



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

К О Л О П Р О К Т О Л О Г И Я

научно-практический медицинский журнал

Koloproktologia

ТОМ 18, № 4, 2019

vol. 18, no. 4, 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.**

RU/EUV/0219/0010 На правах рекламы

* 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



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

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

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.

ПРЕИМУЩЕСТВА ЧЛЕНСТВА В АССОЦИАЦИИ

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

ОБУЧЕНИЕ КОЛОПРОКТОЛОГОВ НА БАЗЕ ГНЦК

Профессиональная переподготовка:

- Колопроктология
- Эндоскопия

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

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

НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ОТДЕЛ:

123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2, каб. №2 (цокольный этаж),
Заведующая учебной частью – Шадина Наталья Евгеньевна
тел.: +7(499)642-54-41 доб. 500
e-mail: edu@gnck.ru, info@gnck.ru



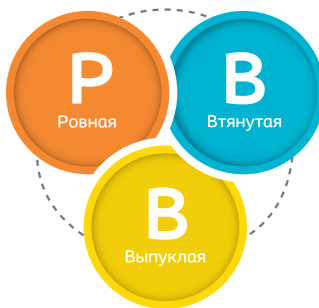
АДРЕС АССОЦИАЦИИ
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2

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



Оценка перистомальной области — основа для подбора средств ухода за стомой

Шаг 1. Оцените форму перистомальной области

	<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>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>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

Общероссийская
общественная
организация «Ассоциация
колопроктологов России»



КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

том 18, № 4 (70), 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.akr-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 27.11.2019

Формат 200 × 280 мм

Усл. печ. л. 24, 89

Тираж 1000 экз. Заказ № 01092-19

Отпечатано в ООО «Кедр».

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

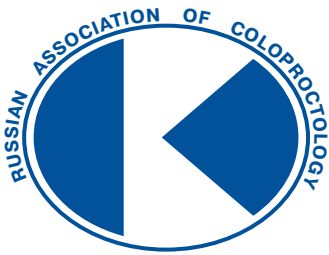
Главный редактор ШЕЛЫГИН Ю.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
Зам. главного редактора АЧКАСОВ С.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
БЕЛОУСОВА Е.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
БЛАГОДАРНЫЙ Л.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ГОЛОВЕНКО О.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ГРИГОРЬЕВ Е.Г., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Иркутск, Россия)
ГРОШИЛИН В.С., д.м.н., профессор (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)
ЗАРОДНЮК И.В., д.м.н. (Москва, Россия)
ИЩЕНКО В.Н., д.м.н., профессор (Владивосток, Россия)
КАТОРКИН С.Е., д.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)
КУЛИКОВСКИЙ В.Ф., д.м.н., профессор (Белгород, Россия)
МАЙНОВСКАЯ О.А., к.м.н. (Москва, 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)
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)
ФЕДЯНИН М.Ю., д.м.н. (Москва, 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, № 4 (70), 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, Prof. (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)
OMEL'YANOVSKY 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., MD (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)
MAINOVSKAYA O.A. (Moscow, Russia)
MOSKALEV A.I. (Moscow, Russia)
ORLOVA L.P., MD, Prof. (Moscow, Russia)
PUGAEV A.V., MD, Prof. (Moscow, Russia)
STOIKO Yu.M., MD, Prof. (Moscow, Russia)
TITOV A.Y., MD (Moscow, Russia)
TOTIKOV V.Z., MD, Prof. (Vladikavkaz, Russia)
FEDIANIN M.Yu., MD (Moscow, 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

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА. 7

*Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А.,
Ачкасов С.И., Валуйских Е.Ю., Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В.,
Головенко О.В., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Князев О.В., Макаrchук П.А.,
Москалев А.И., Нанаева Б.А., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Павленко В.В.,
Полуэктова Е.А., Светлова И.О., Тарасова Л.В., Ткачев А.В., Фролов С.А., Хлынова О.В.,
Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Щукина О.Б.*

СТАТЬЯ НОМЕРА

Хильков Ю.С., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г., Шелыгин Ю.А.
ОТКРЫТАЯ, ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ И ТРАНСАНАЛЬНАЯ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИЯ:
СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЕТЕВОЙ МЕТААНАЛИЗ
ЭФФЕКТИВНОСТИ (Rus/Eng) 37

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Бакулин И.Г., Веселов А.В.,
Васильева О.В., Каграманова А.В., Кашников В.Н., Князев О.В., Королева М.В.,
Мищенко Е.В., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Ткачев А.В., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В.*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА В ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО
КОЛИТА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (Rus/Eng) 86

Загрядский Е.А., Богомазов А.М., Головки Е.Б.

ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРОИДАЛЬНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ (РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ RE-VISION). 100

Иванов В.В., Лебедев И.С., Благодарный Л.А.

РОЛЬ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ГЕМОРРОИДЭКТОМИИ 110

Штыркова С.В., Карагюлян С.Р., Гемджян Э.Г., Данишян К.И.

ПЕРИАНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ
КАК ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОБЛАСТОЗА И АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМии (Rus/Eng) 116

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пак В.Е., Коротаева Н.С., Чашкова Е.Ю., Желтовская А.А., Макеева И.Е.
СВЕРХТЯЖЕЛАЯ ФОРМА ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (клиническое наблюдение). 130

СОДЕРЖАНИЕ

Шакиров Р.Р., Зиганшин М.И., Карпухин О.Ю.

ГИГАНТСКАЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ СТРОМАЛЬНАЯ
ОПУХОЛЬ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ (клинический случай) 134

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, МЕТАНАЛИЗ

Алексеев М.В., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г.

МОЖЕТ ЛИ ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ АНГИОГРАФИЯ СНИЗИТЬ
ЧАСТОТУ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ?
(мета-анализ) (Rus/Eng) 139

Эктов В.Н., Сомов К.А., Куркин А.В., Музальков В.А.

ЛИГИРОВАНИЕ ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ УЗЛОВ ЛАТЕКСНЫМИ КОЛЬЦАМИ
(обзор литературы) 151

НОВОСТИ

ТАТЬЯНЧЕНКО В.К. (70 лет) ЮБИЛЕЙ 161

СООБЩЕНИЕ ОБ ОТЗЫВЕ СТАТЬИ 162

CONTENTS

CLINICAL GUIDELINES

PROJECT: CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS..... 7

Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I., Valuiskikh E.Yu., Vardanyan A.V., Veselov A.V., Veselov V.V., Golovenko O.V., Gubonina I.V., Zhigalova T.N., Kashnikov V.N., Knyazev O.V., Makarchuk P.A., Moskaliev A.I., Nanaeva B.A., Nizov A.A., Nikitina N.V., Nikolaeva N.N., Pavlenko V.V., Poluektova E.A., Svetlova I.O., Tarasova L.V., Tkachev A.V., Frolov S.A., Khlynova O.V., Chashkova E.Yu., Shapina M.V., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Shchukina O.B.

ARTICLE OF ISSUE

Khilkov Yu.S., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G., Shelygin Yu.A.

OPEN, LAPAROSCOPIC AND TRANSANAL TOTAL MESORECTAL EXCISION: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND NETWORK META ANALYSIS (Rus/Eng) 37

ORIGINAL ARTICLES

Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Bakulin I.G., Vasilyeva O.V., Veselov A.V., Kagramanova A.V., Kashnikov V.N., Knyazev O.V., Koroleva M.V., Mishchenko E.V., Nikitina N.V., Nikolaeva N.N., Tkachev A.V., Chashkova E.Yu., Shapina M.V.

EXPERIENCE OF TOFACITINIB USING IN THERAPY OF ULCERATIVE COLITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE (Rus/Eng)..... 86

Zagriadskiy E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B.

THE CHOICE OF TREATMENT IN PATIENTS WITH HEMORRHOIDAL DISEASE (THE RESULTS OF THE OBSERVATIONAL PROGRAM RE-VISION)..... 100

Ivanov V.V., Lebedev I.S., Blagodarny L.A.

ROLE OF TOPICAL TREATMENT OF PAIN SYNDROME AFTER HEMORROIDECTOMY..... 110

Shtyrkova S.V., Karagyulyan S.R., Gemdzhian E.G., Ntanishyan K.I.

