monoclonal gammopathies of undetermined significance and multiple myeloma. *Stem cells*. 1995;13 (Suppl 2): 10-21.
- Fadem RS. Differentiation of plasmocytic responses from myelomatous diseases on the basis of bone-marrow findings. *Cancer*. 1952;5(1):128-137.
- Bernstein JS, Nixon DD. Ulcerative Colitis Disguised as Multiple Myeloma. *The American journal of digestive diseases*. 1964;9: 625-633.
- Arseneau KO, Stukenborg GJ, Connors AF Jr., Cominelli F. The incidence of lymphoid and myeloid malignancies among hospitalized Crohn's disease patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(2):106-112.
- Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck CE, et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 1994; 107(6):1675-1679.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1991;67(7): 2015-2019.
- Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1985; 56(12): 2914-2921.
- Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH, Jr. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer*. 1981; 48(12): 2742-2745.
- Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(5):617-622.
- Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, et al. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2001; 121(5): 1080-1087.
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-1625.

УДВОЕНИЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ (клинический случай)

Филимонов В.Б.^{1,2}, Мотин А.П.¹, Добрынин В.В.¹, Васин Р.В.^{1,2}

¹ ГБУ РО Городская клиническая больница № 11, г. Рязань, Россия
(главный врач – д.м.н В.Б. Филимонов)

² ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский институт
им. академика И.П. Павлова», г. Рязань, Россия
(ректор – профессор, д.м.н. Р.Е. Калинин)

Представлено описание клинического случая редкой патологии – удвоения толстой кишки у пациента в зрелом возрасте, прооперированного по поводу доброкачественного новообразования брюшной полости. Диагноз установлен после гистологического исследования удаленного препарата.

[Ключевые слова: аномалии развития, удвоение толстой кишки]

.....
Для цитирования: Филимонов В.Б., Мотин А.П., Добрынин В.В., Васин Р.В. Удвоение толстой кишки (клинический случай). Колопроктология. 2019; т. 18, № 3(69), с. 96-98.
.....

COLON DUPLICATION (case report)

Filimonov V.B.^{1,2}, Motin A.P.¹, Dobrynin V.V.¹, Vasin R.V.^{1,2}

¹ SBE RR Municipal Clinical Hospital № 11, Ryazan, Russia

² SBEE HPE «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov», Ryazan, Russia

This case report describes a rare condition – colon duplication in patient in adulthood, which underwent surgery for benign abdominal tumor. The diagnosis was established after histological study of the resected specimen.

[Key words: colonic duplication, congenital malformation]

.....
For citation: Filimonov V.B., Motin A.P., Dobrynin V.V., Vasin R.V. Colon duplication (case report). Koloproktologia. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 96-98.
.....

*Адрес для переписки: Добрынин Владимир Васильевич, ГБУ РО Городская клиническая больница № 11, г. Рязань,
ул. Новоселов, д. 26/17, 390005; тел.: +7 (920) 954-68-35; e-mail: dobrinin@inbox.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Удвоением принято называть добавочное аномальное образование, сходное по своей макро- и микро-структуре с основным органом [1-4].

Удвоения желудочно-кишечного тракта – редкие врожденные аномалии, 80% которых диагностируются в возрасте до 2-х лет. Они могут встречаться на всем протяжении желудочно-кишечного тракта от рта до ануса. Удвоения подвздошной кишки наиболее распространены, в то время как удвоения толстой кишки, кистозные или трубчатые, остаются бессимптомными и недиагностированными в большинстве случаев. Диагностика данной аномалии у взрослых крайне редка, литературных данных о частоте встречаемости не найдено.

Частичное или полное удвоение органов может иметь различную длину. Обычно оно представлено на бры-

жеечном крае нормального кишечника без сообщения с просветом.

Анатомически удвоения принято делить на трубчатые (тубулярные), дивертикулярные и кистозные [2,5,6]. Большинство кистозных удвоений остаются бессимптомными и недиагностированными многие годы. Если они манифестируют, то проявляются обструкцией в результате прямого сдавления, кровотечением или запорами.

Для диагностики используются физикальное обследование (иногда дубликатуры определяются в виде пальпируемой опухоли, как в описываемом нами случае), рентгеновские методы с использованием контраста при сообщении дубликатур с полостью кишки (ирригография), МРТ, УЗИ.

Гистологический анализ обнаруживает, по крайней мере, внешний мышечный слой со внутренней

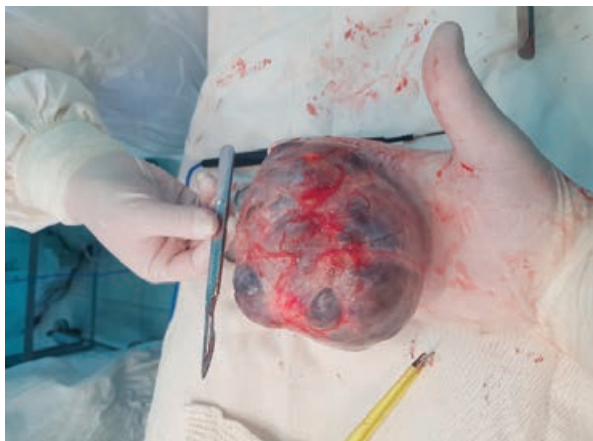


Рисунок 1. Фотография удаленного образования

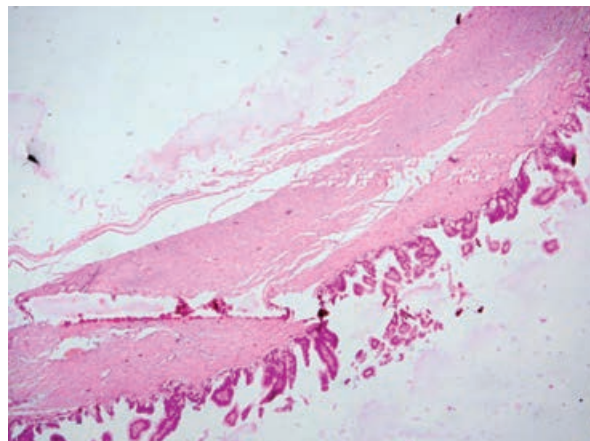


Рисунок 2. Фотография гистологического препарата. Увеличение $\times 40$, гематоксилин-эозин

выстилкой слизистой желудочно-кишечного тракта. При этом, последняя не обязательно соответствует смежному отделу кишечника, может включать различные типы кишечного эпителия.

В большинстве случаев кистозные удвоения могут быть изолировано полностью удалены. Резекции нормального отдела часто являются следствием повреждения его при плотном прикреплении общей стенки или компрессии кровотока в основном органе при изолированном выделении кисты. Как альтернативный подход используют марсупиализацию.

Прогноз при данном заболевании благоприятный.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г., 49 лет поступила в 1 хирургическое отделение ГКБ № 11 планово 10.01.19 с диагнозом: Опухоль брюшной полости, киста брыжейки кишечника? Сопутствующих заболеваний нет.

Из анамнеза: опухоль заметила самостоятельно месяцем ранее при пальпации живота. Обратилась в поликлинику по месту жительства, обследована. Выполнено МРТ (12.12.18): на уровне мезогастрия позади восходящей ободочной кишки (смещая ее кпереди и деформируя ее просвет) определяется внеорганный крупная тонкостенная киста размерами $12 \times 10,7 \times 9,6$ см, отграниченная листками брюшины, с однородным муцинозным содержимым, на фоне которого дифференцируется осадок по типу холестериновых конкрементов, без ограничения диффузии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тулежанов Н.К., Канат Ш.К. Кистозное удвоение купола слепой кишки, осложненное кровотечением, у 4-месячного ребёнка. *Молодой ученый*. 2018; № 27, с. 58-60.
2. Ленюшкин А.И. Хирургическая колопроктология детского воз-

раста. Москва. «Медицина». 1999; с. 122.

По остальным органам – без особенностей. На ФКС от 19.12.18: Слева в области восходящей ободочной кишки создается впечатление взбухания забрюшинного образования в просвет кишки. Прорастания в этой зоне не выявлено. При поступлении: общеклинические анализы в пределах нормы. Большая среднего роста, правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы обычной окраски. АД 120/80 мм рт.ст. Пульс 84 уд. в мин. Живот: при пальпации справа от пупка определяется объемное образование плотноэластическое, без флюктуации, умеренно-подвижное, диаметром 10 см.

На операции: срединная лапаротомия, опухолевидное образование приблизительно 13 см диаметром, располагается между листками брыжейки восходящего отдела толстой кишки. Тупо и остро выделено, не вскрывая просвет.

Послеоперационный период протекал без осложнений, назначались нестероидные противовоспалительные средства, перевязки.

Гистологическое заключение: стенка кисты имеет строение порочно развитого мышечного слоя с выстилкой из эпителия толстой кишки. По периферии – хроническая воспалительная инфильтрация жировой ткани.

Течение послеоперационного периода гладкое. Швы сняты на 7 сутки. Выписана в удовлетворительном состоянии 18.01.19.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

раста. Москва. «Медицина». 1999; с. 122.

3. Okamoto T, Takamizawa S, Yokoi et al. Completely isolated alimentary tract duplication in neonate. *Pediatric Surgery*. 2008; v. 24, № 10, pp. 1145-1147.

4. Stringer M.D. Gastrointestinal duplications. In book: Pediatric Surgery. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag. 2006; p. 239-256.

5. Christine Schad, Narendra Shet, Jeannie Y. Chun. Duplication cyst of the transverse colon. *Applied Radiology*. 2017 September;

pp. 26-27.

6. Felon C., Bolland M.R., Kenny B. et al. A colonic duplication cyst causing bowel ischaemia in a 74-year-old lady. *Journal of surgical case reports*. 2016 august; № 8.

REFERENCES

1. Tuleszanov N.K., Kant Sh.K. Cecum doubling, complicated by bleeding 4 month old baby. *Young scientist*. 2018, no. 27, pp. 58-60. (in Russ.)

2. Leniushkin A.I. Surgical coloproctology of childhood. *Medicine*. 1999; p. 122. (in Russ.)

3. Okamoto T, Takamizawa S, Yokoi et al. Completely isolated alimentary tract duplication in neonate *Pediatric Surgery*, 2008; 24(10): 1145-1147.

4. Stringer MD. Gastrointestinal duplications. In book: Pediatric Surgery. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2006; p. 239-256.

5. Christine Schad, Narendra Shet, Jeannie Y. Chun. Duplication cyst of the transverse colon. *Applied Radiology*. 2017 September; pp.26-27.

6. Felon C, Bolland MR, Kenny B et al. A colonic duplication cyst causing bowel ischaemia in a 74-year-old lady. *Journal of surgical case reports*. 2016 August; no. 8.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-99-103>

ОРХОЭПИДИДИМИТ КАК ВНЕКИШЕЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА (клиническое наблюдение)

Хубезов Д.А.^{1,2}, Трушин С.Н.¹, Огорельцев А.Ю.^{1,2}, Семионкин Е.И.¹

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Рязань, Россия
(ректор – д.м.н. Р.Е. Калинин)

² ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань, Россия
(главный врач – д.м.н. Д.А. Хубезов)

Внекишечные проявления обнаруживаются, по меньшей мере, у четверти пациентов при болезни Крона. В отличие от поражений глаз, суставов и кожи орхоэпидидимит, обусловленный болезнью Крона, встречается крайне редко и описан в единичных публикациях. Однако орхит и эпидидимит описаны при другом аутоиммунном заболевании – болезни Бехтерева и, хотя частота бессимптомного орхита при анкилозирующем спондилите неизвестна, он зачастую диагностируется при обследовании по поводу мужского бесплодия. Нами представлен клинический случай пациента 26 лет, страдающего болезнью Крона с внекишечными проявлениями в виде орхоэпидидимита. Получая лечение в урологическом стационаре, пациент перенес несколько операций, включая орхэктомия справа, но воспалительный процесс прогрессировал, создавая риск лишиться единственного оставшегося яичка. Лишь после илеоцекальной резекции по поводу пенетрирующей формы болезни Крона с образованием илеосигмоидного свища и последующего назначения биологической терапии удалось достичь ремиссии и сохранить единственное яичко.

[Ключевые слова: болезнь Крона, внекишечные проявления, орхит, орхоэпидидимит]

Для цитирования: Хубезов Д.А., Трушин С.Н., Огорельцев А.Ю., Семионкин Е.И. Орхоэпидидимит как внекишечное проявление болезни Крона (клиническое наблюдение). Колопроктология. 2019; т. 18, № 3(69), с. 99-103.

EPIDIDYMOORCHITIS AS AN EXTRAINTESTINAL MANIFESTATION OF CROHN'S DISEASE (case report)

Khubezov D.A.^{1,2}, Trushin S.N.¹, Ogoreltsev A.Y.^{1,2}, Semionkin E.I.¹

¹ Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

² Ryazan State Clinical Hospital, Ryazan, Russia

Extraintestinal manifestations are found at least in a quarter of patients with Crohn's disease. In contrast to eyes lesions, joints and skin, epididymoorchitis caused by Crohn's disease is extremely rare and is described in few papers. However, orchitis and epididymitis are described in another autoimmune disease, ankylosing spondylitis and, although the incidence of asymptomatic orchitis in ankylosing spondylitis is unknown, it is often diagnosed during examinations for male infertility. A clinical case report of a 26-year-old patient suffering from Crohn's disease with extraintestinal manifestations in the form of orchiepididymitis is presented. While receiving treatment in the urological unit, the patient underwent several procedures, including a right-side orchiectomy, but the inflammatory process progressed with the risk of losing the only remaining testicle. Only after ileocecal resection for the penetrating Crohn's disease with ileosigmoid fistula and following biological therapy, it was possible to achieve remission and preserve a single testicle.

[Key words: Crohn's disease, extraintestinal manifestations, orchitis, epididymoorchitis]

For citation: Khubezov D.A., Trushin S.N., Ogoreltsev A.Y., Semionkin E.I. Epididymoorchitis as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease (case report). Koloproktologia. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 99-103.

Адрес для переписки: Огорельцев Александр Юрьевич, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», кафедра факультетской хирургии, ул. Интернациональная, д. 3а, г. Рязань, 390039;
тел.: +79206382841; e-mail: proctologist@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости болезнью Крона. Россия не является исключением, но точные данные по эпидемиологии заболевания имеются лишь по некоторым центрам [1]. Так по Московской области заболеваемость составляет 3,4 на 100 тысяч населения, с ежегодным приростом до 7-9 новых случаев в год [2,3]. Внекишечные проявления при болезни Крона обнаруживаются у 25-46% пациентов [4-6]. В большинстве случаев наблюдаются поражения глаз (увеит), кожи (псориаз, пиодермия, узловатая эритема), суставов (артриты, анкилозирующий спондилит), печени (склерозирующий холангит) [1]. Крайне редко при болезни Крона наблюдается поражение яичек в виде орхита. В базе данных PubMed нам удалось найти лишь две публикации клинических наблюдений орхита при болезни Крона. В первом случае Palmer-Toy и соавт. описали гранулематозный орхит [7], во втором Piton и соавт. опубликовали случай негранулематозного орхита у пациента 21 года, страдавшего болезнью Крона, потребовавший правосторонней орхидэктомии, поскольку нельзя было исключить злокачественный процесс [8]. Мы представляем клиническое наблюдение гнойного эпидидимоорхита у пациента 26 лет, страдающего болезнью Крона.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

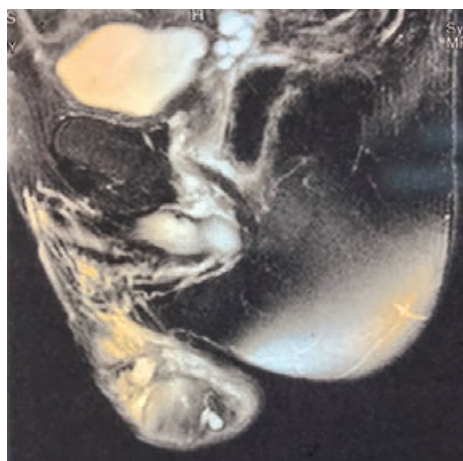
Пациент А., 1988 года рождения. В 2015 г. диагностирована болезнь Крона в форме илеоколита, проводилась гормонотерапия с хорошим эффектом, была назначена поддерживающая терапия азатиоприном 150 мг/сутки, которую пациент самосто-

ятельно перестал принимать. В октябре – ноябре 2016 г. в возрасте 26 лет получал лечение в урологическом отделении городской больницы по поводу острого орхоэпидидимита справа. На фоне противовоспалительной и антибиотикотерапии отмечена положительная динамика. Однако через неделю после выписки вновь был госпитализирован с диагнозом: гнойный орхоэпидидимит справа и оперирован 11.11.2016. Выполнена эпидидимэктомия справа. Гистологическое заключение: гнойный эпидидимит. После выписки к гастроэнтерологу не обращался, поддерживающего лечения болезни Крона не получал. Через год, в октябре 2017 г., был госпитализирован в урологическое отделение той же больницы с диагнозом: свищ области мошонки, 13.10.2017 выполнено иссечение свища, открывавшегося у корня мошонки. Связи свища с кишкой не выявлено. Гистологическое заключение: свищевой ход в коже представлен зрелой грануляционной тканью. В ноябре 2017 г. повторная госпитализация с диагнозом: гнойный орхит справа, 8.11.17 выполнена орхоэктомия справа. Гистологическое заключение: гнойный орхит. В январе 2018 г. получал лечение в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логанова. На КТ-энтерографии 29.12.17: признаки болезни Крона в форме дистального илеита с формированием инфильтрата дистальной части петель и вовлечением толстой кишки на уровне ректосигмоидного перехода. Получал гормонотерапию (метилпреднизолон 48 мг/сутки), микроклизмы с преднизолоном (60 мг/сутки – 30 мг/сутки). После снижения глюкокортикостероида до 36 мг/сутки и отмене микроклизм отметил ухудшение состояния: боли в животе, субфебрилитет, жидкий стул со слизью 3-4 раза в сутки.

В феврале 2018 г. госпитализирован в урологическое отделение больницы с диагнозом: острый орхоэпидидимит единственного левого яичка. На УЗИ мошонки



1



2

Рисунок 1,2. МР томограмма мошонки: в левом яичке на фоне пониженного сигнала на T2-ВИ определяются группы очагов высокого сигнала на T2-ВИ и частично повышенного на T1-ВИ, окруженные низким сигналом (гемосидерин). Правое яичко не определяется

выявлены признаки орхита, кисты придатка. При МРТ мошонки: картину необходимо дифференцировать между абсцессом левого яичка и кровоизлиянием в него (Рис. 1,2).

На фоне антибиотикотерапии фторхинолонами в сочетании с гормонотерапией (метилпреднизолон 40 мг/сутки) отмечен хороший клинический ответ: признаки орхита купированы. Пациент консультирован колопроктологом. На УЗИ брюшной полости обнаружен инфильтрат, располагающийся справа в мезогастрии и включающий в себя петли тонкой кишки и сигмовидную кишку. Прием метилпреднизолона (40 мг/сутки) и азатиоприна (150 мг/сутки) продолжал. При исследовании пассажа бария по кишечнику нарушений проходимости не было выявлено, через 24 часа контраст полностью находился в толстой кишке. На ирригоскопии данных за наличие внутреннего свища также не было получено (Рис. 3).



Рисунок 3. Ирригограмма: туго заполнена ободочная кишка, затеков контраста не выявлено

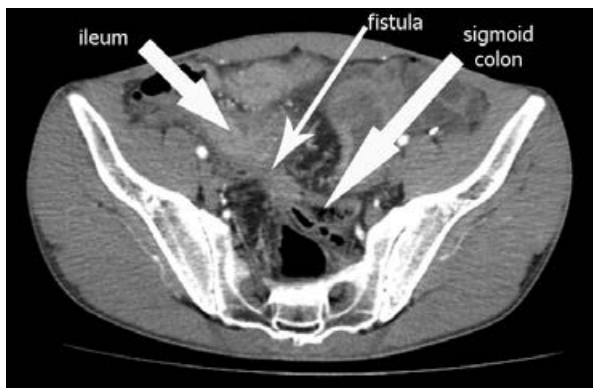


Рисунок 4. КТ-энтерограмма. Стрелками указаны подвздошная кишка с измененной стенкой, сигмовидная кишка, расположение межкишечного свища

В марте 2018 консультирован в поликлинике ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, диагноз: болезнь Крона в форме илеоколита, хроническое рецидивирующее течение, средняя степень тяжести, осложненная формированием инфильтрата петель подвздошной и слепой кишок, тонко-толстокишечным свищем? Гормонрезистентная форма. Рекомендовано проведение биологической терапии. В апреле 2018 консультирован повторно в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова. На КТ-энтерографии 3.04.2018: стенки дистального отдела подвздошной кишки неравномерно утолщены до 13 мм, просвет сужен, умеренное престенотическое расширение неизменной части подвздошной кишки. Ход кишки деформирован с формированием конгломерата, интимно прилежащего к ректосигмоидному переходу, на данном уровне определяется свищ между тонкой и толстой кишкой (Рис. 4). Учитывая наличие межкишечного свища, было рекомендовано оперативное лечение с последующим назначением генно-инженерной биологической терапии.

23.04.2018 г. в отделении колопроктологии больницы выполнена илеоцекальная резекция кишечника с иссечением свища и ушиванием сигмовидной кишки. На операции обнаружено: дистальный отдел подвздошной кишки расширен до 5 см на протяжении 40 см. Восходящая ободочная, поперечная ободочная, нисходящая ободочная кишка пусты, с умеренным пневматозом и истонченной стенкой. В правой подвздошной области определяется плотный инфильтрат, включающий терминальный отдел подвздошной кишки, слепую кишку и дистальную часть сигмовидной кишки, распространяющийся забрюшинно. Свищ между терминальным отделом подвздошной кишки и сигмовидной кишкой отсечен. Участок стенки сигмовидной кишки из области устья свища направлен на гистологическое исследование. Дефект стенки кишки ушит. Илеоцекальный отдел кишечника (измененный участок подвздошной кишки 40 см и слепая кишка) с инфильтратом резецирован и также отправлен на патоморфологическое исследование. Сформирован илеоасцеоднастомоз «конец-в-конец».

При ревизии удаленного препарата (Рис. 5): выявлена обструкция илеоцекального перехода за счет рубцовых изменений стенки кишки и баугиниевой заслонки с утолщением ее до 2 см, а также широкое (1,5 см) отверстие свища в терминальной части подвздошной кишки с разрастаниями грануляционной ткани в непосредственной близости (менее 1 см) от баугиниевой заслонки.

Послеоперационный период протекал без осложнений. С июня 2018 г. пациент получает биологическую терапию препаратом цертолизумаб пэгол. Азатиоприн был отменен. Лечение переносит хорошо. Отмечается

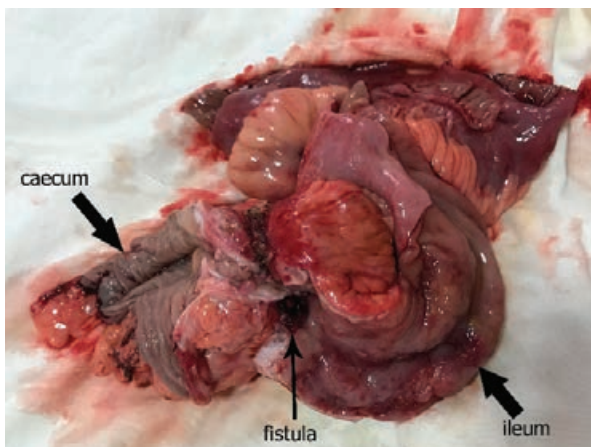


Рисунок 5. Макропрепарат резецированного инфильтрата илеоцекальной области. Стрелками указан вскрытый просвет слепой кишки, подвздошной кишки и отверстие свища

полная клиническая и эндоскопическая ремиссия. Однако при исследовании гормонального профиля отмечается снижение уровня тестостерона при повышенном уровне фолликулстимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ФСГ – 59,78 мМЕ/мл (N-1,5-12,4), ЛГ – 43,90 мМЕ/мл (N-1,7-8,6), Тестостерон – 3,800 нмоль/л (N-8,64-29,0)). В спермограмме при нормальном объеме эякулята определяются лейкоциты, сперматозоидов не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение представляет интерес редкостью поражения яичек при болезни Крона. В доступной литературе описаны лишь два подобных наблюдения. Однако орхит и эпидидимит описаны при другом аутоиммунном заболевании – болезни Бехтерева [9,10]. Таугог и соавт. в эксперименте на крысах показали связь аутоиммунного эпидидимоорхита с геном HLA-B27, ассоциированным с болезнью Бехтерева [11]. Несмотря на то, что частота бессимптомного орхита при анкилозирующем спондилите неизвестна, он зачастую диагностируется при обследовании по поводу мужского бесплодия [12]. По данным литературы, на сегодняшний день бесплодие регистрируется у 13-18% пар, при этом на долю

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербак О.В., Поддубный И.В., Козлов М.Ю. Осложненная болезнь Крона у подростков: особенности, показания к хирургическому лечению, трудности перехода во взрослую сеть (обзор литературы). *Колопроктология* 2017; № 4(62), с. 88-98.
2. Белоусова Е.А., Морозова Н.А., Цодикова О.М. и соавт. Отдаленные результаты лечения болезни Крона инфликсимабом.

мужского бесплодия приходится 45-50% случаев [13], из них в 30-45% причина неизвестна [14], т.е. почти у четверти бесплодных пар мы имеем дело с идиопатическим мужским бесплодием. Navrylyuk и соавт. в своем исследовании уровня воспалительных цитокинов у мужчин, страдающих идиопатическим бесплодием, выявили достоверные изменения их концентрации в крови (IL-1 β , IL-10, IL-18, TGF- β 1, IFN- γ) и семенной жидкости (IL-1 β and IFN- γ) [6]. Памятуя о том, что яички, являясь «забарьерным» органом, могут представлять собой «органы-мишени» при любом аутоиммунном процессе, мы допускаем возможность их поражения при болезни Крона. Мы уверены, что в представленном случае орхоэпидидимит носил аутоиммунный характер, поскольку отличался рецидивирующим течением, устойчивым к лечению, в том числе хирургическому, и купировался только при назначении иммуносупрессивной терапии.

Несмотря на сохранение одного яичка, у пациента при анализе спермограммы отмечается отсутствие сперматозоидов, т.е., возможно, мы имеем дело с бесплодием в возрасте 28 лет в результате внекишечных проявлений болезни Крона. Хотя, необходимо отметить, что никогда ранее показатели спермограммы у него не исследовались. Стоит добавить, что пациент не женат и не имеет детей. Однако есть основания надеяться, что при продолжении биологической терапии после отмены азатиоприна фертильность может восстановиться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о возможности развития орхоэпидидимита, как внекишечного проявления болезни Крона. В подобном случае течение орхоэпидидимита носит упорный рецидивирующий характер, с устойчивостью к антибиотикотерапии. Для улучшения результатов лечения данной категории больных требуется мультидисциплинарный подход с участием как уролога, так и колопроктолога.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; № 5(117), с. 76.

3. Халиф И.Л., Варданян А.В., Шапина М.В. и соавт. Противорецидивная терапия болезни Крона в послеоперационном периоде (обзор литературы). *Колопроктология.* 2017; № 3(61), с. 63-70.

4. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P. et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1116-1122. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
5. Ephgrave K. Extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Surg Clin North Am.* 2007; 87(3):673-680. doi: 10.1016/j.suc.2007.03.003.
6. Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(15):1723-1731. doi: 10.3748/wjg.v18.i15.1723.
7. Palmer-Toy DE, McGovern F, Young R.H. Granulomatous orchitis and vasculitis with testicular infarction complicating Crohn's disease. *J Urol Pathol.* 1999;11:143. doi: 10.1385/JUP:11:2-3:143.
8. Piton N, Roquet ML, Sibert L et al. Focal non granulomatous orchitis in a patient with Crohn's disease. *Diagn Pathol.* 2015;10:39. doi: 10.1186/s13000-015-0273-5.
9. Lange U, Teichmann J. Ankylosing spondylitis and genitourinary infection. *Eur J Med Res.* 1999; 4:1-7.
10. Schiefer HG, Weidner W, Krauss H. Rheumatoid factor-negative arthritis, especially ankylosing spondylitis, and infections of the male urogenital tract. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg.* 1983;255:511-517.
11. Taugro JD, Rival C, van Duivenvoorde LM et al. Autoimmune epididymoorchitis is essential to the pathogenesis of male-specific spondylarthritis in HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2518-2528. doi: 10.1002/art.34480.
12. Schuppe HC, Meinhardt A, Allam JP et al. Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility? *Andrologia.* 2008; 40:84-91. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00837.x.
13. Iammarone E, Balet R, Lower AM et al. Male infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:211-229.
14. Havrylyuk A, Chopyak V, Boyko Y et al. Cytokines in the blood and semen of infertile patients. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(3):337-344. doi: 10.5114/ceji.2015.54596.

REFERENCE

1. Shcherbakova O.V., Poddubny I.V., Kozlov M.Yu. Complicated Crohn's disease in teenagers: peculiarities, indications to surgery, difficulties of transferring to adults service. *Koloproktologia.* 2017; no. 4(62), pp. 88-98 (in Russ.)
2. Belousova E.A., Morozova N.A., Tsodikova O.M. et al. Long-term results of Crohn's disease treatment with infliximab. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2015; no. 5(117). pp. 76 (in Russ.)
3. Khelif I.L., Vardanyan A.V., Shapina M.V. et al. Anti-relapse therapy of Crohn's disease in the postoperative period (review). *Koloproktologia.* 2017; no. 3(61), pp. 63-70. (in Russ.)
4. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P. et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1116-1122. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
5. Ephgrave K. Extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Surg Clin North Am.* 2007; 87(3):673-680. doi: 10.1016/j.suc.2007.03.003.
6. Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(15):1723-1731. doi: 10.3748/wjg.v18.i15.1723.
7. Palmer-Toy DE, McGovern F, Young R.H. Granulomatous orchitis and vasculitis with testicular infarction complicating Crohn's disease. *J Urol Pathol.* 1999;11:143. doi: 10.1385/JUP:11:2-3:143.
8. Piton N, Roquet ML, Sibert L et al. Focal non granulomatous orchitis in a patient with Crohn's disease. *Diagn Pathol.* 2015;10:39. doi: 10.1186/s13000-015-0273-5.
9. Lange U, Teichmann J. Ankylosing spondylitis and genitourinary infection. *Eur J Med Res.* 1999; 4:1-7.
10. Schiefer HG, Weidner W, Krauss H. Rheumatoid factor-negative arthritis, especially ankylosing spondylitis, and infections of the male urogenital tract. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg.* 1983;255:511-517.
11. Taugro JD, Rival C, van Duivenvoorde LM et al. Autoimmune epididymoorchitis is essential to the pathogenesis of male-specific spondylarthritis in HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2518-2528. doi: 10.1002/art.34480.
12. Schuppe HC, Meinhardt A, Allam JP et al. Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility? *Andrologia.* 2008; 40:84-91. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00837.x.
13. Iammarone E, Balet R, Lower AM et al. Male infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:211-229.
14. Havrylyuk A, Chopyak V, Boyko Y et al. Cytokines in the blood and semen of infertile patients. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(3):337-344. doi: 10.5114/ceji.2015.54596.

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «ОРХОЭПИДИДИМИТ КАК ВНЕКИШЕЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА (клиническое наблюдение)»

Хубезов Д.А., Трушин С.Н., Огорельцев А.Ю., Семионкин Е.И.

Внекишечные проявления – одно из самых неизученных состояний при воспалительных заболеваниях кишечника. Яички крайне редко поражаются при болезни Крона.

В связи с этим, мы не можем разделить уверенность авторов в том, что в представленном случае орхоэпидидимит носил аутоиммунный характер. При прочтении статьи возникает ряд противоречий – почему при гнойном орхоэпидидимите объем оперативного вмешательства ограничен эпидидимэктомией? При этом, данных о результатах бактериологического исследования, необходимых для эррадикации возбудителя, приведшего к гнойному процессу, не представлено. В дальнейшем, на фоне терапии фторхинолонами и иммуносупрессивной терапии, признаки орхита купируются, и авторы делают вывод, что данный патологический процесс имеет аутоиммунный механизм. Однако, подобное заключение возможно сделать лишь при условии наличия гранулематозного воспаления, которое, по данным литературы, встречается лишь в 15–25% наблюдений. Вместе с тем, орхоэпидидимит, в общей популяции, является нередким

заболеванием, поэтому в описываемом клиническом случае могло иметь место простое сочетание двух патологических состояний.

Более того, в статье не указано, был ли обследован пациент на наличие заболеваний, передающихся половым путем. Речь идет, в первую очередь, о хламидиозе, микоплазменной и уреоплазменной инфекции, клиническими проявлениями которых может быть рецидивирующее течение орхоэпидидимита. В связи с этим, вывод авторов и их уверенность, что в представленном случае орхоэпидидимит носит аутоиммунный характер, неубедителен. Равным образом, можно сказать и про бесплодие – авторы высказывают гипотезу о наличии взаимосвязи между данным состоянием и болезнью Крона, при этом, остается неясным, каковы были результаты спермограммы у пациента до лечения.

Несмотря на это, мы абсолютно согласны с авторами статьи, что в лечении подобного рода пациентов необходим мультидисциплинарный подход, что позволит грамотно и своевременно оказывать им специализированную помощь.

Варданян А.В.

Лихтер М.С.

ЭЗИКЛЕН®

— Набор* для очищения кишечника —

Калия сульфат + магния сульфат + натрия сульфат¹

УВИДЕТЬ ВСЕ, ЧТО НУЖНО УВИДЕТЬ



Эзиклен® — это высочайшее качество очистки кишечника, в т.ч. труднодоступных правых отделов толстой кишки³



Эзиклен® обладает благоприятным профилем безопасности^{1,2,3}



Эзиклен® удобен в применении¹

- 1 ЛИТР раствора осмотического средства
- Мерный стакан в наборе (мерная риска)
- Фруктовый вкус и запах
- Схема разведения и приема препарата указана в виде картинок в инструкции по медицинскому применению

Источники информации

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эзиклен, регистрационное удостоверение № ЛП-004957.
2. Di Palma JA et al., A Randomized Clinical Study Evaluating the Safety and Efficacy of a New, Reduced-Volume, Oral Sulfate Colon-Cleansing Preparation for Colonoscopy Am J Gastroenterol. 2009; 104: 2275-84.
3. Douglas K, Rex et al. A randomized clinical study comparing reduced-volume oral sulfate solution with standard 4-liter sulfate-free electrolyte lavage solution as preparation for colonoscopy GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY Volume 72, No. 2 : 2010

* Согласно регистрационному удостоверению лекарственного препарата для медицинского применения Эзиклен® № ЛП-004957, зарегистрировано соответствие в следующем составе: концентрат для приготовления раствора для приема внутрь (флакон) 176 мл x 2 (пачка картонная) (в комплекте с полипропиленовым стаканом).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация о лекарственном средстве предоставляется медицинским работникам в соответствии с пп. 4 п. 1 и п. 2 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» для информирования пациентов об аналогичных лекарственных средствах. Имеются противопоказания. Перед использованием следует ознакомиться с инструкцией или обратиться за консультацией к специалисту. ООО «Ипсен»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 17-23, этаж 2 ком 10-27, 30-39 4/1-14, тел.: +7 (495) 258-54-00; факс: +7 (495) 258-54-01, www.ipсен.ru. Служба медицинской поддержки по препаратам компании Ипсен (в рамках инструкции по применению): тел.: 8 (800) 700-40-25 (бесплатный номер телефона по всей Российской Федерации); электронная почта: Medical.Information.Russia_CS@ipсен.com. Контакты для информации о нежелательных явлениях/реакции, претензиях на качество продуктов компании: +7 (916) 999-30-28 (круглосуточно), электронная почта: pharmacovigilance.russia@ipсен.com

ЕЭК-RI-000039 - AUS-EZC.11042019

ВЕНАРУС®

ВАРИКОЗ ПОД КОНТРОЛЕМ

реклама



- способствует повышению тонуса вен¹
- способствует снятию основных симптомов варикоза: тяжести в ногах, отёков, боли
- курс лечения до 12 месяцев¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата «Венарус»

Пер. уд. ЛП-003561

www.venarus.ru

на всех стадиях венозной недостаточности

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

alium

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-105-118>

РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (обзор литературы)

Ачкасов С.А., Сухина М.А., Москалев А.И., Набиев Э.Н.

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

Инфекционные осложнения в хирургии колоректального рака занимают ведущее место в структуре послеоперационных осложнений. Частота последних составляет 5-22%, а в 5-20% случаев подобные осложнения приводят к летальному исходу. Стоит отметить, что развитие послеоперационных осложнений приводит к снижению качества жизни пациентов, общей и безрецидивной выживаемости больных, оперированных по поводу колоректального рака. Одним из перспективных способов диагностики послеоперационных инфекционных осложнений после хирургического вмешательства является оценка уровня биологических маркеров воспаления плазмы крови. Он может применяться с целью идентификации пациентов с высокой вероятностью инфекции и быть показанием для более раннего проведения дополнительных методов диагностики осложнений. В настоящее время к биомаркерам, используемым для раннего выявления послеоперационной инфекции, относятся рост лейкоцитов в периферической крови, СРБ, ПКТ, CD64 нейтрофилов и другие. Проведено большое количество исследований по изучению уровня, однако, их результаты весьма противоречивы, и вопрос о роли данных вышеуказанных биомаркеров в диагностике послеоперационных инфекций у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака толстой кишки, остается открытым.

[Ключевые слова: колоректальная хирургия, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, биомаркеры воспаления, инфекционные осложнения области хирургического вмешательства, СРБ, ПКТ, CD64 нейтрофилы, HLA-DR моноциты]

Для цитирования: Ачкасов С.А., Сухина М.А., Москалев А.И., Набиев Э.Н. Роль биологических маркеров в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений в колоректальной хирургии (обзор литературы). *Колоректология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 105-118.

THE ROLE OF BIOLOGICAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF POSTOPERATIVE INFECTIONS IN COLORECTAL CANCER SURGERY (review)

Achkasov S.I., Sukhina M.A., Moskalev A.I., Nabiev E.N.

State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia
(director – corresponding member of RAS, Professor Yu.A. Shelygin)

Infectious complications in colorectal cancer surgery is one of the major problems in postoperative complications structure. The frequency of the latter is 5-22%, and in 5-20% of cases such complications lead to death. It should be noted that the development of postoperative complications leads to a decrease in the quality of life of patients, general and relapse-free survival of patients operated on for colorectal cancer. One of the promising ways to diagnose postoperative infectious complications after surgery is to assess the level of biological markers of plasma inflammation. It can be used to identify patients with a high probability of infection and be an indication for earlier additional methods of diagnosing complications.

Currently, biomarkers that are used for early postoperative infection detection include increase in the leukocytes level in peripheral blood, CRP, PCT, CD64 neutrophils and others. Despite the large number of studies, the question of the role of these biomarkers in postoperative infections diagnosis in the patients who under went colorectal cancer surgery remains unclear.

[Key words: colorectal surgery, rectal cancer, colon cancer, inflammatory biomarkers, surgical site infection, CRP, PCT, CD64 neutrophils, HLA-DR monocytes]

For citation: Achkasov S.A., Sukhina M.A., Moskalev A.I., Nabiev E.N. The role of biological markers in the diagnosis of postoperative infections in colorectal cancer surgery (review). *Koloproktologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 105-118.

Адрес для переписки: Набиев Эльнур Нурмамед оглы, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саяма Адила, д. 2, Москва, 123423; e-mail: elnur.n@hotmail.com

Ранняя диагностика гнойно-септических осложнений, зов, занимает ведущее место в списке актуальных в том числе, несостоятельности кишечных анастомозов проблем колопроктологии [1]. Несмотря на доста-

точно изученные аспекты предоперационной подготовки больных с целью снижения риска послеоперационной инфекции (ПИ)[2], последние остаются основной причиной летальности, ухудшения качества жизни, снижения общей и безрецидивной выживаемости больных, оперированных по поводу колоректального рака [3].

В структуре ПИ выделяют 2 следующие группы: инфекцию в области хирургического вмешательства (ИОХВ) и послеоперационную отдаленную инфекцию. Термин ИОХВ был введен в 1992 году Центром по контролю заболеваемости и профилактики США и служит определением инфекции, возникающей в течение 30 дней после операции, а в случае установки импланта – в течение одного года. Среди ИОХВ выделяют глубокую, поверхностную и внутрибрюшную инфекцию. Причиной последней в большинстве случаев является несостоятельность кишечного анастомоза, которая может протекать в форме абсцесса брюшной полости или таза, ограниченного, либо разлитого перитонита [4]. К послеоперационной отдаленной инфекции следует относить пневмонию, инфекцию мочевыделительной системы, септицемию и инфекцию в области парентеральных манипуляций [5].