PERIANAL INFECTIONS AS A FIRST PRESENTATION OF HEMOBLASTOSIS AND APLASTIC ANEMIA (Rus/Eng)116

CASE REPORT

Pak V.E., Korotaeva N.S., Chashkova E.Yu., Zheltovskaya A.A., Makeeva I.E.

ACUTE SEVERE ULCERATIVE COLITIS (case report) 130

CONTENTS

Shakirov R.R., Ziganshin M.I., Karpukhin O.Yu.

GIANT GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR OF THE SIGMOID COLON (case report). . . 134

REVIEW

Alekseev M.V., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G.

CAN FLUORESCENT ANGIOGRAPHY REDUCE THE LEAK RATE OF COLONIC ANASTOMOSES? (a meta-analysis) (Rus/Eng) 139

Ektov V.N., Somov K.A., Kurkin A.V., Muzalkov V.A.

RUBBER BAND LIGATION FOR HEMORRHOIDS (review). 151

NEWS

TATIANCHENKO V.K. (70 years). 161

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/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>

ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И.,
Алексеева О.А., Ачкасов С.И., Валуйских Е.Ю., Варданын А.В., Веселов А.В.,
Веселов В.В., Головенко О.В., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н.,
Князев О.В., Макаrchук П.А., Москалев А.И., Нанаева Б.А., Низов А.А.,
Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Павленко В.В., Полуэктова Е.А.,
Светлова И.О., Тарасова Л.В., Ткачев А.В., Фролов С.А., Хлынова О.В.,
Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Щукина О.Б.

PROJECT: CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS

Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I.,
Valuiskikh E.Yu., Vardanyan A.V., Veselov A.V., Veselov V.V., Golovenko O.V., Gubonina I.V., Zhigalova T.N.,
Kashnikov V.N., Knyazev O.V., Makarchuk P.A., Moskaliev A.I., Nanaeva B.A., Nizov A.A., Nikitina N.V.,
Nikolaeva N.N., Pavlenko V.V., Poluektova E.A., Svetlova I.O., Tarasova L.V., Tkachev A.V., Frolov S.A.,
Khlynova O.V., Chashkova E.Yu., Shapina M.V., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Shchukina O.B.

Ключевые слова

- o Биологическая терапия
- o Воспалительные заболевания кишечника
- o Взрослые
- o Глюкокортикостероиды
- o Диарея
- o Иммуносупрессоры
- o Месалазин
- o Язвенный колит

Список сокращений:

- 5-АСК** – 5-аминосалициловая кислота
- АЗА** – азатиоприн
- БК** – болезнь Крона
- БОС** – биологическая обратная связь
- ГИБП** – генно-инженерный биологический препарат
- ГКС** – глюкокортикостероиды
- ДИ** – доверительный интервал
- ИАРА** – илеоанальный резервуарный анастомоз
- ИМГ** – индекс массы тела
- КТ** – компьютерная томография
- ММХ** – мультиматриксная оболочка
- МП** – меркаптопурин
- МРТ** – магнитно-резонансная томография
- НПВС** – нестероидные противовоспалительные средства
- РКИ** – рандомизированное контролируемое испытание

- СРБ** – С-реактивный белок
- ЯК** – язвенный колит

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки.

Обострение (рецидив, атака) ЯК – появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. На практике признаками клинического обострения являются увеличение частоты дефекаций с выделением крови и/или характерные изменения, обнаруживаемые при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Ремиссия ЯК – исчезновение основных клинических симптомов заболевания [1] и заживление слизистой оболочки толстой кишки («глубокая ремиссия») [2].

Ремиссия ЯК, клиническая – отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки.

Ремиссия ЯК, эндоскопическая – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Ремиссия ЯК, гистологическая – отсутствие микроскопических признаков воспаления.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.1 Определение

Язвенный колит – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки.

1.2 Этиология и патогенез

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе ЯК, не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ЯК. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию ВЗК являются нарушения распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. Также при ВЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развивается под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекцию *C.difficile*.

Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Т-хелперов второго типа, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) и молекул клеточной адгезии. Результатом этих реакций становится лимфоплазмочитарная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки с развитием характерных макроскопических изменений и симптомов ЯК.

При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер.