Частота развития ИОХВ после плановых операций на ободочной кишке составляет 16,4% [6], а у пациентов, перенесших операции на прямой кишке, данный показатель может достигать 22% [6,7], причем в 5-20% случаев подобные осложнения приводят к летальному исходу [2,6].

ПИ является не только одной из причин летальности пациентов, но она также ухудшает результаты общей и безрецидивной выживаемости. В 2015 году Artinyan A. и соавт. [3] провели ретроспективный анализ 12075 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу колоректального рака, за период с 1999 по 2009 гг., которые были разделены на группы в зависимости от факта наличия, либо отсутствия послеоперационного осложнения (ПО), а также его характера – инфекционное или неинфекционное [3]. Было установлено, что присутствие любого ПО независимо связано со снижением долгосрочной выживаемости (ОР=1,24; 95% ДИ 1,15-1,34; $p<0,001$). Более высокий риск имели пациенты с ПИ (ОР=1,31; 95% ДИ 1,21-1,42; $p<0,001$). При этом, тяжесть ПИ коррелировала с уменьшением общей выживаемости (ОР=1,41; 95% ДИ 1,15-1,73; $p<0,001$). Аналогичные данные приводятся в работе Povšič M. (2016) [8].

Послеоперационные инфекционные осложнения достоверно увеличивают средний койко-день и стоимость лечения данной категории больных, о чем говорится в работе Kashimura N. и соавт. [9]. В своем ретроспективном сравнительном исследовании

они проанализировали влияние инфекции в области хирургического вмешательства на длительность послеоперационного койко-дня и стоимость лечения среди 167 пар пациентов. Возникновение ПИ увеличивало средний койко-день на 17,8 суток ($p=0,001$), а среднюю стоимость лечения – на 5 938 долл. США ($p<0,001$) по сравнению с больными без ПИ.

Клинические проявления ПИ в раннем послеоперационном периоде неспецифичны и трудноотличимы от синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) в ответ на хирургическое вмешательство. В отличие от ПИ, ССВР обычно самостоятельно разрешается, однако в ряде случаев может реализовываться в сепсис и септический шок [10].

Достоверным признаком ПИ является подтверждение наличия инфекционного очага. С этой целью в клинической практике проводят микробиологическое исследование для верификации возбудителя. Определение этиологического агента ПИ позволяет выявить его чувствительность к антибактериальным препаратам [10]. Однако минимальные сроки бактериологического исследования составляют не менее 6 часов. Дальнейшее изучение антимикробной чувствительности требует дополнительных временных затрат – от 24 до 48 часов [11].

Развитие и внедрение в клиническую практику молекулярно-генетических методов исследования, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволило сократить сроки выявления возбудителя ПИ до нескольких часов. Несмотря на быстроту получения результата при проведении ПЦР исследования весьма затруднительно определить жизнеспособность микроорганизма и оценить его роль в развитии инфекции, а также мониторировать антибиотикорезистентность [12]. Кроме того, увеличение затрат на проведение ПЦР варьирует от 3 до 10 раз по сравнению с расходами на микробиологическое исследование методом культивирования бактерий [13].

Эти проблемы, а также необходимость прогнозирования развития осложнений на доклиническом этапе, привели к поиску новых биомаркеров, ассоциированных с воспалением. Под термином «биомаркер» понимается лабораторный показатель, который имеет определенную единицу измерения и численно характеризует биологические процессы, протекающие у человека в норме и при патологических состояниях [14]. На данный момент к наиболее изученным биомаркерам воспаления относятся С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин и CD64 нейтрофилы.

Оценка уровня С-реактивного белка (СРБ) является одним из самых распространенных тестов, используемых в клинической практике, для диагностики и контроля терапии ПИ. Он был открыт в 1930 году и относится к белкам острой фазы воспаления [15], демонстрируя 1000-кратное увеличение концентра-

ции во время возникновения травмы, воспаления или некроза ткани [16,17]. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью воспалительной реакции или травмы [16]. В 2014 г. Singh P. и соавт. [18] провели мета-анализ по оценке уровня СРБ как предиктора несостоятельности межкишечного анастомоза. Было отобрано 7 публикаций, включивших 2483 пациента после колоректальных операций. Наибольшие значения чувствительности и специфичности биомаркера выявлялись, в среднем, на 5-е послеоперационные сутки и составили 86% для обоих показателей при пороговом уровне СРБ 144 мг/л ($p < 0,001$). Схожие данные были получены в мета-анализе Gans S. и соавт. (2015) [19]. Легкость и дешевизна метода, прямая корреляция с тяжестью воспаления сделали СРБ широко используемым тестом в диагностике ПИ, однако неспецифичное повышение его концентрации и низкая прогностическая значимость в раннем послеоперационном периоде диктуют необходимость поиска новых биомаркеров воспаления.

Прокальцитонин (ПКТ) – это белок-предшественник гормона кальцитонина. В норме его концентрация в плазме крови весьма незначительна и составляет менее 0,01 нг/мл [20]. Увеличение его возникает при тяжелых генерализованных бактериальных, паразитарных или грибковых инфекциях, не изменяясь при вирусной инфекции [21]. Более чем за 30 лет его применения в клинической практике опубликовано множество исследований, данные которых зачастую противоречат друг другу [22,23]. Некоторые работы указывают, что уровень ПКТ повышается при ССВР, обширной травме и ожоговых поражениях [24]. В 2018 году Tan W. и соавт. [25] провели мета-анализ, в котором оценивали диагностическую значимость ПКТ-теста на 3-5 день после операции, как предиктора интраабдоминальной инфекции после операций на толстой кишке. В исследовании проанализировано 8 работ, включивших 1629 случаев. Частота ПИ составила 5,7% на 3 сутки, 9,7% – на 4 и 6,3% – на 5. Площадь под кривой и пороговые значения на 3, 4 и 5-е сутки после операции составили 0,83 (95% ДИ 0,78-0,88) и 1,45 нг/мл, 0,79 (95% ДИ 0,64-0,93) и 1,28 нг/мл и 0,94 (95% ДИ 0,91-0,97) и 1,26 нг/мл, соответственно. Наибольшая диагностическая ценность определения уровня ПКТ была установлена на 5-е сутки с чувствительностью 78% (95% ДИ 0,65-0,89) и специфичностью 88% (95% ДИ 0,85-0,90). Аналогичные результаты были представлены в мета-анализе Cousin F. и соавт. в 2016 году, не определившим значимых различий в сравнении с использованием СРБ [26].

Чуть более 10 лет назад японскими учеными был обнаружен еще один биомаркер воспаления – sCD14-ST и назван пресепсином (ПСП) [27]. Он представляет собой белок с молекулярной массой 13 кДа,

содержащий N-терминальный фрагмент CD14 и не включающий C-терминальный участок, ответственный за связывание с липополисахаридом. Уровень ПСП повышается уже через 2 часа после появления в крови инфекционного агента, а максимальной концентрации достигает через 3 часа [28]. Большое количество научных публикаций характеризует определение уровня ПСП, как эффективного маркера в диагностике сепсиса и дифференциальной диагностике ССВР [29,30]. В 2015 году Tong X. и соавт. [31] провели мета-анализ ценности ПСП, как маркера сепсиса. Исследование включало в себя 11 работ и объединило результаты лечения 3106 пациентов. По данным Tong X., чувствительность ПСП составила 83% (95% ДИ 0,77-0,88), специфичность – 81% (95% ДИ 0,74-0,87). Схожие данные были приведены в мета-анализах Zhang X. и соавт. [32] и Zhang J. и соавт. [33]. В тоже время остаётся много противоречий в результатах сравнительных исследований по оценке чувствительности и специфичности между ПСП и другими биологическими маркерами. В одних публикациях авторы приходят к выводу, что ПСП является наиболее эффективным маркером септических осложнений по сравнению с ПКТ и СРБ [29,30]. Однако наряду с ними имеется ряд исследований, характеризующих ПСП как равный или менее эффективный предиктор инфекционных осложнений в сравнении с другими биомаркерами воспаления [34-36], что не позволяет сделать однозначный вывод об использовании ПСП в качестве универсального маркера ПИ.

Помимо вирулентности и патогенности микроорганизма большую роль в реализации послеоперационной инфекции играет нарушение иммунного статуса пациента после оперативных вмешательств или ожоговых поражений [37,38]. Ранний иммунный ответ на хирургическую травму связан с активацией врожденного иммунитета. В качестве первого звена здесь выступают фагоциты и антиген-представляющие клетки, мигрирующие к зоне травмы. К ним относятся нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки [39]. Дефекты этого звена способны приводить к развитию инфекционных осложнений, в связи с чем оценка изменения показателей клеточного иммунитета является важным маркером иммуносупрессии, как одной из составляющих развития инфекционного процесса [40]. Принимая во внимание вышеописанные сведения, перспективным в рамках лабораторной диагностики инфекционных осложнений является изучение изменений уровня целого ряда показателей клеточного иммунитета, каждый из которых имеет свое место в реализации ответной реакции на инфекционный агент: содержание цитотоксических Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, Т-регуляторные клетки, содержание $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ Т-клеток, нативные Т-клетки,

Т-клетки памяти, эффекторные Т-клетки, эффекторные Т-клетки памяти, МАИТ-клетки, Т-хелперы 1, 2 и 17 типа. Относительно недавно открытые CD64 нейтрофилы, HLA-DR моноциты редко или совсем не используются в диагностике ПИ и оценке проводимой терапии ввиду недостаточной изученности. На данный момент основным методом лабораторной оценки функционального состояния иммунной системы человека является хемилюминесцентный анализ крови методом двухстадийной стимуляции [37,41], результаты которого можно оценить в течении первых двух часов от момента постановки теста.

Кластер дифференцировки 64 (CD64) относится к мембранным гликопротеинами известен как Fc рецептор, обладающий высокой аффинностью к мономерным иммуноглобулинам изотипа IgG(FcγRI) [42]. В норме CD64 экспрессирован на макрофагах, моноцитах и эозинофилах. Его появление на нейтрофилах расценивается как часть системного иммунного ответа на инфекцию и физиологический ответ на компоненты микробной стенки, воспалительные цитокины, включая интерферон-γ, гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор, фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1 и интерлейкин-6 [43]. Биомаркер определяется в крови уже через 2-4 часа от момента инфицирования в доклиническую стадию осложнения [44]. CD64 рецептор нейтрофилов (CD64n) более чувствителен и специфичен в диагностике послеоперационной инфекции в сравнении с СРБ и ПКТ. Jukić T. и соавт. в 2015 году изучили динамику биологических маркеров воспаления CD64n, СРБ, а также уровни лейкоцитов и нейтрофилов у 229 пациентов, перенесших колоректальные (189), челюстно-лицевые (23) и кардиохирургические (17) вмешательства с целью прогнозирования ПИ. CD64n оказался единственным биомаркером, который мог спрогнозировать ПИ ($p < 0,001$) на 1 и 2 сутки после операции, в то время как у остальных не удалось выявить статистически значимых различий [45]. Схожие результаты описаны в исследовании Gerrits J.H. и соавт. [46]. В мета-анализе Cid J. и соавт. (2010), включавшим в себя 13 исследований по клиническому применению данного маркера, чувствительность и специфичность последнего составили 79% и 91%, соответственно [47].

В 1991 году Volk H. и соавт. впервые был описан иммунодефицит, диагностируемый при низком уровне экспрессии моноцитами антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II (mHLA-DR) [48]. С этого времени снижение экспрессии HLA-DR зарекомендовало себя как биомаркер иммунодепрессии и начало использоваться для оценки иммунного статуса пациента [49,50]. HLA-DR – это трансмембранный белок, который экспрессируется на антигенпредставляющих клетках – моноцитах, макрофагах,

дендритных клетках и В-клетках. Экспрессия HLA-DR на моноцитах имеет важное значение в представлении микробных антигенов на Т-лимфоцитах, тем самым являясь индуктором специфического иммунного ответа [50,51]. Сохранение низкого уровня его экспрессии коррелирует с тяжестью инфекции и высоким риском летального исхода [52]. Оценка экспрессии mHLA-DR также успешно применялась в качестве контроля эффективности иммуномодулирующей терапии [53-55].

Впервые связь между низкой экспрессией mHLA-DR и риском развития сепсиса после травмы представлена в работе Polk H. и соавт. в 1986 году. Авторы пришли к выводу, что количество и плотность моноцитов, представляющих mHLA-DR, на вторые сутки после травмы имеют прогностическую ценность как маркера сепсиса при чувствительности в 53% и специфичности в 76% [56]. Cheron A. и соавт. (2010) в своей работе показали, что экспрессия mHLA-DR снижалась с первого по второй день после травмы у всех пациентов, независимо от возникновения инфекционных осложнений. Однако на третий и четвертый день отмечалась значительная разница между «септическими» и «несептическими» пациентами. При этом, у «несептических» больных регистрировалось повышение уровня экспрессии mHLA-DR, тогда как у «септических» пациентов уровень биомаркера оставался низким ($p=0,004$). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что индекс экспрессии mHLA-DR между 1-2 и 3-4 днями менее или равный 1,2 был связан с развитием сепсиса (ОР=5,41; 95% ДИ 1,42-20,52). Авторы пришли к выводу, что мониторинг иммунной функции путем измерения экспрессии mHLA-DR должен позволить идентифицировать после травмы пациентов с прогнозируемым развитием инфекционных осложнений [57].

Однако, не во всех публикациях снижение экспрессии mHLA-DR считается фактором прогноза развития инфекционного осложнения. Oczenski W. и соавт. [58] (2003) в проспективном исследовании оценивали прогностическую ценность снижения экспрессии HLA-DR моноцитов как раннего маркера послеоперационного ССВР и инфекционных осложнений у 85 пациентов после кардиохирургических вмешательств. Экспрессия mHLA-DR измерялась до вводной анестезии (первая контрольная точка), непосредственно после вмешательства (вторая контрольная точка), а также в первые сутки после операции (третья контрольная точка). Послеоперационное снижение экспрессии HLA-DR моноцитов было зарегистрировано у всех больных между первой и второй ($p < 0,0001$), а также между второй и третьей ($p < 0,0001$) контрольными точками (36731 ± 11245 против 17358 ± 5168 против 13779 ± 4121 mAb/клетку

(среднее число связанных HLA-DR антител на один моноцит, соответственно). Ни у одного из пациентов дооперационный уровень экспрессии mHLA-DR не был ниже 19000 mAb/клетку. Показатели экспрессии mHLA-DR после хирургического вмешательства ниже 10000 mAb/клетку были зарегистрированы у 18 пациентов, но только у 4 возникли послеоперационные осложнения в виде ССВР, либо сепсиса. Наименьший уровень экспрессии mHLA-DR составил 5716 mAb на клетку, однако у данного больного послеоперационный период протекал без осложнений. Авторы пришли к выводу, что отсутствие статистически значимой разницы в уровне экспрессии mHLA-DR между группами в первые сутки после операции, мониторинг дооперационных и послеоперационных уровней mHLA-DR в течение первых 24 часов не является маркером высокого риска послеоперационного ССВР или сепсиса у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство. В другой работе Skirecki T. и соавт. [59] (2016) сравнивалась прогностическая ценность экспрессии маркеров mHLA-DR и pCD64 в периферической крови, а также в секрете дыхательных путей у пациентов с сепсисом. В исследование было включено 27 пациентов с септическим шоком. Интенсивность флуоресценции HLA-DR на циркулирующих моноцитах была в 3,5 раза ниже, чем у моноцитов бронхиального секрета ($p=0,01$). Экспрессия CD64 на циркулирующих нейтрофилах и нейтрофилах бронхиального секрета была схожей ($p=0,47$). Статистически значимой оказалась лишь экспрессия

CD64 на циркулирующих в крови нейтрофилах. Она была выше в 2,8 раза у пациентов с летальным исходом по сравнению с выжившими ($p=0,031$). В связи с полученными результатами, авторы пришли к выводу, что экспрессия CD64 нейтрофилов периферической крови является более эффективным прогностическим предиктором высокого риска летальности в сравнении с экспрессией mHLA-DR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Операции на толстой кишке ассоциированы с высоким риском возникновения инфекционных осложнений, которые являются причиной периоперационной летальности и снижением общей безрецидивной выживаемости при колоректальном раке. Кроме того, развитие ПИ требует больших затрат на лечение, увеличения длительности послеоперационного пребывания пациента в стационаре. Биологические маркеры являются эффективным инструментом в ранней диагностике ПИ, однако наличие противоречивых данных в мировой литературе о прогностической значимости каждого из них требует дальнейших сравнительных исследований с целью определения наиболее чувствительного, специфичного, а также экономически выгодного предиктора ПИ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tiernan J, Cook A, Geh I, George B, et al. Use of a modified Delphi approach to develop research priorities for the association of coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorectal Disease*. 2014;16(12):965–970.
2. Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г. Пероральная антибиотикопрофилактика в колоректальной хирургии (систематический обзор литературы и сетевой метаанализ). *Колопроктология*. 2018; № 3(65), с. 103–114.
3. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, et al. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Annals of Surgery*. 2015;261(3):497–505.
4. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infection control and hospital epidemiology*. 1992;13(10):606–8.
5. Oberhofer D, Juras J, Pavičić AM, Rančić Žurić I, et al. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croatian Medical Journal*. 2012; 53(6):612–619.
6. Gomila A, Carratalà J, Campubí D, Shaw E, et al. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2017;6:40. doi:10.1186/s13756-017-0198-8.
7. Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А., Алексеев М.В. и соавт. Мета-анализ методов лечения несостоятельности колоректального анастомоза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018; № 8-2, с. 30–41.
8. Kerin Povšić M, Ihan A, Beović B. Post-Operative Infection Is an Independent Risk Factor for Worse Long-Term Survival after Colorectal Cancer Surgery. *Surgical Infections*. 2016;17(6):700–712.
9. Kashimura N, Kusachi S, Konishi T, Shimizu J, et al. Impact of surgical site infection after colorectal surgery on hospital stay and medical expenditure in Japan. *Surgery Today*. 2012;42(7):639–645.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801.
11. Liang F, Browne DJ, Gray MJ, Gartlan KH, et al. Development of a multiplexed microsphere PCR for rapid, culture-free detection and Gram-typing of bacteria in human blood samples. *ACS Infectious Diseases*. 2018; acsinfectdis.7b00277.
12. Ishmael FT, Stellato C. Principles and applications of polymerase chain reaction: Basic science for the practicing physician. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008;101(4):437–443.
13. Edmiston CE, Ledebor NA, Buchan BW, Spencer M, et al. Is Staphylococcal Screening and Suppression an Effective Interventional Strategy for Reduction of Surgical Site Infection? *Surgical Infections*. 2016; 17(2):158–166. doi:10.1089/sur.2015.257.
14. Павлушкина Л.В., Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Биомаркеры в клинической практике. Спецвыпуск. *Лаборатория*. 2013; т. 3, с.10–14.
15. Tillett WS, Francis TJ. Serological reactions in pneumonia