1.3 Эпидемиология

Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распро-

страненность достигает 505 на 100 000 человек [3]. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены [4]. Распространенность ЯК выше в северных широтах и на Западе. Заболеваемость и распространенность ЯК в Азии ниже, однако, увеличивается. Европеиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60-70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин.

1.4 Кодирование по МКБ 10

K51.0 – Язвенный (хронический) энтероколит

K51.0 – Язвенный (хронический) илеоколит

K51.0 – Язвенный (хронический) проктит

K51.0 – Язвенный (хронический) ректосигмоидит

K51.4– Псевдополипоз ободочной кишки

K51.5– Мукозный проктоколит

K51.8– Другие язвенные колиты

K51.9– Язвенный колит неуточненный

1.5 Классификация

Надлежащая классификация ЯК по протяженности поражения, характеру течения, тяжести атаки и наличию осложнений определяет вид и форму введения лекарственных препаратов, а также периодичность скрининга на колоректальный рак [5].

Для описания протяженности поражения применяется Монреальская классификация (Табл. 1), оценивающая протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Таблица 1. Монреальская классификация ЯК по протяженности поражения [6].

Проктит	Поражение ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит	Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом)

По характеру течения выделяют:

- Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания):
- Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии).
- Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии).

Тяжесть заболевания, в целом, определяется: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности, развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако для формулирования диаг-

Таблица 2. Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts [7].

	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Частота дефекаций с кровью	<4	≥4, если:	≥6, если:
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд/мин	>90 уд/мин или
Температура		≤37,5°C	>37,5°C или
Гемоглобин		≥105 г/л	<105 г/л или
СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть

Таблица 3. Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индекс Мейо)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1-2/день больше обычной	На 3-4/день больше обычной	на 5/день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная активность (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная активность (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние

Среднетяжелая и тяжелая атака констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.

Таблица 4. Классификация ЯК в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder) [11]

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание	Легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Легкая контактная ранимость	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость, эрозии	Спонтанная ранимость, изъязвления

ноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения (атаки), для чего используются простые критерии Truelove-Witts, как правило, применяемые в повседневной клинической практике, и индекс активности ЯК (индекс Мейо), как правило, применяемый в клинических испытаниях. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК (Табл. 2 и 3).

В клинической практике нередко встречается так называемая «сверхтяжелая» или «крайне тяжелая» атака ЯК, характеризующаяся диареей более 10-15 раз в сутки, нарастающим падением гемоглобина, лихорадкой выше 38°C, тяжелой гипопроотеинемией и электролитными сдвигами, высоким уровнем СРБ [8,9]. Подходы к лечению такого колита отличаются от обычных. В англоязычной литературе такое состояние называется «острый тяжелый ЯК» (acute severe UC) [10].

Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder приведена в таблице 4 и применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

Классификация ЯК, в зависимости от ответа на гормональную терапию, облегчает выбор рациональной лечебной тактики, поскольку целью консервативного лечения является достижение стойкой ремиссии с прекращением терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Для этих целей выделяются:

1. Гормональная резистентность:

а. В случае тяжелой атаки – отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей, несмотря на при-

менение системных ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг массы тела преднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней;

б. В случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона, в течение 2 недель.

2. Гормональная зависимость:

а. Увеличение активности болезни, возникшее при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения;

б. Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

При формулировании диагноза следует отразить характер течения заболевания, протяженность поражения, тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также наличие внекишечных или кишечных осложнений ЯК. Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. «Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, проктит, среднетяжелая атака».

2. «Язвенный колит, хроническое непрерывное течение, левостороннее поражение, среднетяжелая атака. Гормональная зависимость. Внекишечные проявления (периферическая артропатия)».

3. «Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая атака. Гормональная резистентность. Токсический мегаколон».

Таблица 5. Основные симптомы язвенного колита

Возможные симптомы болезни в анамнезе		Типичные клинические симптомы в момент осмотра	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Эпизоды диареи ✓ Примесь крови в кале ✓ Тенезмы 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Внекишечные симптомы (поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, глаз и др.) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Диарея ✓ Кровь в кале ✓ Ночная дефекация (чаще при выраженной активности процесса) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Тенезмы (чаще при проктитах и проктосигмоидитах) ✓ Потеря массы тела ✓ Лихорадка ✓ Анемия ✓ Внекишечные симптомы

Таблица 6. Внекишечные (системные) проявления язвенного колита

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:	Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания:	Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями:
Артропатии (артралгии, артриты) Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) Поражение слизистых (афтозный стоматит) Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)	Анкилозирующий спондилит (сакроилеит) Первичный склерозирующий холангит Остеопороз, остеомалация Псориаз	Холелитиаз Стеатоз печени, стеатогепатит Тромбоз периферических вен, тромбоз легочной артерии Амилоидоз

1.6 Клиническая картина

К основным клиническим симптомам язвенного колита относятся диарея и/или ложные позывы с кровью, тенезмы и императивные позывы на дефекацию, а также ночная дефекация. При тяжелой атаке ЯК возможно появление общих симптомов, таких как снижение массы тела, общая слабость, анорексия и лихорадка. Основные симптомы перечислены в таблице 5.

Для ЯК, в отличие от болезни Крона (БК), боль в животе менее характерна и носит умеренный (спастический) характер, чаще перед стулом; при проктитах и проктосигмоидитах диарея может отсутствовать, а частые ложные позывы могут сочетаться с запорами или оформленным стулом.

У значительной доли больных могут обнаруживаться внекишечные проявления заболевания (Табл. 6) [12]. Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса (в англоязычной литературе их часто называют «сопутствующими аутоиммунными заболеваниями»), имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни. Кишечные осложнения ЯК включают кишечное кровотечение, токсическую дилатацию и перфорацию толстой кишки, а также колоректальный рак. Поскольку эти осложнения в большей степени требуют хирургического лечения, подробно они рассматриваются в Разделе 3.2 «Хирургическое лечение»

2. ДИАГНОСТИКА

Однозначных диагностических критериев ЯК не существует. Диагноз выставляется на основании сочета-

ния данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений.

2.1 Жалобы и анамнез

У всех пациентов при подозрении на ЯК рекомендовано при сборе анамнеза обратить внимание на частоту и характер стула, длительность данных симптомов, наличие примеси крови, характер болей в животе [13,14].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

- У всех пациентов при подозрении на ЯК при сборе анамнеза следует провести подробный опрос, включающий, в частности, сбор информации о:
 - о поездках в южные страны [15].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

- о принимаемых лекарствах (в частности, антибиотиках и нестероидных противовоспалительных средствах (НПВС)) [16].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

- о курении [17].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

- о наличии воспалительных и злокачественных заболеваний кишечника у родственников [18].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

2.2 Физикальное обследование

- У всех пациентов с подозрением на ЯК рекомендовано в обязательном порядке проводить физикальное обследование [19,20,21]:

- осмотр перианальной области;
- пальцевое исследование прямой кишки;

Комментарий. При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления ЯК, вклю-

чая лихорадку, периферические отеки, дефицит питания, наличие признаков перфорации или токсической дилатации толстой кишки, а также внекишечных проявлений.

2.3 Лабораторная диагностика

• Для всех пациентов обязательным минимумом лабораторной диагностики является:

- Клинический анализ крови (гемоглобин, гематокрит [22,23] лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты [23,24,25], тромбоциты [23], скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [26]);
- Биохимия крови (общий белок, альбумины [23], печеночные ферменты [27], электролиты [28]);
- С-реактивный белок [26,29];
- Гемокоагулограмма (фибриноген) [30].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемии хронического заболевания), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления или на фоне стероидной терапии), тромбоцитоз. Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопротейнемию (в частности, гипоальбуминемию), а также повышение щелочной фосфатазы, что является возможным проявлением ассоциированного с ЯК первичного склерозирующего холангита.

• У всех пациентов с острым течением ЯК (первой атаке заболевания) рекомендовано выполнить бактериологическое и микроскопическое исследование кала для исключения острой кишечной инфекции [17].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий. Как при дебюте заболевания, так и при обострениях, рекомендуется исследование токсинов А и В *C.difficile* (особенно, при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывания в стационаре). Данное исследование также рекомендуется выполнять при тяжелом развитии резистентности к проводимой терапии [31,32]. Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала [33,34]. При тяжелом и сверхтяжелом ЯК необходимо исключение цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции.