- with a no-protein somatic fraction of Pneuomococcus. *Journal of Experimental Medicine*. 1930; March 24, pp.561–571.
16. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, et al. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2009; 100(8):1236–1239.
 17. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(12):1805–1812.
 18. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, et al. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *British Journal of Surgery*. 2014;101(4):339–346.
 19. Gans SL, Atema JJ, Dieren S van, Koerkamp BG, et al. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2015;30(7):861–873.
 20. Dib N, Skirecki T. Monitoring of procalcitonin but not interleukin-6 is useful for the early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery. 2016.
 21. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Medicine*. 2000;26(2):S212–S216.
 22. Шельгин Ю.А., Тарасов М.А., Сухина М.А., Зароднюк И.В. и соавт. Прокальцитонин и С-реактивный белок – ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; т. 27, № 1, с. 93–100.
 23. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: Pilot study in 100 patients. *Journal of Visceral Surgery*. 2012; 149(5):e345–e349.
 24. Hunziker S, Hügle T, Schuchardt K, Groeschl I, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery. Series A*. 2010;92(1):138–148.
 25. Tan WJ, Ng WQ, Sultana R, Souza NN de, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease*. 2018;33(2):171–180.
 26. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Doussot A, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery. *Annals of Surgery*. 2016;264(2):252–256.
 27. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2005;11(5):234–238.
 28. Nakamura M, Takeuchi T, Naito K, Shirakawa K, et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model. *Critical Care*. 2008;12(Suppl 2):P194.
 29. Spanuth E, Ebelt H, Ivandic B, Werdan K. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) in emergency patients with early sepsis using the new assay pathfast presepsin. *Clinical Chemistry*. 2012;58(10):A227.
 30. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(6):891–897.
 31. Tong X, Cao Y, Yu M, Han C. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: Evidence from a bivariate meta-analysis *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1027–1033.
 32. Zhang X, Liu D, Liu YN, Wang R, et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: A meta-analysis. *Critical Care*. 2015;19(1):1–11.
 33. Zhang J, Hu Z De, Song J, Shao J. Diagnostic value of presepsin for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2015;94(47):e2158.
 34. Guadiana Romualdo LG de, Torrella PE, Acebes SR, Otón MDA, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clinica Chimica Acta*. 2017;464:6–11.
 35. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(10):2053–2062.
 36. Wu C-C, Lan H-M, Han S-T, Chau C-H, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Intensive Care*. 2017;7(1):91.
 37. Образцов И.В., Годков М.А., Кулабухов В.В., Владимирова Г.А. и соавт. Функциональная активность нейтрофилов при ожоговом сепсисе. *Общая реаниматология*. 2017; т. 13, № 2, с. 40–51.
 38. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, et al. The systemic immune response to trauma: An overview of pathophysiology and treatment. *The Lancet*. 2014;384(9952):1455–1465.
 39. Dąbrowska AM, Słotwiński R. The immune response to surgery and infection. *Central European Journal of Immunology*. 2014;39(4):532–537.
 40. Folds JD, Schmitz JL. Clinical and laboratory assessment of immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(2):S702–S711.
 41. Образцов И.В., Годков М.А. Хемилиуминесцентный анализ клеток крови в медицине: история, теория, практика. *Молекулярная медицина*. 2013; № 4, с. 3–9.
 42. Hulett MD, Hogarth PM. The second and third extracellular domains of Fc gamma RI (CD64) confer the unique high affinity binding of IgG2a. *Molecular immunology*. 1998;35(14–15):989–996.
 43. Layseca-Espinosa E, Pérez-González LF, Torres-Montes A, Baranda L, et al. Expression of CD64 as a potential marker of neonatal sepsis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13(5):319–327.
 44. Fjaertoft G, Douhan Håkansson L, Pauksens K, Sisask G, et al. Neutrophil CD64 (FcγRI) expression is a specific marker of bacterial infection: A study on the kinetics and the impact of major surgery. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2007;39(6–7):525–535.
 45. Jukic T, Than A, Stubljär D. Dynamics of inflammation biomarkers C-reactive protein, leukocytes, neutrophils, and CD64 on neutrophils before and after major surgical procedures to recognize potential postoperative infection. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2015;75 (August 2015):500–7.
 46. Gerrits JH, McLaughlin PMJ, Nienhuis BN, Smit JW, et al. Polymorphic mononuclear neutrophils CD64 index for diagnosis of sepsis in postoperative surgical patients and critically ill patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(4):897–905.
 47. Cid J, Aguinaco R, Sánchez R, García-Pardo G, et al. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2010;60(5):313–319.
 48. Volk HD, Thieme M, Heym S, Döcke WD, et al. Alterations in function and phenotype of monocytes from patients with septic disease—predictive value and new therapeutic strategies. *Behring Institute Mitteilungen*. 1991; no. 88, pp. 208–15.
 49. Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, Kalfarentzos F, et al. Cytokine Production and Monocyte HLA-DR Expression as Predictors of Outcome for Patients with Community-Acquired Severe Infections. *Society*. 2004;11(1):161–167.
 50. Perry SE, Mostafa SM, Wenstone R, Shenkin A, et al. Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis? *Intensive Care Medicine*. 2003;29(8):1245–1252.
 51. Cheadle WG. The human leukocyte antigens and their relationship to infection. *The American Journal of Surgery*. 1993;165(2 SUPPL):75–81.
 52. Tulzo Y Le, Pangault C, Amiot L, Guilloux V, et al. Le Monocyte Human Leukocyte Antigen-DR Transcriptional Downregulation by Cortisol during Septic Shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(10):1144–51.

53. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nature medicine*. 1997;3(6):678–81.

54. Meisel C, Scheffold JC, Pschowski R, Baumann T, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;180(7):640–648.

55. Schneider C, Aulock S Von, Zedler S, Schinkel C, et al. Perioperative Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Filgrastim) Treatment Prevents Immunoinflammatory Dysfunction Associated with Major Surgery. *Annals of Surger*. 2004; 239(1):75–81.

56. Polk HC, George CD, Wellhausen SR, Cost K, et al. A systematic

study of host defense processes in badly injured patients. *Annals of surgery*. 1986;204(3):282–99.

57. Cheron A, Floccard B, Allaouchiche B, Guignat C, et al. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. *Critical Care*. 2010;14(6).

58. Oczenski W, Krenn H, Jilch R, Watzka H, et al. HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(8):1253–1257.

59. Skirecki T, Mikaszewska-Sokolewicz M, Hosier G, Zielińska-Borkowska U. The early expression of HLA-DR and CD64 myeloid markers is specifically compartmentalized in the blood and lungs of patients with septic shock. *Mediators of Inflammation*. 2016; v. 2016.

REFERENCE

1. Tiernan J, Cook A, Geh I, George B, et al. Use of a modified Delphi approach to develop research priorities for the association of coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorectal Disease*. 2014;16 (12):965–970.

2. Shelygin Yu.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G. Oral antibiotic prophylaxis in colorectal surgery (systematic review and network meta-analysis). *Koloproktologia*. 2018; no. 3, pp. 103–114. (in Russ.)

3. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, et al. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Annals of Surgery*. 2015;261(3):497–505.

4. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infection control and hospital epidemiology*. 1992;13(10):606–8.

5. Oberhofer D, Juras J, Pavičić AM, Rančić Žurić I, et al. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croatian Medical Journal*. 2012; 53 (6):612–619.

6. Gomila A, Carratalà J, Camprubí D, Shaw E, et al. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2017;6:40. doi:10.1186/s13756-017-0198-8.

7. Shelygin Yu.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., Alekseev M.V. et al. Meta-analysis of treatment methods for colorectal anastomosis insolvency. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018; no. 8-2, pp. 30-41. (in Russ.)

8. Kerin Povšič M, Ihan A, Beovič B. Post-Operative Infection Is an Independent Risk Factor for Worse Long-Term Survival after Colorectal Cancer Surgery. *Surgical Infections*. 2016;17(6):700–712.

9. Kashimura N, Kusachi S, Konishi T, Shimizu J, et al. Impact of surgical site infection after colorectal surgery on hospital stay and medical expenditure in Japan. *Surgery Today*. 2012;42(7):639–645.

10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801.

11. Liang F, Browne DJ, Gray MJ, Gartlan KH, et al. Development of a multiplexed microsphere PCR for rapid, culture-free detection and Gram-typing of bacteria in human blood samples. *ACS Infectious Diseases*. 2018; aacinfecdis.7b00277.

12. Ishmael FT, Stellato C. Principles and applications of polymerase chain reaction: Basic science for the practicing physician. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008;101(4):437–443.

13. Edmiston CE, Ledeboer NA, Buchan BW, Spencer M, et al. Is Staphylococcal Screening and Suppression an Effective Interventional Strategy for Reduction of Surgical Site Infection? *Surgical Infections*. 2016; 17(2):158–166. doi:10.1089/sur.2015.257.

14. Pavlushkina L.V., Chervenskaya E.A., Beloborodova N.V. Biomarkers in clinical practice. *Special issue. Laboratory*. 2013; v. 3,

pp. 10-14. (in Russ.)

15. Tillett WS, Francis TJ. Serological reactions in pneumonia with a no-protein somatic fraction of Pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*. 1930; March 24, pp. 561–571.

16. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, et al. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2009; 100(8):1236–1239.

17. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(12):1805–1812.

18. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, et al. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *British Journal of Surgery*. 2014;101(4):339–346.

19. Gans SL, Atema JJ, Dieren S van, Koerkamp BG, et al. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2015;30(7):861–873.

20. Dib N, Skirecki T. Monitoring of procalcitonin but not interleukin-6 is useful for the early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery. 2016.

21. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Medicine*. 2000;26(2):S212–S216.

22. Shelygin Yu.A., Tarasov M.A., Sukhina M.A., Zarodnyuk I.V. et al. Procalcitonin and C-reactive protein – early predictors of low colorectal anastomotic leakage. *Russian J of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; v. 27, no. 1, pp. 93–100. (in Russ.)

23. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: Pilot study in 100 patients. *Journal of Visceral Surgery*. 2012; 149(5):e345–e349.

24. Hunziker S, Hügler T, Schuchardt K, Groeschl I, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery. Series A*. 2010;92(1):138–148.

25. Tan WJ, Ng WQ, Sultana R, Souza NN de, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease*. 2018;33(2):171–180.

26. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Doussot A, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery. *Annals of Surgery*. 2016;264(2):252–256.

27. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2005;11(5):234–238.

28. Nakamura M, Takeuchi T, Naito K, Shirakawa K, et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for

- sepsis, in a rabbit cecalligation and puncture model. *Critical Care*. 2008;12(Suppl 2):P194.
29. Spanuth E, Ebel H, Ivandic B, Werdan K. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) in emergency patients with early sepsis using the new assay pathfast presepsin. *Clinical Chemistry*. 2012;58(10):A227.
 30. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(6):891–897.
 31. Tong X, Cao Y, Yu M, Han C. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: Evidence from a bivariate meta-analysis *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1027–1033.
 32. Zhang X, Liu D, Liu YN, Wang R, et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: A meta-analysis. *Critical Care*. 2015;19(1):1–11.
 33. Zhang J, Hu Z De, Song J, Shao J. Diagnostic value of presepsin for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2015;94(47):e2158.
 34. Guadiana Romualdo LG de, Torrella PE, Acebes SR, Otón MDA, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clinica Chimica Acta*. 2017;464:6–11.
 35. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(10):2053–2062.
 36. Wu C-C, Lan H-M, Han S-T, Chaou C-H, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Intensive Care*. 2017;7(1):91.
 37. Obratsov I.V., Godkov M.A., Kulabukhov V.V., Vladimirova G.A. et al. Functional neutrophil activity in burn sepsis. *General Reanimatology*. 2017; v. 13, no. 2, pp. 40–51. (in Russ.)
 38. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, et al. The systemic immune response to trauma: An overview of pathophysiology and treatment. *The Lancet*. 2014;384(9952):1455–1465.
 39. Dąbrowska AM, Slotwiński R. The immune response to surgery and infection. *Central European Journal of Immunology*. 2014;39(4):532–537.
 40. Folds JD, Schmitz JL. Clinical and laboratory assessment of immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(2):S702–S711.
 41. Obratsov I.V., Godkov M.A. Chemiluminescent analysis of the blood cells in medicine: history, theory, G.M.A. *Molecular Medicine*. 2013; no. 4, pp. 3–9. (in Russ.)
 42. Hulett MD, Hogarth PM. The second and third extracellular domains of Fc gamma RI (CD64) confer the unique high affinity binding of IgG2a. *Molecular immunology*. 1998;35(14–15):989–96.
 43. Layseca-Espinosa E, Pérez-González LF, Torres-Montes A, Baranda L, et al. Expression of CD64 as a potential marker of neonatal sepsis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13(5):319–327.
 44. Fjaertoft G, Douhan Håkansson L, Pauksens K, Sisask G, et al. Neutrophil CD64 (FcγRI) expression is a specific marker of bacterial infection: A study on the kinetics and the impact of major surgery. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2007;39(6–7):525–535.
 45. Jukic T, Ihan A, Stubljär D. Dynamics of inflammation biomarkers C-reactive protein, leukocytes, neutrophils, and CD64 on neutrophils before and after major surgical procedures to recognize potential postoperative infection. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2015;75 (August 2015):500–7.
 46. Gerrits JH, McLaughlin PMJ, Nienhuis BN, Smit JW, et al. Polymorphic mononuclear neutrophils CD64 index for diagnosis of sepsis in postoperative surgical patients and critically ill patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(4):897–905.
 47. Cid J, Aguinaco R, Sánchez R, García-Pardo G, et al. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2010;60(5):313–319.
 48. Volk HD, Thieme M, Heym S, Döcke WD, et al. Alterations in function and phenotype of monocytes from patients with septic disease--predictive value and new therapeutic strategies. *Behring Institute Mitteilungen*. 1991; no. 88, pp. 208–15.
 49. Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, Kalfarentzos F, et al. Cytokine Production and Monocyte HLA-DR Expression as Predictors of Outcome for Patients with Community-Acquired Severe Infections. *Society*. 2004;11(1):161–167.
 50. Perry SE, Mostafa SM, Wenstone R, Shenkin A, et al. Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis? *Intensive Care Medicine*. 2003;29(8):1245–1252.
 51. Cheadle WG. The human leukocyte antigens and their relationship to infection. *The American Journal of Surgery*. 1993;165(2 SUPPL):75–81.
 52. Tulzo Y Le, Pangault C, Amiot L, Guilloux V, et al. Le Monocyte Human Leukocyte Antigen-DR Transcriptional Downregulation by Cortisol during Septic Shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(10):1144–51.
 53. Döcke WD, Radow F, Syrbe U, Krausch D, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nature medicine*. 1997;3(6):678–81.
 54. Meisel C, Schefold JC, Pischowski R, Baumann T, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;180(7):640–648.
 55. Schneider C, Aulock S Von, Zedler S, Schinkel C, et al. Perioperative Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Filgrastim) Treatment Prevents Immunoinflammatory Dysfunction Associated with Major Surgery. *Annals of Surger*. 2004; 239(1):75–81.
 56. Polk HC, George CD, Wellhausen SR, Cost K, et al. A systematic study of host defense processes in badly injured patients. *Annals of surgery*. 1986;204(3):282–99.
 57. Cheron A, Floccard B, Allaouchiche B, Guignant C, et al. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. *Critical Care*. 2010;14(6).
 58. Oczenski W, Krenn H, Jilch R, Watzka H, et al. HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(8):1253–1257.
 59. Skirecki T, Mikaszewska-Sokolewicz M, Hoser G, Zielińska-Borkowska U. The early expression of HLA-DR and CD64 myeloid markers is specifically compartmentalized in the blood and lungs of patients with septic shock. *Mediators of Inflammation*. 2016; v. 2016.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-105-118>

THE ROLE OF BIOLOGICAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF POSTOPERATIVE INFECTIONS IN COLORECTAL CANCER SURGERY (review)

Achkasov S.A., Sukhina M.A., Moskalev A.I., Nabiev E.N.

State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia,
Moscow, Russia

(director – corresponding member of RAS, prof. Yu.A. Shelygin)

Infectious complications in colorectal cancer surgery is one of the major problems in postoperative complications structure. The frequency of the latter is 5-22%, and in 5-20% of cases such complications lead to death. It should be noted that the development of postoperative complications leads to a decrease in the quality of life of patients, general and relapse-free survival of patients operated on for colorectal cancer. One of the promising ways to diagnose postoperative infectious complications after surgery is to assess the level of biological markers of plasma inflammation. It can be used to identify patients with a high probability of infection and be an indication for earlier additional methods of diagnosing complications.

Currently, biomarkers that are used for early postoperative infection detection include increase in the leukocytes level in peripheral blood, CRP, PCT, CD64 neutrophils and others. Despite the large number of studies, the question of the role of these biomarkers in postoperative infections diagnosis in the patients who under went colorectal cancer surgery remains unclear.

[Key words: colorectal surgery, rectal cancer, colon cancer, inflammatory biomarkers, surgical site infection, CRP, PCT, CD64 neutrophils, HLA-DR monocytes]

For citation: Achkasov S.A., Sukhina M.A., Moskalev A.I., Nabiev E.N. The role of biological markers in the diagnosis of postoperative infections in colorectal cancer surgery (review). *Koloproktologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 105-118.

Address for correspondence: Nabiyev, Elnur Nurmammadoglu, State Scientific Centre of Coloproctology, Salama Adil str., 2, Moscow, 123423;
e-mail: elnur.n@hotmail.com

Early detection of purulent-septic complications, including the failure of intestinal anastomoses, occupies a leading place in the list of urgent problems of Coloproctology [1]. Despite the sufficiently studied aspects of preoperative preparation of patients in order to reduce the risk of postoperative infection (PI) [2], the latter remains the main cause of mortality, decrease of quality of life, reduction of overall and disease-free survival of patients operated on for colorectal cancer [3].

In the structure of PI there are 2 following groups: surgical site infection (SSI) and postoperative distant infection. The term SSI was introduced in 1992 by the USA Center for disease control and prevention and serves as a definition of infection occurring within 30 days after surgery, and in the case of an implant for one year. Among the SSIs there are deep, superficial and intra-abdominal infections. The reason for the last in most cases is the failure of the intestinal anastomosis, which can occur in the form of an abscess of the abdominal cavity or pelvis, local or diffuse peritonitis [4]. Postoperative distant infection should include pneumonia, urinary tract infection, septicemia, and infection in the area of parenteral manipulation [5].

The incidence of SSI after scheduled colon surgeries accounted for 16.4% [6], and in patients undergoing rectal surgery, this figure may reach 22% [6,7], and in 5-20% of cases such complications lead to a fatal outcome [2,6].

PI is not only one of the causes of patient mortality, but it also worsens the results of overall and disease-free survival. In 2015 Artinyan A. et al. [3] made a retrospective analysis of 12,075 patients who underwent surgery for colorectal cancer, for the period from 1999 to 2009, who were divided into groups depending on the presence or absence of postoperative complications (PC), as well as its nature: infectious or non-infectious [3].

The presence of any PC was found to be independently associated with reduced long-term survival (HR=1.24; 95% CI 1.15-1.34; p<0.001). Patients with PI were at higher risk (HR=1.31; 95% CI 1.21-1.42; p<0.001). At the same time, the severity of PI correlated with a decrease in overall survival (HR=1.41; 95% CI 1.15-1.73; p<0.001).

Similar data are given in the work of Povšič M. (2016) [8].

Postoperative infectious complications significantly increase the average hospital stay and the treatment

cost of this category patients, as stated in the work of Kashimura N. et al. [9]. In their retrospective comparative study, they analyzed the effect of infection in the surgical site on the duration of postoperative hospital stay and treatment cost among 167 pairs of patients. According to the results of the study the appearance of PI increased the average hospital stay by 17.8 days ($p=0.001$) and the average cost of treatment – by US\$5,938 ($p<0.001$) compared with the patients without PI.

Clinical manifestations of PI in the early postoperative period are non-specific and difficult to distinguish from the syndrome of systemic inflammatory response (SSIR) as the result of surgical procedure. Unlike PI, SSIR is usually resolved independently, but in some cases can occur as sepsis and septic shock [10].

A reliable symptom of PI is the confirmation of the presence of an infectious focus. With this objective, in clinical practice, a microbiological study is carried out to verify the pathogen. Determination of the etiological agent of PI can reveal its sensitivity to antibacterial drugs [10]. The period of bacteriological examination is at least 6 hours. Further study of antimicrobial sensitivity requires additional time of between 24 and 48 hours [11].

The development and introduction into clinical practice of molecular genetics research methods, such as polymerase chain reaction (PCR), has reduced the time of detection of the PI pathogen to several hours. Despite the speed of obtaining the result during the PCR study, it is very difficult to determine the viability of the microorganism and assess its role in the development of infection, as well as to monitor antibiotic resistance [12]. In addition, the increase in the cost of PCR varies from 3 to 10 times compared to the cost of microbiological examination by bacterial cultivation [13].

These problems as well as the need to predict the development of complications at the preclinical stage, led to the search for new biomarkers associated with inflammation. The term «biomarker» means a laboratory indicator that has a certain unit of measurement and numerically characterizes the biological processes occurring in humans in normal and pathological conditions [14]. Currently, the most studied biomarkers of inflammation include C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and CD64 neutrophils.

Assessment of C-reactive protein (CRP) levels is one of the most common tests used in clinical practice to diagnose and control PI therapy. It was discovered in 1930 and refers to acute phase inflammation proteins [15], demonstrating a 1000 – fold increase in concentration during injury, inflammation, or tissue necrosis [16,17].

The level of CRP correlates with the severity of an inflammatory reaction or injury [16]. In 2014 Singh P.

et al. [18] conducted a meta-analysis to assess the level of CRP as a predictor of insolvency of anastomosis. Seven publications were selected, including 2,483 patients after colorectal surgery. The highest values of sensitivity and specificity of the biomarker were detected, on average, on the 5th postoperative days and amounted to 86% for both indicators at the threshold level of CRP 144 mg/l ($p<0.001$).

Similar data were obtained in the meta-analysis by Gans S. et al. (2015) [19]. The ease and cheapness of the method and direct correlation with the severity of inflammation made CRP a widely used test in the PI diagnosis, but nonspecific increase in its concentration and low prognostic significance in the early postoperative period dictate the need to search for new biomarkers of inflammation.

Procalcitonin (PCT) is a precursor protein to the calcitonin hormone. Normally, its concentration in blood plasma is very low and is less than 0.01 ng/ml [20]. Its increase occurs in severe generalized bacterial, parasitic or fungal infections without changing in viral infection [21]. For more than 30 years of its application in clinical practice, many studies have been published, the data of which often contradict each other [22,23]. Some studies indicate that PCT levels are elevated in SSIRs, extensive injury, and burn injuries [24].

In 2018, Tan, W. et al. [25] conducted a meta-analysis that assessed the diagnostic significance of the PCT test on the 3-5th days after surgery as a predictor of intraabdominal infection after colon surgery. The study analyzed 8 studies, including 1,629 cases. The PI frequency was 5.7% on the 3rd day, 9.7% – on the 4th and 6.3% – on the 5th day.

The area under the curve and the thresholds on the 3rd, the 4th and the 5th days after surgery were 0.83 (95% CI 0.78-0.88) and 1.45 ng/ml, 0.79 (95% CI 0.64-0.93) and 1.28 ng/ml and 0.94 (95% CI 0.91-0.97) and 1.26 ng/ml, respectively.

The highest diagnostic value of PCT level determination was established on the 5th day with sensitivity of 78% (95% CI 0.65-0.89) and specificity of 88% (95% CI 0.85-0.90). Similar results were presented in a meta-analysis by Cousin, F. et al. in 2016, there were no significant differences in comparison with the use of CRP [26].

Just over 10 years ago, Japanese scientists discovered another biomarker of inflammation – sCD14-ST and named it presepsin (PSP) [27]. It is a protein with a molecular weight of 13 kDa containing an N-terminal fragment of CD14 and does not include a C-terminal site responsible for binding to lipopolysaccharide. The level of PSP increases in 2 hours after the appearance of the infectious agent in the blood, and reaches the maximum concentration in 3 hours [28].

A large number of scientific publications characterize the determination of the PSP level as an effective marker in the diagnosis of sepsis and differential diagnosis of SSIR [29,30]. In 2015, Tong X. et al. [31] conducted a meta-analysis of the PSP value as a sepsis marker.

The study included 11 studies and combined the results of treatment of 3,106 patients. According to Tong X., the sensitivity of PSP was 83% (95% CI 0.77-0.88), specificity – 81% (95% CI 0.74-0.87). Similar data were given in meta-analyses by Zhang X. et al. [32] and Zhang J., et al [33]. At the same time, there are many contradictions in the results of comparative studies into assessment of sensitivity and specificity between PSP and other biological markers. In some publications, the authors conclude that PSP is the most effective marker of septic complications in comparison with PCT and CRP [29,30].

However, along with them there are a number of studies that characterize PSP as an equal or less effective predictor of infectious complications in comparison with other biomarkers of inflammation [34-36], which does not allow to make an unambiguous conclusion about the use of PSP as a universal PI marker.

In addition to the virulence and pathogenicity of the microorganism, a violation of the patient's immune status after surgery or burn lesions plays an important role in the occurrence of postoperative infection [37,38]. Early immune response to surgical trauma is associated with the activation of congenital immunity. As the first link here are phagocytes and antigen-presenting cells migrating to the injury zone.

These include neutrophils, macrophages and dendritic cells [39]. Defects of this link can lead to the development of infectious complications, and therefore the assessment of changes in cellular immunity is an important marker of immunosuppression, as one of the components of the development of the infectious process [40].

Taking into account the above information, promising in the framework of laboratory diagnosis of infectious complications is the study of changes in the level of a number of indicators of cellular immunity, each of which has its place in the implementation of the response to the infectious agent: the content of cytotoxic T-lymphocytes, immunoregulatory index, T-regulatory cells, the content of $\alpha\beta$ - and $\gamma\delta$ T-cells, native T-cells, memory T-cells, effect or T-cells, MAIT-cells, T-helpers 1, 2 and 17 type. Relatively recently discovered CD64 neutrophils, HLA-DR monocytes are rarely or not used in the PI diagnosis and therapy assessment due to lack of knowledge.

Recently the main method of laboratory assessment of the functional state of the human immune system is a chemiluminescent analysis of the blood by the method

of two-stage stimulation [37,41], the results of which can be assessed within the first two hours from the time of the test.

Cluster of differentiation 64 (CD64) refers to a membrane glycoprotein known as an Fc receptor with high affinity for monomeric immunoglobulin type IgG (Fc γ RI) [42]. Normally CD64 is expressed on macrophages, monocytes and eosinophils. Its appearance on neutrophils is regarded as part of the systemic immune response to infection and physiological response to microbial wall components, inflammatory cytokines, including interferon G, granulocyte colony stimulating factor, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 and interleukin-6 [43].

Biomarker is detected in blood in 2-4 hours from the moment of infection in preclinical stage of complication [44]. CD64 neutrophil receptor (CD64n) is more sensitive and specific in the diagnosis of postoperative infection in comparison with CRP and PCT.

Jukic T., et al. in 2015 studied the dynamics of biological markers of CD64n, CRP inflammation, as well as leukocyte and neutrophil levels in 229 patients who underwent colorectal (189), maxillofacial (23) and cardiac (17) surgeries to predict PI. CD64n was the only biomarker that could predict PI ($p \leq 0.001$) on the 1st and the 2nd days after surgery, while the rest could not reveal statistically significant differences [45].

Similar results are described in the study by Gerrits J.H., et al. [46]. In a meta-analysis by Cid J., et al. (2010), which included 13 studies on the clinical use of this marker, the sensitivity and specificity of the latter amounted to 79% and 91%, respectively [47].

In 1991, Volk, H. et al. first described immunodeficiency diagnosed at a low level by monocytes expression of antigens of the main histocompatibility complex class II (mHLA-DR) [48]. Since that time, the reduction of HLA-DR expression has established itself as a biomarker of immunosuppression and has been used to assess the patient's immune status [49,50].

HLA-DR is a transmembrane protein that is expressed on antigen-presenting cells – monocytes, macrophages, dendritic cells, and B cells. Expression of HLA-DR on monocytes is important in representation of microbial antigens on T-lymphocytes, thus being an inducer of a specific immune response [50,51].

Maintaining a low level of its expression correlates with the severity of infection and a high risk of death [52]. Assessment of mHLA-DR expression was also successfully used as a control of immunomodulatory therapy efficacy [53-55].

For the first time the relationship between low mHLA-DR expression and the risk of sepsis after injury was presented in the work of Polk H., et al. in 1986. The authors concluded that the number and density of monocytes representing mHLA-DR on the second day

after injury have prognostic value as a marker of sepsis with sensitivity of 53% and specificity of 76% [56]. Cheron A., et al. (2010) in their work showed that mHLA-DR expression decreased from the first to the second day after injury in all patients, regardless of the occurrence of infectious complications. However, on the third and fourth day, there was a significant difference between «septic» and «non-septic» patients. At the same time, «non-septic» patients registered an increase in the level of mHLA-DR expression, while «septic» patients had a low biomarker level ($p=0.004$). Multivariate logistic regression analysis showed that the mHLA-DR expression index between 1-2 and 3-4 days less than or equal to 1.2 was associated with sepsis development ($HR=5.41$; 95% CI 1.42-20.52). The authors concluded that the monitoring of immune function by measuring the expression of mHLA-DR should make it possible to identify patients with predicted development of infectious complications after injury [57].

However, not in all publications the reduction of mHLA-DR expression is considered to be a factor in the prognosis of infectious complications. Oczeni W. et al. [58] (2003) in a prospective study assessed the prognostic value of decreased HLA-DR monocytes expression as an early marker of postoperative SSIR and infectious complications in 85 patients after cardiac surgery.

MHLA-DR expression was measured before the induction of anesthesia (the first control point), immediately after the surgery (the second control point), and on the first day after the surgery (the third control point). Postoperative decrease in the expression of HLA-DR monocytes was registered in all patients between the first and second ($p<0.0001$) and between the second and third ($p<0.0001$) control points ($36,731\pm 11,245$ versus $17,358\pm 5,168$ versus $13,779\pm 4,121$ mAb/cell (mean number of HLA-DR antibodies per monocyte, respectively).

None of the patients showed preoperative level of mHLA-DR expression below 19,000 mAb/cell. MHLA-DR expression rates after surgery below 10,000 mAb/cell were recorded in 18 patients, but only 4 had postoperative complications in the form of SSIR or sepsis.

The lowest level of mHLA-DR expression was 5,716 mAb per cell, but the postoperative period was uneventful in this patient. The authors concluded that the absence of a statistically significant difference in the level of mHLA-DR expression between the groups on the first day after surgery, monitoring of preoperative and postoperative mHLA-DR levels for the first 24 hours is not a high-risk marker of postoperative SSIR or sepsis in the patients undergoing cardiac surgery.

In another work Skirecki T. et al. [59] (2016) compared the prognostic value of mHLA-DR and nCD64 markers expression in peripheral blood, as well as in respiratory tract secret in patients with sepsis. The study included 27 patients with septic shock. The fluorescence intensity of HLA-DR on circulating monocytes was 3.5 times lower than that of bronchial monocytes ($p=0.01$). CD64 expression on circulating neutrophils and bronchial neutrophils was similar ($p=0.47$).

Only CD64 expression on circulating blood neutrophils was statistically significant. It was 2.8 times higher in fatal cases than in survivors ($p=0.031$).

In connection with the results obtained, the authors concluded that the expression of CD64 peripheral blood neutrophils is a more effective predictor of high mortality risk in comparison with the mHLA-DR expression.

CONCLUSION

Colon surgery is associated with a high risk of infectious complications, which are the cause of perioperative mortality and reduced overall relapse-free survival in colorectal cancer. In addition, the development of PI requires high costs for treatment, increasing the duration of postoperative stay of the patient in the hospital. Biological markers are an effective tool in the early diagnosis of PI, but the presence of conflicting data in the world literature on the prognostic significance of each of them requires further comparative studies to determine the most sensitive, specific, and cost-effective predictor of PI.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCE

1. Tiernan J, Cook A, Geh I, George B, et al. Use of a modified Delphi approach to develop research priorities for the association of colorectology of Great Britain and Ireland. *Colorectal Disease*. 2014;16(12):965–970.
2. Shelygin Yu.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G. Oral antibiotic prophylaxis in colorectal surgery (systematic review and network meta-analysis). *Koloproktologia*. 2018; no. 3, pp. 103–114. (in Russ.)
3. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, et al. Infectious

- Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Annals of Surgery*. 2015;261(3):497–505.
4. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infection control and hospital epidemiology*. 1992;13(10):606–8.
5. Oberhofer D, Juras J, Pavičić AM, Rančić Žurić I, et al. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postop-

- erative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croatian Medical Journal*. 2012; 53 (6):612–619.
6. Gomila A, Carratalà J, Camprubí D, Shaw E, et al. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2017;6:40. doi:10.1186/s13756-017-0198-8.
 7. Shelygin Yu.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., Alekseev M.V. et al. Meta-analysis of treatment methods for colorectal anastomosis insolvency. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018; no. 8-2, pp. 30–41. (in Russ.)
 8. Kerin Povšič M, Ihan A, Beovič B. Post-Operative Infection Is an Independent Risk Factor for Worse Long-Term Survival after Colorectal Cancer Surgery. *Surgical Infections*. 2016;17(6):700–712.
 9. Kashimura N, Kusachi S, Konishi T, Shimizu J, et al. Impact of surgical site infection after colorectal surgery on hospital stay and medical expenditure in Japan. *Surgery Today*. 2012;42(7):639–645.
 10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801.
 11. Liang F, Browne DJ, Gray MJ, Gartlan KH, et al. Development of a multiplexed microsphere PCR for rapid, culture-free detection and Gram-typing of bacteria in human blood samples. *ACS Infectious Diseases*. 2018; acsinfecdis.7b00277.
 12. Ishmael FT, Stellato C. Principles and applications of polymerase chain reaction: Basic science for the practicing physician. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008;101(4):437–443.
 13. Edmiston CE, Ledebor NA, Buchan BW, Spencer M, et al. Is Staphylococcal Screening and Suppression an Effective Interventional Strategy for Reduction of Surgical Site Infection? *Surgical Infections*. 2016; 17(2):158–166. doi:10.1089/sur.2015.257.
 14. Pavlushkina L.V., Chernevskaia E.A., Beloborodova N.V. Biomarkers in clinical practice. *Special issue. Laboratory*. 2013; v. 3, pp. 10–14. (in Russ.)
 15. Tillett WS, Francis TJ. Serological reactions in pneumonia with a no-protein somatic fraction of Pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*. 1930; March 24, pp. 561–571.
 16. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, et al. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2009; 100(8):1236–1239.
 17. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(12):1805–1812.
 18. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, et al. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *British Journal of Surgery*. 2014;101(4):339–346.
 19. Gans SL, Atema JJ, Dieren S van, Koerkamp BG, et al. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2015;30(7):861–873.
 20. Dib N, Skirecki T. Monitoring of procalcitonin but not interleukin-6 is useful for the early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery. 2016.
 21. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Medicine*. 2000;26(2):S212–S216.
 22. Shelygin Yu.A., Tarasov M.A., Sukhina M.A., Zarodnyuk I.V. et al. Procalcitonin and C-reactive protein – early predictors of low colorectal anastomotic leakage. *Russian J of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; v. 27, no. 1, pp. 93–100. (in Russ.)
 23. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: Pilot study in 100 patients. *Journal of Visceral Surgery*. 2012; 149(5):e345–e349.
 24. Hunziker S, Hügler T, Schuchardt K, Groeschl I, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from non-infectious causes of fever after orthopaedic surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery*. Series A. 2010;92(1):138–148.
 25. Tan WJ, Ng WQ, Sultana R, Souza NN de, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease*. 2018;33(2):171–180.
 26. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Dousot A, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery. *Annals of Surgery*. 2016;264(2):252–256.
 27. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2005;11(5):234–238.
 28. Nakamura M, Takeuchi T, Naito K, Shirakawa K, et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model. *Critical Care*. 2008;12(Suppl 2):P194.
 29. Spanuth E, Ebel H, Ivandic B, Werdan K. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) in emergency patients with early sepsis using the new assay pathfast presepsin. *Clinical Chemistry*. 2012;58(10):A227.
 30. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(6):891–897.
 31. Tong X, Cao Y, Yu M, Han C. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: Evidence from a bivariate meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1027–1033.
 32. Zhang X, Liu D, Liu YN, Wang R, et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: A meta-analysis. *Critical Care*. 2015;19(1):1–11.
 33. Zhang J, Hu Z De, Song J, Shao J. Diagnostic value of presepsin for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2015;94(47):e2158.
 34. Guadiana Romualdo LG de, Torrella PE, Acebes SR, Otón MDA, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clinica Chimica Acta*. 2017;464:6–11.
 35. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(10):2053–2062.
 36. Wu C-C, Lan H-M, Han S-T, Chau C-H, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Intensive Care*. 2017;7(1):91.
 37. Obratsov I.V., Godkov M.A., Kulabukhov V.V., Vladimirova G.A. et al. Functional neutrophil activity in burn sepsis. *General Reanimatology*. 2017; v. 13, no. 2, pp. 40–51. (in Russ.)
 38. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, et al. The systemic immune response to trauma: An overview of pathophysiology and treatment. *The Lancet*. 2014;384(9952):1455–1465.
 39. Dąbrowska AM, Słotwiński R. The immune response to surgery and infection. *Central European Journal of Immunology*. 2014;39(4):532–537.
 40. Folds JD, Schmitz JL. Clinical and laboratory assessment of immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(2):S702–S711.
 41. Obratsov I.V., Godkov M.A. Chemiluminescent analysis of the blood cells in medicine: history, theory, G.M.A. *Molecular Medicine*. 2013; no. 4, pp. 3–9. (in Russ.)
 42. Hulett MD, Hogarth PM. The second and third extracellular domains of Fc gamma RI (CD64) confer the unique high affinity binding of IgG2a. *Molecular Immunology*. 1998;35(14–15):989–996.
 43. Layseca-Espinosa E, Pérez-González LF, Torres-Montes A, Baranda L, et al. Expression of CD64 as a potential marker of neonatal sepsis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13(5):319–327.

44. Fjaertoft G, Douhan Håkansson L, Pauksens K, Sisask G, et al. Neutrophil CD64 (FcγRI) expression is a specific marker of bacterial infection: A study on the kinetics and the impact of major surgery. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2007;39(6–7):525–535.
45. Jukic T, Ihan A, Stubljär D. Dynamics of inflammation biomarkers C-reactive protein, leukocytes, neutrophils, and CD64 on neutrophils before and after major surgical procedures to recognize potential postoperative infection. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2015;75 (August 2015):500–7.
46. Gerrits JH, McLaughlin PMJ, Nienhuis BN, Smit JW, et al. Polymorphic mononuclear neutrophils CD64 index for diagnosis of sepsis in postoperative surgical patients and critically ill patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(4):897–905.
47. Cid J, Aguinaco R, Sánchez R, García-Pardo G, et al. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2010;60(5):313–319.
48. Volk HD, Thieme M, Heym S, Döcke WD, et al. Alterations in function and phenotype of monocytes from patients with septic disease—predictive value and new therapeutic strategies. *Behring Institute Mitteilungen*. 1991; no. 88, pp. 208–15.
49. Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, Kalfarentzos F, et al. Cytokine Production and Monocyte HLA-DR Expression as Predictors of Outcome for Patients with Community-Acquired Severe Infections. *Society*. 2004;11(1):161–167.
50. Perry SE, Mostafa SM, Wenstone R, Shenkin A, et al. Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis? *Intensive Care Medicine*. 2003;29(8):1245–1252.
51. Cheadle WG. The human leukocyte antigens and their relationship to infection. *The American Journal of Surgery*. 1993;165(2 SUPPL):75–81.
52. Tulzo Y Le, Pangault C, Amiot L, Guilloux V, et al. Le Monocyte Human Leukocyte Antigen–DR Transcriptional Downregulation by Cortisol during Septic Shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(10):1144–51.
53. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nature medicine*. 1997;3(6):678–81.
54. Meisel C, Schefold JC, Pischowski R, Baumann T, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;180(7):640–648.
55. Schneider C, Aulock S Von, Zedler S, Schinkel C, et al. Perioperative Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Filgrastim) Treatment Prevents Immunoinflammatory Dysfunction Associated with Major Surgery. *Annals of Surger*. 2004; 239(1):75–81.
56. Polk HC, George CD, Wellhausen SR, Cost K, et al. A systematic study of host defense processes in badly injured patients. *Annals of surgery*. 1986;204(3):282–99.
57. Cheron A, Floccard B, Allaouchiche B, Guignant C, et al. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. *Critical Care*. 2010;14(6).
58. Oczenski W, Krenn H, Jilch R, Watzka H, et al. HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(8):1253–1257.
59. Skirecki T, Mikaszewska-Sokolewicz M, Hoser G, Zielińska-Borkowska U. The early expression of HLA-DR and CD64 myeloid markers is specifically compartmentalized in the blood and lungs of patients with septic shock. *Mediators of Inflammation*. 2016; v. 2016.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-119-130>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (обзор литературы)

Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В.

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

Болезнь Крона (БК) является хроническим аутоиммунным заболеванием желудочно-кишечного тракта, которое поражает, в основном, молодых людей трудоспособного возраста. До сих пор пациенты с данным заболеванием не могут быть вылечены ни с помощью консервативной терапии ни хирургическими методами. Эффективность препаратов, доступных для лечения БК, ограничена. Кроме того, их применение нередко сопровождается нежелательными явлениями. Все это рождает потребность в новых препаратах, принципиально отличающихся по механизму действия, с высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. Данный обзор посвящен новому биологическому препарату для лечения БК, направленному на блокирование интерлейкинов 12 и 23, которые задействованы в патогенезе воспаления при ВЗК. В обзоре представлены данные клинических испытаний препарата 2 и 3 фазы и данные, полученные в клинической практике, позволяющие делать выводы об эффективности и безопасности данного препарата, а также его месте в алгоритме лечения больных с БК.

[Ключевые слова: болезнь Крона, консервативная терапия, устекинумаб, исследование UNITI, IMUNITI, эффективность, безопасность]

Для цитирования: Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В. Эффективность и безопасность устекинумаба при болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 119-130.

EFFICACY AND SAFETY OF USTEKINUMAB FOR CROHN'S DISEASE (review)

Shapina M.V., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V.

State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia
(director – corresponding member of RAS, Professor Yu.A. Shelygin)

Crohn's disease (CD) is a chronic autoimmune disease of the gastrointestinal tract, which mainly affects young people of productive age. Until now, patients with this disease cannot be cured with by conservative therapy or surgery. The effectiveness of drugs for CD is limited, and their use is often accompanied by adverse events. All this creates a need for new drugs, fundamentally different in the action, with high efficiency and a good safety profile. The review is dedicated to a new biological agent for the treatment of CD blocking interleukins 12 and 23, which are involved in the pathogenesis of inflammation in inflammatory bowel diseases. This review presents the data of phases 2 and 3 clinical trials of the agent and the data obtained in real clinical practice, allowing to conclude about the efficacy and safety, as well as its place in the treatment algorithm for CD.

[Key words: Crohn's disease, conservative treatment, ustekinumab, UNITI trial, IMUNITI trial, efficiency, safety]

For citation: Shapina M.V., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V. Efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease (review). *Koloproktologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 119-130.

Адрес для переписки: Шапина Марина Владимировна, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,

ул. Салая Адиля д. 2, г. Москва, 123423; e-mail: shapina.mv@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) является хроническим воспалительным заболеванием желудочно-кишечного тракта, опосредованным аутоиммунным воспалением, характеризующимся периодами обострения и ремиссии [1-3].

В последние годы были достигнуты большие успехи в консервативной терапии этого заболевания. Тем не менее, большому количеству пациентов имеюще-

гося лечения недостаточно, а ряд препаратов имеют существенные ограничения. Например, препараты 5-аминосалициловой кислоты не эффективны в отношении активной БК. С другой стороны, кортикостероиды хотя и эффективны в индукции ремиссии, но их нельзя применять для ее поддержания [1,2]. В связи с этим, базисными препаратами для лечения БК являются иммуносупрессоры (в основном, тиопурины, такие как азатиоприн или меркаптопурин и метотрексат), для которых характерна относительно

высокая частота побочных эффектов [1,4-6]. Кроме того, иммуносупрессоры медленно накапливаются в организме, что делает их непригодными для индукции ремиссии.

У ряда пациентов необходимо усиление терапии и применение препаратов из группы блокаторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО), среди которых инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумабапэгол, или анти-интегринов, к которым относится ведолизумаб [7-13]. Тем не менее, примерно треть пациентов изначально не отвечает на лечение данными препаратами (первичная неэффективность), а у трети пациентов отмечается потеря ответа (вторичная неэффективность) [3,11,14-18]. При этом частота ремиссии при переключении на другой анти-ФНО препарат будет выше, если причина переключения – непереносимость первого анти-ФНО препарата (61%), в сравнении с вторичной потерей эффективности (45%) или первичной неэффективностью (30%). С другой стороны, возникновение побочных эффектов не позволяет применять эти препараты в дальнейшем [19].

Таким образом, существует очевидная потребность в дополнительных биологических препаратах с другим механизмом действия, направленных на другие воспалительные пути или терапевтические мишени [20-22]. Одним из таких препаратов является Устекинумаб, который представляет собой моноклональное антитело к субъединице p40 провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ), ИЛ-12 и ИЛ-23.

Фармакодинамические свойства

Устекинумаб является полностью человеческим моноклональным антителом, относящимся к фармакотерапевтической группе иммунодепрессантов, ингибиторов ИЛ [23,24].

Устекинумаб специфически связывается с субъединицей белка p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23, ингибируя их связывание с рецептором ИЛ-12R1, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов. Однако устекинумаб не может связываться с теми цитокинами, которые уже прикреплены к клеточной поверхности благодаря их взаимодействию с этими рецепторами ИЛ-12R1. В связи с этим, маловероятно, что устекинумаб активирует каскад комплемента, который вызывает разрушение клеток (опосредованную комплементом цитотоксичность).

Из-за связывания устекинумаба с субъединицей p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23, устекинумаб оказывает клиническое действие при псориазе [25,26] псориатическом артрите [26] и БК [24,27] через прерывание цитокиновых путей Тх1 и Тх17, которые являются центральными в патогенезе вышеупомянутых заболеваний.

ИЛ-12 и ИЛ-23 играют ключевую роль в воспали-

тельном каскаде при БК [23,24]. В патогенезе этого заболевания активация toll-подобных рецепторов и доменов олигомеризации для связывания нуклеотидов (NOD) бактериальными антигенами приводит к секреции ИЛ-12 и ИЛ-23 антиген-презентирующими клетками [23,24,28]. ИЛ-12 – это гетеродимер, состоящий из субъединиц p35 и p40, который, в основном, отвечает за активацию созревания недифференцированных Т-лимфоцитов в Тх1-лимфоциты [27]. Пациенты с БК демонстрируют реакцию типа Тх1, сходную во многих отношениях с таковой, наблюдаемой при острой инфекции [23,24]. Этот ответ Тх1 связан с экспрессией провоспалительных цитокинов, включая интерферон-гамма (ИФН) и ФНО [23,24,27]. Продукция ИФН, опосредованная ИЛ-12, приводит к усилению воспалительного каскада и последующей продукции цитокинов, включая ИЛ-7, ИЛ-15, ИЛ-18 и ИЛ-21, которые дополнительно стимулируют ответ Тх1-лимфоцитов [27].

С другой стороны, ИЛ-23 представляет собой гетеродимерный белок, который имеет общую субъединицу с ИЛ-12 (p40) в сочетании с p19 [23,24]. Он действует на Тх17-лимфоциты, стимулируя выработку ряда эффекторных цитокинов. Они провоцируют воспалительный ответ посредством индукции инфильтрации нейтрофилов и индукции экспрессии других провоспалительных цитокинов, таких как ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6 [23,24]. Таким образом, накопление эффектов, опосредованных цитокинами, продуцируемыми через Тх17-лимфоциты, способствует хроническому воспалению, характерному для БК [23]. Повышенная экспрессия рецепторов ИЛ-23 у пациентов является причиной отсутствия эндоскопического ответа на анти-ФНО препараты [29]. Устекинумаб направлено предотвращает взаимодействие этих цитокинов с рецептором ИЛ-12R1 на поверхности Т-лимфоцитов [30], тем самым прерывая активацию этих клеточных линий, вовлеченных в вышеупомянутое воспаление, описанное при БК [23,31,32].

Фармакокинетические свойства

Медианная пиковая концентрация устекинумаба в сыворотке (C_{max}), равная 126,1 мкг/мл, была достигнута через 1 час (t_{max}) после инфузии [10,33]. При подкожном введении устекинумаб абсорбировался медленно – после введения 90 мг подкожно медиана t_{max} составила 7 дней у пациентов с псориазом и 8,5 дней – у здоровых добровольцев.

Хотя метаболический путь устекинумаба точно не определен, вполне вероятно, что катаболически устекинумаб распадается на мелкие пептиды и аминокислоты.

Средний период полувыведения (t_{1/2}) устекинумаба составлял приблизительно 3 недели у пациентов с псориазом, псориатическим артритом или

БК с интервалом от 15 до 32 дней во всех испытаниях псориаза и псориатического артрита [10,33]. На фармакокинетические параметры влияют пол, раса, масса тела, уровни сывороточного альбумина и С-реактивного белка (СРБ) и наличие антител к устекинумабу.

В настоящее время нет доступных фармакокинетических данных по применению устекинумаба у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Несмотря на то, что не проводилось никаких исследований взаимодействия лекарственных средств *in vivo* с устекинумабом, популяционный фармакокинетический анализ у пациентов с псориатическим артритом или БК продемонстрировал, что на клиренс устекинумаба не влияли сопутствующий прием метотрексата, нестероидные противовоспалительные препараты или применение анти-ФНО препаратов в анамнезе [10]. Коррекция дозы не требуется у пациентов, получающих устекинумаб и сопутствующие субстраты СYP450. У пациентов с болезнью Крона сопутствующие иммуномодуляторы не оказывали значительного влияния на фармакинетику устекинумаба [10].

Клиническая эффективность при БК

Эффективность и безопасность применения устекинумаба у пациентов с БК оценивалась в двух клинических испытаниях 2,3 и 4 фазы.

Первым исследованием, в котором изучалась клиническая эффективность использования устекинумаба при лечении среднетяжелой и тяжелой БК, было клиническое исследование фазы 2а, проведенное на биоинавтивных пациентах и пациентах, получавших терапию анти-ФНО препаратами. 104 пациента были случайным образом распределены (1: 1: 1: 1) в одну из четырех групп: 90 мг устекинумаба подкожно на неделе 0 и 3, затем плацебо – на 8 и 11 неделе; плацебо подкожно – на неделе 0 и 3, затем устекинумаб 90 мг – на неделе 8 и 11; устекинумаб 4,5 мг/кг внутривенно – на неделе 0, затем плацебо – на неделе 8; или плацебо внутривенно – на неделе 0, затем устекинумаб 4,5 мг/кг – на неделе 8. Первичная конечная точка (клинический ответ на 8-й неделе, определяемый как снижение, по меньшей мере, на 25% и 70 баллов по сравнению с исходным индексом активности БК (CDAI)) не была достигнута (49% в группах препарата по сравнению с 40% в группах плацебо, $p=0,34$) [34,35].

В исследовании фазы 2b CERTIFI оценивалась эффективность применения устекинумаба у пациентов с БК с неэффективностью анти-ФНО терапии. 526 пациентов были рандомизированы (1:1:1:1) в группы внутривенного введения устекинумаба в дозах 1, 3 и 6 мг/кг массы тела или плацебо. Клинический ответ на 6 неделе был значительно выше во всех терапевтических группах, чем у плацебо (36,6%, 34,1%,

39,7% vs 23,5%, соответственно, $p=0,005$ для сравнения с группой 6 мг/кг) [36]. Пациенты, ответившие на индукционный курс (145 человек), были повторно рандомизированы в соотношении 1:1 в группу подкожного введения устекинумаба 90 мг или плацебо на 8 и 16 неделях. На 22 неделе частота клинического ответа (69,4% vs 42,5%, $p<0,001$) и клинической ремиссии была значительно выше в группе устекинумаба по сравнению с плацебо (69,4% vs 42,5%, $p<0,001$ для клинического ответа; 41,7% vs 27,4%, $p=0,03$ для клинической ремиссии).

Впоследствии были проведены 2 клинических испытания 3 фазы по оценке эффективности и безопасности устекинумаба в индукции ремиссии БК (UNITI-1 и UNITI-2) и одно исследование в поддерживающей терапии БК (IM-UNITI). Все исследования были рандомизированными, двойными слепыми и плацебо контролирурованными [35].

Эффективность индукционного лечения (UNITI-1 и UNITI-2)

Оба исследования включали пациентов с умеренной или тяжелой БК, то есть с индексом активности БК (CDAI) от 220 до 450 баллов. Они должны были исходно иметь непереносимость или неэффективность терапии анти-ФНО препаратами (UNITI-1) или базисными препаратами (UNITI-2), включая иммуносупрессоры (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат) или кортикостероиды [37].

В исследовании UNITI-1 был включен 741 пациент. Все пациенты были рандомизированы в равной пропорции в 3 группы: однократное внутривенное введение 130 мг устекинумаба, введение приблизительно 6 мг/кг массы тела (260 мг при массе тела не более 55 кг, 390 мг при массе тела более 55 кг и не более 85 кг или 520 мг при массе тела более 85 кг), или плацебо.

В исследовании UNITI-2 можно было включить пациентов с применением анти-ФНО в анамнезе, но только если они не имели непереносимости и неэффективности данной терапии. 628 пациентов были рандомизированы аналогично исследованию UNITI-1.

Основная цель исследования (клинический ответ на 6 неделе) была достигнута с использованием обеих доз, изученных в исследованиях UNITI-1 и UNITI-2. Первые данные об эффективности, полученные из этих исследований, были проанализированы на 3-й неделе индукции, где уже наблюдалось значительное различие между устекинумабом и плацебо, что позволяет предположить более быстрый эффект от лечения, чем тот, который описан для других биологических препаратов. Клинический ответ оценивался как снижение индекса CDAI не менее, чем на 100 единиц от исходного значения или абсолютное значение индекса CDAI менее 150 у пациентов с исход-

ным уровнем индекса 248 и ниже). В исследовании UNITI-1 в группах устекинумаба 130 мг и 6 мг/кг он был значительно выше, чем в группе плацебо (33,7%, 34,3% vs 21,5%, $p=0,003$ и $p=0,002$, соответственно) [37]. Аналогично, и в исследовании UNITI-2: 51,7%, 55,5% vs 28,7%, $p<0,001$). Также отмечено раннее снижение маркеров воспаления: достоверные различия с плацебо по снижению уровня С-реактивного белка (СРБ), фекального кальпротектина отмечались с 3 недели терапии (после однократной в/в иницирующей дозы препарата) с последующим сохранением нормального уровня маркеров воспаления (СРБ) в течении 92 недель наблюдения [36].

Аналогично тому, как описано для других биологических препаратов, у наивных пациентов эффективность была выше (UNITI-2), чем у тех, кто имел неэффективность или непереносимость анти-ФНО (UNITI-1) [38].

Эффективность поддерживающего лечения (IM-UNITI).

В исследование IM-UNITI включено 397 пациентов, которые ответили на внутривенную индукционную терапию в исследованиях UNITI-1 или UNITI-2. Они случайным образом были распределены в три группы: устекинумаб 90 мг подкожно каждые 8 недель, каждые 12 недель или плацебо. Исследование показало, что поддерживающее лечение устекинумабом (вводимым подкожно) было эффективным у пациентов, получавших устекинумаб по сравнению с плацебо [35]. Хотя частота ремиссии на 44 неделе (первичная конечная точка) была выше у пациентов с режимом дозирования 90 мг устекинумаба каждые 8 недель, чем у тех, кто получал препарат каждые 12 недель (53,1% и 48,8%, соответственно), различия между ними были статистически не значимыми ($p=0,4$). Достижение бесстероидной ремиссии отмечалось у 46,9% и 42,6% пациентов, получавших устекинумаб каждые 8 и 12 недель, соответственно [35]. При обеих схемах введения частота клинической ремиссии (CDAI <150) на 44 неделе была значительно выше у пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с плацебо (35,9%, $p=0,005$).

Режим дозирования устекинумаба для поддержания ремиссии начинался с подкожной дозы 90 мг на 8-й неделе, после чего, в соответствии с клиническими критериями, его вводили с той же частотой, каждые 12 или 8 недель, как указано выше. Возможность коррекции дозы возникла в результате суб-анализа IM-UNITI, в котором пациенты с отсутствием ответа на 12-недельный режим достигали частоты клинической ремиссии 41% через 16 недель после изменения режима на каждые 8 недель [39].

Аналогично исследованиям индукционной терапии, эффективность была выше у бионаивных пациентов:

пациенты из исследования UNITI-2 (бионаивные) показали большую эффективность, чем в UNITI-1 (с неэффективностью или непереносимостью анти-ФНО). Это различие совпадает с тем, что описано для других биологических препаратов, таких как ведолизумаб [40].

Долгосрочная эффективность

Недавно были опубликованы результаты долгосрочного наблюдения (96 недель) в рамках исследования IM-UNITI, за пациентами, которые продолжали лечение в режиме каждые 12 недель и каждые 8 недель: клиническая ремиссия в конце периода наблюдения сохранялась у 79% и 87% пациентов, соответственно [36]. Также недавно были опубликованы результаты самого большого периода наблюдения за лечением устекинумабом у пациентов с БК, при котором выживаемость терапии препарата составляла 78% в год, 66% – в течение 2 лет, 55% – через 3 года [41]. На 92-й неделе доли пациентов в клинической ремиссии, не получавших глюкокортикоиды к 92-й неделе, были сопоставимы в группах устекинумаба в дозе 90 мг каждые 12 нед. (57 (67,9%) из 84) и каждые 8 нед. (52 (63,4%) из 82) и ниже у пациентов с предшествующей коррекцией дозы (30 (42,3%) из 71) [36].

Эффективность в отношении заживления слизистой оболочки

В течение последнего десятилетия заживление слизистой оболочки считалось одной из основных терапевтических целей. В клинических испытаниях UNITI и IM-UNITI для анализа эффективности применения устекинумаба в отношении заживления слизистой оболочки выполнялось эндоскопическое исследование. Пациентам выполнялась илеоколоноскопия до рандомизации и на 8 и 44 неделе. Наблюдалось снижение по сравнению с исходным значением по баллам простой эндоскопической шкалы для БК (SES-CD). Оно было значительно выше у пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Это преимущество устекинумаба было подтверждено как в индукционных исследованиях (UNITI-1 и UNITI-2), так и для исследований обеих поддерживающих доз (каждые 8 и каждые 12 недель) [42]. Кроме того, эти результаты были подтверждены в некоторых нерандомизированных исследованиях: Battat и соавт. описали эндоскопический ответ у 59% пациентов [43], и Ma и соавт. подтвердили эндоскопический ответ в половине случаев [44].

Эффективность в отношении перипанальных поражений БК

Доказательства эффективности устекинумаба при лечении перипанальных свищей все еще очень огра-

ничен. Wils и соавт. (исследование GETAID) описали французскую когорту больных, включавшую 9 пациентов с перианальными поражениями, из которых 8 (89%) продемонстрировали клинический ответ через 3 месяца после лечения устекинумабом [45]. В других когортах больных показаны аналогичные результаты, например, в испанской (61% пациентов с улучшением перианальных поражений) [46], и 2 канадские когорты, свидетельствующие об эффективности при перианальных свищах, варьирующейся от 49% до 69% [47].

Профиль безопасности

Несмотря на недавнее одобрение использования устекинумаба при БК, имеются обширные знания об этом препарате в области дерматологии и ревматологии. Это позволяет основывать данные о безопасности применения устекинумаба на значительном числе пациентов, которых лечат в реальной клинической практике.

Нежелательные явления

Регистр PSOLAR, в который вошло более чем 12 000 пациентов с псориазом, получавших различные биологические препараты [48,49], показал, что лечение инфликсимабом и адалимумабом было связано с повышенным риском серьезных инфекций по сравнению с плацебо; в то время как у пациентов, получавших устекинумаб, не было более высокой частоты инфекционных осложнений [50]. Однако следует учитывать, что результаты по безопасности у пациентов с псориазом не обязательно экстраполируются на пациентов с БК, поскольку обычно в первом случае используется монотерапия и, как правило, в более низких дозах.

С другой стороны, примечательно отсутствие до настоящего времени реактивации латентного туберкулеза у пациентов, получавших устекинумаб. Недавний мета-анализ сравнил частоту реактивации туберкулеза между устекинумабом и различными анти-ФНО-препаратами в клинических испытаниях 2 и 3 фазы, проведенных у пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазом, псориазическим артритом, БК и язвенным колитом. Частота осложнений была значительно ниже у пациентов, получавших устекинумаб [51].

Частота возникновения нежелательных явлений в клинических испытаниях, проведенных на пациентах с БК, была сходна в группах препарата и плацебо [35]. Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингиты, артралгии, головные боли, лихорадка, тошнота. Серьезные нежелательные явления отмечались у 7,2% пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с 6,1% в группе плацебо в исследовании UNITI-1 и 2,9% по сравнению

с 5,8% в группе плацебо – в UNITI-2. В исследовании IM-UNITI серьезные нежелательные явления отмечались у 9,9% пациентов, получавших устекинумаб каждые 8 недель, у 12,1% пациентов, получавших устекинумаб каждые 12 недель, по сравнению с 15,0% в группе плацебо. Частота инфузионных реакций не отличалась в группах устекинумаба и плацебо. Ни одного случая летального исхода, злокачественных новообразований, случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии после одного года применения устекинумаба зафиксировано не было [35]. Эти данные были подтверждены в недавнем мета-анализе безопасности, который включал 7 клинических испытаний устекинумаба при псориазе, БК, саркоидозе и рассеянном склерозе [52]. Кроме того, другие когортные исследования подтверждают эти благоприятные данные о безопасности [44,45,53].

Иммуногенность

В клинических исследованиях у пациентов с болезнью Крона образование антител к устекинумабу было выявлено менее чем у 3% пациентов, получавших препарат Стелара®. Не наблюдалось очевидной взаимосвязи между образованием антител к устекинумабу и развитием реакций в месте введения препарата. У пациентов с положительными результатами тестов на антитела к устекинумабу отмечалась тенденция к более низкой эффективности, тем не менее, наличие антител не препятствовало развитию клинического ответа. У большинства пациентов с положительными результатами тестов на антитела присутствовали также и нейтрализующие их антитела [33].

Применение при беременности

Регистр PSOLAR также показал, что устекинумаб безопасен во время беременности на основании отсутствия увеличения числа абортов, преждевременных родов или врожденных аномалий [54]. В связи с этим были опубликованы дополнительные данные о беременностях в срок без осложнений, особенно у пациентов с БК, получавших устекинумаб [55,56]. Несмотря на это, до тех пор, пока у нас не появится больше доказательств, желательно не применять устекинумаб во время беременности, за исключением тех случаев, когда преимущества не перевешивают риски. Так же неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком, поэтому в настоящее время рекомендуется избегать грудного вскармливания у пациентов, получающих устекинумаб. Официально согласно инструкции применение препарата при беременности и кормлении грудью в России не разрешено.

Влияние на качество жизни

Устекинумаб, как было показано в различных иссле-

дованиях, улучшает качество жизни. В исследовании CERTIFI качество жизни, связанное со здоровьем, оценивалось с использованием опросника качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) [57], а также оценивалось нарушение сна с помощью опросника Дженкинса по оценке сна (JSEQ) [58]. Отмечено значительное улучшение у пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с теми, кто получал плацебо. В недавнем исследовании 3 фазы качество жизни, связанное со здоровьем, оценивалось с использованием общего опросника качества жизни SF-36 и специального опросника по воспалительным заболеваниям кишечника (IBDQ) [59].

На 8-й неделе как в исследованиях UNITI-1, так и UNITI-2 пациенты, получавшие устекинумаб, продемонстрировали статистически значимое улучшение общего балла IBDQ, а также физического и психического компонента SF-36 по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [59]. В целом, вышеупомянутое улучшение сохранялось у пациентов, получавших устекинумаб, в исследовании IM-UNITI до недели [35,59].

У пациентов с БК отмечалось снижение риска госпитализаций, хирургических вмешательств, переключение на др. ГИБП на 49% у получавших устекинумаб п/к 12 нед. vs плацебо (HR=0.508, 95% ДИ 0.264-0.977, p=0.039) и на 32% у получавших устекинумаб п/к 8 нед. vs плацебо (HR=0.679, 95% ДИ 0.486-0.950, p=0.020) [60].

Дозировка и частота введений при БК

Согласно инструкции к препарату, при БК первую дозу устекинумаба следует вводить внутривенно [33]. Эта доза рассчитывается на вес пациента (приблизительно 6 мг/кг). Пациентам с весом ≤ 55 кг рекомендуется вводить 260 мг, пациентам с весом >55 и ≤ 85 кг – 390 мг, а пациентам с весом >85 кг – 520 мг 37.

Внутривенный Устекинумаб доступен во флаконах по 130 мг, так что в зависимости от диапазона веса пациент получает 2, 3 или 4 флакона.

Первая подкожная доза устекинумаба, 90 мг, должна вводиться через 8 недель после введения иницирующей в/в дозы препарата.

После первого внутривенного введения, согласно медицинским показаниям, режим дозирования может устанавливаться каждые 12 недель. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию, с последующим введением в режиме 1 раз в 8 недель. На протяжении всего лечения остается возможность, по усмотрению врача, пациентам, которые недостаточно отвечают (или теряют ответ) на режим введения 90 мг каждые 12 недель, оптимизировать график введений до 8 недель.

В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации.

У пожилых пациентов нет необходимости корректировать дозу, поскольку фармакокинетические анализы не выявили какой-либо связи с возрастом. В педиатрической популяции с БК данные отсутствуют, а эффективность и безопасность применения устекинумаба у детей в возрасте 0–17 лет не установлены.

Показания к применению при БК

Согласно инструкции, устекинумаб показан для лечения активной БК, от умеренной до тяжелой, у взрослых пациентов, у которых прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО.

Противопоказания и взаимодействия

Лечение устекинумабом противопоказано в случае гиперчувствительности к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ и в случае наличия серьезных инфекции в активной фазе, таких как туберкулез. Как обсуждалось выше, у пациентов с псориатическим артритом и БК на фармакокинетику устекинумаба не влияют сопутствующее применение азатиоприна, меркаптопурина, метотрексата, пероральных кортикостероидов или нестероидных противовоспалительных препаратов или предшествующее применение анти-ФНО препаратов [35,61]. Были проведены исследования *in vitro*, которые показали, что нет необходимости корректировать дозу у пациентов, получающих сопутствующие препараты, которые метаболизируются через CYP450 [18]. Кроме того, одновременное использование иммунодепрессантов или кортикостероидов не влияет на эффективность или безопасность использования устекинумаба у пациентов с БК [35].

Место устекинумаба в лечении БК

В настоящее время для лечения БК в России одобрены анти-ФНО препараты (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол), антиинтегриновый препарат (ведолизумаб) и устекинумаб. Накопленные данные об использовании устекинумаба показывают, что этот препарат эффективен для индукции и поддержания ремиссии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БК. Более того, он продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. Таким образом, встает

вопрос о том, каково место устекинумаба в алгоритмах лечения БК.

Анти-ФНО препараты в настоящее время позиционируются как биологическая терапия первой линии при лечении среднетяжелой и тяжелой БК [62]. Хорошо известно, что примерно треть пациентов не отвечает на первый анти-ФНО препарат, и что часть пациентов будет иметь недостаточный ответ. Для таких пациентов польза от использования второго анти-ФНО препарата может быть ограничена [12,62,64]. С другой стороны, вторичная потеря ответа на анти-ФНО препараты обычно является показанием для оптимизации терапии (в виде увеличения дозы или сокращения интервалов между введениями), что, в свою очередь, значительно увеличивает затраты [17]. До настоящего времени единственным одобренным препаратом другого класса был ведолизумаб. Однако скорость достижения эффекта при такой терапии в индукции ремиссии ниже, чем у анти-ФНО препаратов.

В настоящее время устекинумаб является единственным препаратом для лечения БК, направленным против воспалительных путей, опосредуемых ИЛ-12/23, что является методом лечения с новым механизмом действия для пациентов с неэффективностью или непереносимостью базисной терапии или терапии анти-ФНО препаратами. Препарат с новым механизмом действия может быть первой линией терапии для достижения долгосрочной эффективности и устойчивого результата терапии у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений, с значимыми коморбидными заболеваниями (III-IV класс сердечной недостаточности, диабет, демиелинизирующие заболевания), с внекишечными проявлениями болезни Крона (кожные, суставные) [65-67].

До настоящего времени не было проведено прямых сравнительных клинических испытаний между устекинумабом и другими препаратами, одобренными для лечения болезни Крона (т.е. инфликсимабом, адалимумабом или ведолизумабом); Эти исследования были бы очень полезны для определения положения устекинумаба в терапевтическом алгоритме БК. Тем не менее, существует исследование косвенных сравнений, описанное в систематическом обзоре всех испытаний индукционной и поддерживающей терапии БК устекинумабом, инфликсимабом, адалимумабом и ведолизумабом. Это исследование предполагает, что вероятность достижения однолетней ремиссии с помощью устекинумаба выше по сравнению с ведолизумабом или адалимумабом [68]. Однако этот метод косвенного сравнения имеет ограничения, и выводы следует интерпретировать с осторожностью.

Отдельные категории БК, такие как пациенты с анамнезом рассеянного склероза, пациенты с псориазом

и БК, а также те, у кого развился псориаз, вызванный анти-ФНО препаратом, могут быть подходящими кандидатами для терапии устекинумабом. Было показано, что 9 пациентов с БК и тяжелыми псориазоподобными повреждениями и / или индуцированной анти-ФНО препаратами алопецией, которые были включены в одно исследование [69], и 14 пациентов с индуцированным анти-ФНО препаратами псориазом, включенными во второе исследование [45], были успешно пролечены с помощью устекинумаба. Подкожный путь введения и режим терапии (каждые 8-12 недель) устекинумаба также можно считать преимуществом по сравнению с препаратами для внутривенного введения, такими как инфликсимаб и ведолизумаб, которые кроме того требуют проведения индукционного лечения по схемам с наиболее частыми введениями [70,71]. Устекинумаб обладает благоприятным профилем безопасности, при условии, что на данный момент не описано появления злокачественных новообразований или реактивации туберкулеза. Кроме того, развитие иммуногенности в отношении лекарственного средства, по-видимому, нечасто и вероятнее меньше, чем описано для инфликсимаба и адалимумаба, хотя этому необходимо подтверждение в будущих исследованиях. Анализ данных долгосрочной эффективности устекинумаба в клинических исследованиях, благоприятный профиль безопасности, удобство режима введения препарата делают возможным выбор препарата в первой линии терапии генно-инженерными биологическими препаратами с учетом хронического прогрессирующего характера течения болезни Крона. В настоящее время накоплено больше опыта для анти-ФНО препаратов и, на данный момент, они наиболее часто применяются в лечении болезни Крона как препараты первого выбора. Тем не менее, международные регулирующие агентства, такие как европейское (EMA) и американское (FDA), считают, что устекинумаб также может быть использован в качестве препарата первой линии биологической терапии у пациентов с БК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Устекинумаб является многообещающей альтернативой для лечения среднетяжелой и тяжелой активной БК у пациентов с неэффективностью или непереносимостью базисной терапии или лечения анти-ФНО препаратами. Данные рандомизированных контролируемых исследований и реальных наблюдательных исследований показывают, что данный препарат является клинически эффективным и достаточно безопасным для ведения пациентов с БК, при этом значительный объем обнадеживающих данных

по безопасности также сообщается в исследованиях на пациентах с псориазом, псориатическим артритом и рассеянным склерозом.

Его место в алгоритме лечения пациентов с БК по отношению к другим лекарственным средствам, особенно анти-ФНО препаратам, еще не установлено. Устекинумаб является привлекательным вариантом лечения для пациентов, которые имеют неадекватный ответ, потерю ответа, непереносимость или имеют медицинские противопоказания к лечению анти-ФНО препаратами. В тоже время, он также может быть использован в качестве биологического препарата первой линии терапии, в том числе у пациентов, которые не получали базисную терапию, хотя его стоимость, вероятно, будет существенным барьером. Препарат с новым механизмом действия может быть

первой линией терапии для достижения долгосрочной эффективности и устойчивого результата терапии у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений, со значимыми коморбидными заболеваниями (III-IV класс сердечной недостаточности, диабет, демиелинизирующие заболевания) и с внекишечными проявлениями болезни Крона [1,12,25]. Поэтому, многое будет зависеть от опыта, накопленного в течение следующих нескольких лет, с точки зрения его эффективности (включая большее количество пациентов и более длительное наблюдение), безопасности (если показанный выше благоприятный профиль будет подтвержден) и стоимости лечения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017; № 2, с. 7-29.
2. Халиф И.Л. Изменения в клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных ВЗК. *Поликлиника*. 2017; 3: с. 20-26.
3. Hommes D, Colombel JF, Emery P, Greco M, Sandborn WJ. Changing Crohn's disease management: Need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. *J Crohns Colitis*. 2012;6 Suppl.2:S224-234.
4. Chaparro M, Ordas I, Cabre E, Garcia-Sanchez V, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1404-1410.
5. Domenech E, Manosa M, Navarro M, Masnou H, et al. Long-term methotrexate for Crohn's disease: Safety and efficacy in clinical practice. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:395-399.
6. Gonzalez-Lama Y, Taxonera C, Lopez-Sanroman A, Perez-Calle JL, et al. Methotrexate in inflammatory bowel disease: A multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. The Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:1086-1091.
7. Белоусова Е.А., Морозова А.Н., Никитина Н.В. Инфликсимаб (Ремикейд) в лечении рефрактерных форм болезни Крона. *Российский медицинский журнал*. 2006; № 1, с. 28-32.
8. Халиф И.Л., Шапина М.В. Применение ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; № 6, с. 92-100.
9. Шапина М.В., Халиф, И.Л., Нанаева Б.А. Применение цертолизумаба пзгола при болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология*. 2016; № 3, с. 102-108.
10. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationships of intravenously administered ustekinumab during induction treatment in patients with Crohn's disease: results from the UNITI-1 and UNITI-2 studies [abstract no. OP028]. *J Crohns Colitis*. 2016;10(Suppl 1):S23-4.
11. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:987-995.
12. Cohen LB, Nanau RM, Delzor F, Neuman MG. Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Transl Res*. 2014;163:533-556.
13. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:644-659, quiz 660.
14. Халиф И.Л., Шапина М.В. Биологическая (антицитокиновая) терапия при болезни Крона: эффективность и потеря ответа. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013; № 3, с. 13-23.
15. Chaparro M, Panes J, Garcia V, Manosa M et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose «escalation» in patients losing response. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:113-118.
16. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: Results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1170-1179.
17. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:760-767.
18. Krishnareddy S, Swaminath A. When combination therapy isn't working: Emerging therapies for the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20: 1139-1146.
19. Allen PB, Peyrin-Biroulet L. Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:397-404.
20. Lowenberg M, d'Haens G. Novel targets for inflammatory bowel disease therapeutics. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15:311.
21. Mozaffari S, Nikfar S, Abdolghaffari AH, Abdollahi M. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14:583-600.
22. Simon EG, Ghosh S, Iacucci M, Moran GW. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: Can it find its niche? *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9:26-36.
23. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: New immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1152-1167.
24. Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's disease: Pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5606-5610.
25. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PUSUMMIT-1 and PUSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1000-1006.
26. Toichi E, Torres G, McCormick TS, Chang T, et al. An anti-IL-12p40

- antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol.* 2006;177:4917-4926.
27. Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. *Discov Med.* 2012;14:253-262.
 28. Cote-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: What are the data? *United European Gastroenterol J.* 2015;3:419-428.
 29. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, Rath T, et al. Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2019;68(5):814-828. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315671.
 30. Benson JM, Peritt D, Scallan BJ, Heavner GA et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs.* 2011;3:535-545.
 31. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2008;57:1682-1689.
 32. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: From discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015;21:719-729.
 33. Инструкция по применению препарата Стелара (ЛСР-006465/09) от 12.04.19, Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>
 34. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR et al. Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130–1141.
 35. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014;147:618-627, e613.
 36. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:65–77. <https://doi.org/10.1111/apt.14794>
 37. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946-1960.
 38. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: A multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2879-2885.
 39. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL et al. Efficacy and safety of dose adjustment and delayed response to ustekinumab in moderate-severe Crohn's disease patients: Results from the IM-UNITI maintenance study. *United European Gastroenterol J.* 2016;4:0P005.
 40. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369:711-721.
 41. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in refractory Crohn's disease patients: A multicenter retrospective experience. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl.1: S43
 42. Li K, Chan D, Pollack P, Jacobstein D, et al. Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2017;152Suppl.1.:S595.
 43. Battat R, Kopylov U, Bessisow T, Bitton A, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1427-1434.
 44. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: Real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1232-1243.
 45. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:242-250.e1-2.
 46. Khorrami S, Ginard D, Marin-Jimenez I, Chaparro M, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: The Spanish experience in large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1662-1669.
 47. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease – the McGill experience. *J Crohns Colitis.* 2014;8:1516-1522.
 48. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): Experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:1441-1448.
 49. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015;14:706-714.
 50. Kalb RE, Fiorentino DF, Leibold MG, Toole J, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015;151:961-969.
 51. Loftus EV, Sloan S, Ramachandran P, Yang Z et al. Comparison of rates of active tuberculosis infection in the phase 2 and 3 trial programs for ANTI-IL12/23 and ANTI-TNF. *Gastroenterology.* 2017;152Suppl.1.:S596.
 52. Rolston VS, Kimmel J, Hudesman D, Chang S, Bosworth BP, Popov V. Adverse events with use of ustekinumab: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152Suppl.1.:S578-579.
 53. Ginard D, Khorrami S, Marin I, Chaparro M, et al. One-year outcomes of ustekinumab therapy in a multi-drug refractory Crohn's disease cohort. *ECCO.* 2013:P425.
 54. Kimball AB, Guenther L, de Jong E, Kalia S, et al. Pregnancy outcomes in women with moderate to severe psoriasis: The PSOLAR experience. *J Am Acad Dermatol.* 2015;EADV: P1781.
 55. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernandez-Martinez S, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:234-236.
 56. Galli-Novak E, Mook SC, Buning J, Schmidt E, et al. Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:e191-192.
 57. Feagan B, Gasink C, Gao LL, Blank M, et al. Health related quality of life results through week 22 from the CERTIFI study, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 b study of ustekinumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2012;6 Suppl. 1:S129-130.
 58. Gasink C, Chan D, Gao LL, Schenkel B, Han C. Assessment of sleep impairment in patients with Crohn's disease: Results from the Ustekinumab Certifi Study. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl. 1:S231.
 59. Sands BE, Han C, Gasink C, Szapary P et al. Ustekinumab improves general health status and disease-specific health related quality of life of patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the UNITI and IMUNITI Phase 3 Clinical Trials. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl. 1:S1004.
 60. Sandborn WJ, Sands BE, Gasink C, Yeager B et al. Reduced Rates of Crohn's-Related Surgeries, Hospitalizations and Alternate Biologic Initiation with Ustekinumab in the Im-Uniti Study Through 2 Years. *Gastroenterology.* 2018;154Suppl.1.:S377-378.
 61. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: Randomised, doubleblind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373: 633-640.

62. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S et al. AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 1459–1463.
63. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:613-623.
64. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB et al. PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 239–250.
65. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и соавт. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). *Современная ревматология.* 2018; № 12(3), с. 4-18.
66. Armuzzi A, Ardizzone S, Biancone L, et al. Ustekinumab in the management of Crohn's disease: Expert opinion. *Digestive and Liver Diseases.* 2018;50(2):653-660.
67. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning ustekinumab in Crohn's disease: from clinical evidence to clinical practice. *Journal of Crohn's and Colitis,* 2017, 1-9 doi:10.1093/ecco-jcc/jjx079.
68. Pacou M, Mesana L, Gauthier A, Naessens D et al. Indirect treatment comparison of ustekinumab versus other biologics in moderate to severe Crohn's disease: A 1-year treatment sequence analysis. *Value Health.* 2016;19:A576.
69. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender R, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut.* 2014; 63: 567–577.
70. Инструкция по применению препарата Ремикейд (П N012948/01) от 15.11.11, Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>
71. Инструкция по применению препарата Энтивио (ЛП-003697) от 22.02.16, Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>

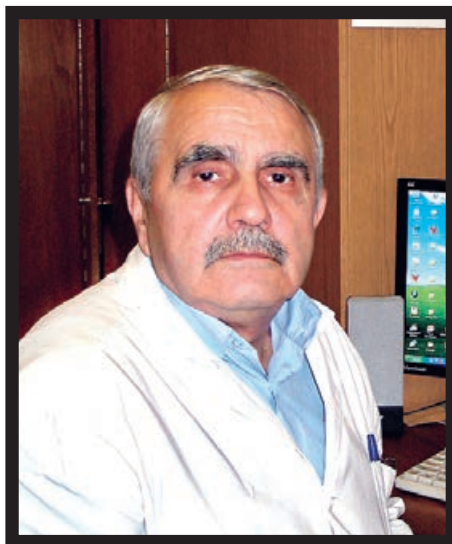
REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia.* 2017; no. 2, pp. 7-29. (in Russ.)
2. Khalif I.L. Changes in clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with IBD. *Poliklinika.* 2017;no. 3, p. 20-26. (in Russ.)
3. Hommes D, Colombel JF, Emery P, Greco M, Sandborn WJ. Changing Crohn's disease management: Need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. *J Crohns Colitis.* 2012;6 Suppl.2:S224-234.
4. Chaparro M, Ordas I, Cabre E, Garcia-Sanchez V, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1404-1410.
5. Domenech E, Manosa M, Navarro M, Masnou H, et al. Long-term methotrexate for Crohn's disease: Safety and efficacy in clinical practice. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:395-399.
6. Gonzalez-Lama Y, Taxonera C, Lopez-Sanroman A, Perez-Calle JL, et al. Methotrexate in inflammatory bowel disease: A multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. The Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:1086-1091.
7. Belousova E.A., Morozova A.N., Nikitina N.V. Infliximab (Remicade) in the treatment of refractory forms of Crohn's disease. *Russian Medical Journal.* 2006; no. 1, pp. 28-32. (in Russ.)
8. Khalif I.L., Shapina M.V. The use of vedolizumab in inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; no. 6, p. 92-100. (in Russ.)
9. Shapina M.V., Khalif I.L., Nanaeva B.A. The use of certolizumab pegol in Crohn's disease (literature review). *Koloproktologia.* 2016; no. 3, p. 102-108. (in Russ.)
10. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationships of intravenously administered ustekinumab during induction treatment in patients with Crohn's disease: results from the UNITI-1 and UNITI-2 studies [abstract no. OP028]. *J Crohns Colitis.* 2016;10(Suppl 1):S23-4.
11. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to antiTNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:987-995.
12. Cohen LB, Nanau RM, Delzor F, Neuman MG. Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Transl Res.* 2014;163:533-556.
13. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:644-659, quiz 660.
14. Khalif I.L., Shapina M.V. Biological (anticytokine) therapy for Crohn's disease: efficacy and loss of response. *Dokazatel'naya gastroenterologiya (Russian journal of Evidence-based gastroenterology).* 2013; no. 3, pp. 13-23. (in Russ.)
15. Chaparro M, Panes J, Garcia V, Manosa M et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose «escalation» in patients losing response. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:113-118.
16. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: Results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1170-1179.
17. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:760-767.
18. Krishnareddy S, Swaminath A. When combination therapy isn't working: Emerging therapies for the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20: 1139-1146.
19. Allen PB, Peyrin-Biroulet L. Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29:397-404.
20. Lowenberg M, d'Haens G. Novel targets for inflammatory bowel disease therapeutics. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15:311.
21. Mozaffari S, Nikfar S, Abdolghaffari AH, Abdollahi M. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:583-600.
22. Simon EG, Ghosh S, Iacucci M, Moran GW. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: Can it find its niche? *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9:26-36.
23. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: New immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut.* 2009;58:1152-1167.
24. Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's disease: Pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5606-5610.
25. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, et al. Ustekinumab,

- an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1000-1006.
26. Toichi E, Torres G, McCormick TS, Chang T, et al. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol*. 2006;177:4917-4926.
27. Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. *Discov Med*. 2012;14:253-262.
28. Cote-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: What are the data? *United European Gastroenterol J*. 2015;3:419-428.
29. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, Rath T, et al. Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2019;68(5):814-828. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315671.
30. Benson JM, Peritt D, Scallan BJ, Heavner GA et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3:535-545.
31. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2008;57:1682-1689.
32. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: From discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21:719-729.
33. Instructions for use of the drug Stelara (LSR-006465/09) 12.04.19, Electronic resource: <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.)
34. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR et al. Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130-1141.
35. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618-627, e613.
36. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:65-77. <https://doi.org/10.1111/apt.14794>
37. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1946-1960.
38. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: A multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2879-2885.
39. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL et al. Efficacy and safety of dose adjustment and delayed response to ustekinumab in moderate-severe Crohn's disease patients: Results from the IM-UNITI maintenance study. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:OP005.
40. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711-721.
41. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in refractory Crohn's disease patients: A multicenter retrospective experience. *J Crohns Colitis*. 2017;11 Suppl.1: S43
42. Li K, Chan D, Pollack P, Jacobstein D, et al. Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2017;152S suppl.1.:S595.
43. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1427-1434.
44. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: Real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1232-1243.
45. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:242-250.e1-2.
46. Khorrami S, Ginard D, Marin-Jimenez I, Chaparro M, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: The Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1662-1669.
47. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease – the McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1516-1522.
48. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): Experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:1441-1448.
49. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;14:706-714.
50. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151:961-969.
51. Loftus EV, Sloan S, Ramachandran P, Yang Z et al. Comparison of rates of active tuberculosis infection in the phase 2 and 3 trial programs for ANTI-IL12/23 and ANTI-TNF. *Gastroenterology*. 2017;152Suppl.1.:S596.
52. Rolston VS, Kimmel J, Hudesman D, Chang S, Bosworth BP, Popov V. Adverse events with use of ustekinumab: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152Suppl.1.:S578-579.
53. Ginard D, Khorrami S, Marin I, Chaparro M, et al. One-year outcomes of ustekinumab therapy in a multi-drug refractory Crohn's disease cohort. *ECCO*. 2013:P425.
54. Kimball AB, Guenther L, de Jong E, Kalia S, et al. Pregnancy outcomes in women with moderate to severe psoriasis: The PSOLAR experience. *J Am Acad Dermatol*. 2015;EADV: P1781.
55. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernández-Martínez S, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:234-236.
56. Galli-Novak E, Mook SC, Buning J, Schmidt E, et al. Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:e191-192.
57. Feagan B, Gasink C, Gao LL, Blank M, et al. Health related quality of life results through week 22 from the CERTIFI study, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 b study of ustekinumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012;6 Suppl. 1:S129-130.
58. Gasink C, Chan D, Gao LL, Schenkel B, Han C. Assessment of sleep impairment in patients with Crohn's disease: Results from the Ustekinumab Certifi Study. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl. 1:S231.
59. Sands BE, Han C, Gasink C, Szapary P et al. Ustekinumab improves general health status and disease-specific health related quality of life of patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the UNITI and IMUNITI Phase 3 Clinical Trials. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl. 1:S1004.

-
60. Sandborn WJ, Sands BE, Gasink C, Yeager B et al. Reduced Rates of Crohn's-Related Surgeries, Hospitalizations and Alternate Biologic Initiation with Ustekinumab in the Im-Uniti Study Through 2 Years. *Gastroenterology*. 2018;154Suppl.1.:S377-378.
61. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: Randomised, doubleblind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373: 633-640.
62. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S et al. AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 1459-1463.
63. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:613-623.
64. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB et al. PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 239-250.
65. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., Znamenskaya L.F. et al. The project of interdisciplinary recommendations on the diagnosis, methods for assessing the degree of activity, therapeutic efficacy and the use of genetically engineered biological medications in patients with combined immune inflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Sovremenna'a Revmatologiya (Modern Rheumatology Journal)*. 2018; no. 12(3), pp. 4-18. (in Russ.)
66. Armuzzi A, Ardizzone S, Biancone L, et al. Ustekinumab in the management of Crohn's disease: Expert opinion. *Digestive and Liver Diseases*. 2018;50(2):653-660.
67. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning ustekinumab in Crohn's disease: from clinical evidence to clinical practice. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 1-9 doi:10.1093/ecco-jcc/jjx079.
68. Pacou M, Mesana L, Gauthier A, Naessens D et al. Indirect treatment comparison of ustekinumab versus other biologics in moderate to severe Crohn's disease: A 1-year treatment sequence analysis. *Value Health*. 2016;19:A576.
69. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender R, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut*. 2014; 63: 567-577.
70. Instructions for use of the drug Remicade (P N012948/01) 15.11.11, Electronic resource: <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.)
71. Instructions for use of the drug Entivio (LP-003697) 22.02.16, Electronic resource: <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.)

НЕКРОЛОГ



СЕВОСТЬЯНОВ СЕРГЕЙ ИВАНОВИЧ

9 августа 2019 года мы понесли невосполнимую потерю – скоропостижно скончался профессор кафедры колопроктологии Севостьянов Сергей Иванович.

Сергей Иванович Севостьянов родился 25 июля 1948 года в г. Москве. В 1972 году окончил 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, затем был направлен на работу в НИИ проктологии МЗ РСФСР (ныне – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации) в отделение онкопроктологии. За короткий период времени Сергей Иванович освоил практически все оперативные вмешательства по поводу рака прямой кишки, наряду с этим зарекомендовал себя как перспективный научный сотрудник. В 1978 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Рак прямой кишки у лиц молодого возраста».

В 1985 году он перешел на работу в ЦИУ врачей (ныне ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), где и трудился до настоящего времени, вначале на должности ассистента кафедры проктологии, затем доцента и,

наконец, с 2001 года – профессора. В 1992 году он защитил докторскую диссертацию «Хирургическое лечение больных с рецидивами рака прямой кишки». Более 10 лет Сергей Иванович работал заведующим учебной частью кафедры. На протяжении практически 35 лет педагогической работы на кафедре колопроктологии Сергей Иванович уделял огромное внимание работе с курсантами, ординаторами и аспирантами.

Благодаря его ежедневному профессиональному труду, происходила популяризация специальности «Колопроктология» и ежегодное увеличение числа специалистов-колопроктологов в России.

Коллектив ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, сотрудники кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, члены Ассоциации колопроктологов России и редакция журнала «Колопроктология» выражают глубокое соболезнование родным и близким покойного.

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

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

Все рукописи проверяются программой «АНТИПЛАГИАТ».

Рукопись принимается к рассмотрению редакционной коллегией журнала при ее «оригинальности» не менее 75%!

1. Рукопись должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу научного руководителя (при направлении по электронной почте необходимо приложить факсимильную копию направления).

Кроме того, нужны копии патента на изобретение, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении.

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

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

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

ВАЖНО! Все «Оригинальные статьи» и «Обзоры литературы» должны сопровождаться **АБСТРАКТАМИ!**

Все данные должны быть представлены **на русском и английском языках** (см. правила написания – п. 5).

ОБРАЗЕЦ:

ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (обзор литературы)

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

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

(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А. Шелыгин)

[Ключевые слова: болезнь Крона, рецидив, терапия]

POSTOPERATIVE PREVENTIVE TREATMENT OF CROHN'S DISEASE (REVIEW)

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

[Key words: Crohn's disease, recurrence, treatment]

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

ОБРАЗЕЦ:

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

В конце статьи необходимо указать **Участие** (долю) **авторов** в написании статьи.

ОБРАЗЕЦ:

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.Б., О.Г., М.П.

Сбор и обработка материала – Р.П., Е.П., Е.Р.

Статистическая обработка – Н.Ш., Е.П., С.М.

Написание текста – Н.Ш., С.М.

Редактирование – Р.П., Е.П., О.Р.

**АВТОРЫ ЗАЯВЛЯЮТ ОБ ОТСУТСТВИИ КОНФЛИКТА
ИНТЕРЕСОВ**

The authors declare no conflicts of interest

Также в конце статьи указываются **Сведения об авторах**, включая **ORCID** (если есть) на русском и английском языках.

5. Ко ВСЕМ направляемым статьям (в т.ч. и «Обзорам литературы») необходимо приложить резюме (абстракт) размером $\frac{1}{2}$ страницы, которое кратко отражает основное содержание работы, а также его **английский** перевод в обязательном порядке. Необходимо соблюдать **СТРУКТУРУ** резюме для каждой направляемой статьи (см. образец).

СТРУКТУРА РЕЗЮМЕ

- ЦЕЛЬ:
- ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:
- РЕЗУЛЬТАТЫ:
- ЗАКЛЮЧЕНИЕ:
- [Ключевые слова:] (в квадратных скобках)

НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

- AIM:
- PATIENTS AND METHODS:
- RESULTS:
- CONCLUSION:
- [Key words:]

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

ТЕКСТЫ ОРИГИНАЛЬНЫХ РАБОТ ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ ОБЩЕПРИНЯТУЮ ДЛЯ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ СТРУКТУРУ:

- ВВЕДЕНИЕ (содержащее краткую историю вопроса и цель исследования)
- ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ
- РЕЗУЛЬТАТЫ
- ОБСУЖДЕНИЕ
- ЗАКЛЮЧЕНИЕ
- ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

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

В статьях должна быть использована система единиц СИ.

7. Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки должны точно соответство-

вать содержанию граф. **Подписи к таблице подаются на двух языках русском и английском.** Все абсолютные цифры и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер:

ОБРАЗЕЦ:

(Табл.1). (Table 1.)

Следует избегать повтора цифрового материала в тексте и таблице.

8. Иллюстрации должны быть сделаны на отдельных листах и присланы в виде графических файлов JPEG или TIFF. **Подписи к иллюстрациям подаются на двух языках русском и английском.** Необходимо указать место рисунка и его порядковый номер:

ОБРАЗЕЦ:

(Рис. 1). (Fig. 1.)

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

ОБРАЗЕЦ: x 400, гематоксилин-эозин

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

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

ОБРАЗЕЦ: [1,2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ – **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES** – (пишется на двух языках), должен быть напечатан в конце статьи, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые цитируются в тексте, **согласно Ванкуверской системе, в порядке появления в тексте статьи.** Список отечественных литературных источников оформляется по ГОСТ, количество авторов сокращается до 3 и заменяется на: *и соавт.* Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции, количество авторов сокращается до 3 и заменяется на: *et al.* **ВАЖНО! Для каждого русского-язычного источника необходимо давать название статьи, авторов, журнал и т.п. на русском и англий-**

ском языке! Список литературы должен содержать, преимущественно, источники **за последние 5 лет**. При большом количестве устаревших литературных данных статья приниматься к рассмотрению не будет. Английский список – REFERENCES – пишется после, отдельно и заполняется в соответствии с правилами Index Medicus (Medline, PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) (см. образец).

Если есть у статьи DOI, обязательно его указать.

ОБРАЗЕЦ:

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И., Ачкасов С.И., Степанова Э.А. Непосредственные результаты лапароскопически ассистированных операций на ободочной кишке у больных пожилого и старческого возраста. *Эндоскопическая хирургия*. 2007; № 4(13), с. 3-8.

3. Кузьминов А.М., Минбаев Ш.Т., Королик В.Ю., Орлова Л.П. и соавт. Лечение экстрасфинктерных свищей прямой кишки с применением биопластического материала. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; № 5, с. 76-82.

9. Golfinopoulos V, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Treatment of colorectal cancer in the elderly: a review of the literature. *Cancer Treat. Rev.* 2006;32:1-8.

REFERENCES

1. Vorobiev G.I., Achkasov S.I., Stepanova E.A. Direct outcomes of laparoscopically assisted operations on the colon in patients of elderly and old age. *Endoscopic surgery*. 2007; no. 4(13), pp. 3-8. (in Russ.)

3. Kuzminov A.M., Minbaev Sh.T., Korolik V.Yu. et al. Treatment of extrasphincter fistulas of the rectum with the use of bioplastic material. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012; no. 5, pp. 76-82. (in Russ.)

9. Golfinopoulos V, Pentheroudakis G, Pavlidis N.

Treatment of colorectal cancer in the elderly: a review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2006;32:1-8.

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

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.

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

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

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

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

В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование, в том числе на статистическое и методологическое рецензирование.

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

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

Редакция журнала «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»



ПРЕЗИДЕНТ
Ассоциации колопроктологов России
профессор Юрий Анатольевич Шельгин

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

ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОРГАНИЗАЦИИ

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

www.akr-online.ru

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

ПРЕИМУЩЕСТВА ЧЛЕНСТВА В АССОЦИАЦИИ

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

ОБУЧЕНИЕ КОЛОПРОКТОЛОНОВ НА БАЗЕ ГНЦК

Профессиональная переподготовка:

- Колопроктология
- Эндоскопия

Повышение квалификации:

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

Ординатура по специальности:

- 31.08.02 – анестезиология-реаниматология
- 31.08.11 – ультразвуковая диагностика
- 31.08.28 – гастроэнтерология
- 31.08.55 – колопроктология
- 31.08.70 – эндоскопия

НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ОТДЕЛ:

123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2,
каб. №2 (цокольный этаж),
Заведующая учебной частью – Шагина Наталья Евгеньевна
тел.: +7(499)642-54-41 доб. 500
e-mail: edu@gnck.ru, info@gnck.ru



АДРЕС АССОЦИАЦИИ

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

Тел.: 8(499)199-97-23
Факс: 8(499)199-04-09
E-mail: info@akr-online.ru

Главный бухгалтер:
Артамонова П.Ю.
polinav@mail.ru

Реквизиты для уплаты членских взносов:

ИНН 7734036405; КПП 773401001; БИК 044525411

Р/сч. 40703810300350000028

в Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) г. Москва
к/сч. 30101810145250000411

ДЕТРАЛЕКС®



СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ЗАБОЛЕВАНИЯМ ВЕН

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Детралекс® 1000 мг

Состав*. Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг: диосмин 900 мг (90%), флавоноиды в пересчете на гесперидин 100 мг (10%). **Показания к применению*.** Терапия симптомов хронических заболеваний вен (устранение и облегчение симптомов). Терапия симптомов венозно-лимфатической недостаточности: боль, судороги нижних конечностей, ощущение тяжести и распираания 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 – 1000 мг в сутки, предпочтительно утром, во время приема пищи. Острый геморрой – до 3000 мг в сутки. Хронический геморрой – 1000 мг в сутки. **Противопоказания*.** Повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Не рекомендуется прием препарата кормящим женщинам. **Особые указания*.** При обострении геморроя назначение препарата Детралекс® не заменяет специфического лечения других анальных нарушений. Если симптомы не исчезают после рекомендуемого курса терапии, следует пройти осмотр у проктолога, который подберет дальнейшую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** Не отмечалось. **Беременность*.** До настоящего времени не было сообщений о нежелательных эффектах при применении препарата беременными женщинами. **Кормление грудью*.** Не рекомендуется прием препарата. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций*.** Побочное действие*.
Часто: диарея, диспепсия, тошнота, рвота. *Нечасто:* колит. *Редко:* головокружение, головная боль, общее недомогание, сыпь, зуд, крапивница. *Неуточненной частоты:* боль в животе, изолированный отек лица, губ, век. В исключительных случаях – ангионевротический отек. **Передозировка*.** **Фармакологические свойства*.** Детралекс® обладает венотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозной застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. **Форма выпуска*.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг (блистер) 10x3/6, 9x3 (пачка картонная). Суспензия для приема внутрь, 1000 мг/10 мл. По 15 или 30 sachet (пачка картонная). **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-003635, ЛП-004247.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Детрагель®

Состав*. Гепарин натрия 100,0 МЕ, эссенциальные фосфолипиды 10,0 мг, эсцин 10,0 мг. **Показания к применению*.** Терапия симптомов хронических заболеваний вен. Варикозная болезнь с симптоматикой в виде боли, отеков, ощущения тяжести и усталости в ногах, ночных судорог икроножных мышц и с признаками в виде телеангиоэктазий (сосудистые звездочки и сеточки) и варикозных вен. Поверхностный флебит, тромбоз флебит. Гематомы при травмах, включая спортивные растяжения и ушибы. Послеоперационные гематомы без нарушения целостности кожных покровов. **Способ применения и дозы*.** Наружно. Гель наносит тонким слоем на проблемный участок кожи и равномерно распределяют легкими массирующими движениями: 2-3 раза в сутки ежедневно до исчезновения симптомов. Продолжительность лечения – не более 15 дней. Возможность проведения более длительного курса лечения определяется врачом. **Противопоказания*.** Гиперчувствительность к компонентам препарата, геморрагический диатез (в т.ч. тромбоцитопеническая пурпура), гемофилия, нарушение целостности кожных покровов в месте нанесения препарата (открытые раны, язвенно-некротические поражения), ожоги, экзема, кожные инфекции. **Противопоказан к применению на слизистых.** Возраст до 18 лет. **Особые указания*.** Нанесение геля на слизистые оболочки противопоказано. Избегать попадания в глаза. При развитии аллергических реакций немедленно прекратить применение препарата и обратиться к врачу. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** Нельзя наносить на кожу одновременно с другими лекарственными препаратами для наружного применения. **Беременность* и период кормления грудью*.** До настоящего времени не было сообщений о нежелательных эффектах в отношении матери и плода при применении препарата беременными женщинами. Применение во время беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода, поэтому перед применением препарата следует проконсультироваться с врачом. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций*.** Исследований по изучению влияния препарата на способность водить автомобиль и управлять механизмами не проводилось. **Побочное действие*.** *Очень редко:* контактный дерматит, крапивница, кожная сыпь, кожный зуд, бронхоспазм. При местном применении эсцина сообщалось о единичных случаях развития острых анафилактических реакций. **Передозировка*.** **Фармакологические свойства*.** Комбинированный препарат, оказывает местное антикоагулянтное, противовоспалительное, венотонизирующее и антиагрегантное действие, снижает проницаемость вен, улучшает микроциркуляцию. **Форма выпуска*.** Гель для наружного применения. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-001044.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата или получите консультацию специалиста.

АО «Сервье»: 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