• У всех пациентов с подозрением на ЯК рекомендовано исследование уровня фекального кальпротектина при первичной дифференциальной диагностике с функциональными заболеваниями кишечника, а также для неинвазивной оценки активности воспалительного процесса в кишечнике на фоне лечения [35,36].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2b)

• Пациентам при среднетяжелой и тяжелой атаках язвенного колита, а также в случае гормональной резистентности или гормональной зависимости, резистентности к терапии иммуносупрессорами или препаратами биологической терапии, потере эффекта на терапии иммуносупрессорами или препаратами биологической терапии показано проведение исследования ДНК цитомегаловируса в биоптате из пораженных участков толстой кишки методом полимеразной цепной реакции [20,37].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: Диагностически значимым титром считается более 5000 копий/10⁵ клеток.

2.4 Инструментальная диагностика

Диагностика ЯК, преимущественно, основана на инструментальных методах исследования. Для подтверждения диагноза необходимы следующие мероприятия:

• Всем пациентам с ЯК рекомендована ректороманоскопия [19,38].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5);

• Пациентам с тяжелой атакой ЯК рекомендована обзорная рентгенография брюшной полости для исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки [39,40].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5);

• Всем пациентам с подозрением на ЯК рекомендовано проведение колоноскопии с илеоскопией для определения локализации, протяженности, степени активности воспалительного процесса [41].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1);

Комментарий. Колоноскопия обязательная для установления диагноза ЯК, а также для решения вопроса о колэктомии;

Эндоскопическое исследование толстой кишки является основным методом диагностики ЯК, однако, специфичные эндоскопические признаки отсутствуют. Наиболее характерными являются непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления. Эндоскопическую активность ЯК наилучшим образом отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие или отсутствие эрозий и изъязвлений. Обнаружение стойкого сужения кишки на фоне ЯК требует обязательного исключения колоректального рака.

• Всем пациентам с подозрением на ЯК при первичной постановке диагноза, при сомнениях в правиль-

ности ранее выставленного диагноза, рекомендовано выполнение биопсии слизистой оболочки толстой кишки [41,42].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1);

Комментарий. При длительном анамнезе ЯК (более 7-10 лет) – хромоэндоскопия с прицельной биопсией или ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия; Рекомендуемым стандартом биопсии при постановке диагноза является взятие биоптатов слизистой оболочки прямой кишки и не менее чем из 4 других участков толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки.

К микроскопическим признакам ЯК относятся деформация крипт (разветвленность, разнонаправленность, появление крипт разного диаметра, уменьшение плотности крипт, «укорочение крипт», крипты не достигают подлежащего слоя мышечной пластинки слизистой оболочки), «неровная» поверхность слизистой в биоптате слизистой оболочки, уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмоцитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений. Степень воспалительной инфильтрации обычно уменьшается по мере удаления от прямой кишки.

- Всем пациентам с подозрением на ЯК при первичной постановке диагноза, при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза, при длительном анамнезе ЯК, при подозрении на осложнения ЯК, а также для исключения патологии других органов брюшной полости рекомендовано ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза [43,44].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4);

- Всем пациентам с подозрением на ЯК при необходимости дифференциальной диагностики или при невозможности проведения полноценной илеоколоноскопии рекомендуются рентгенологические исследования:

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием кишечника [45,46];

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5);

В случае недоступности экспертной оценки или невозможности выполнения МРТ с контрастированием кишечника рекомендована – Компьютерная томография (КТ) с контрастированием кишечника [47,48];

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5);

- Всем пациентам с подозрением на ЯК при необходимости дифференциальной диагностики или при невозможности проведения полноценной илеоколо-

носкопии, МРТ и КТ рекомендуется проведение ирригоскопии с двойным контрастированием для оценки протяженности поражения в толстой кишке, уточнения наличия образований, стриктур и др. [20,49].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5);

Дополнительными исследованиями при наличии показаний могут быть:

- трансабдоминальное ультразвуковое сканирование тонкой и ободочной кишки;
- трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала;
- фиброгастродуоденоскопия;
- видеокапсульная эндоскопия;
- одно- или двухбаллонная энтероскопия.

2.5 Иная диагностика

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются, преимущественно, с целью проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний. Это инфекционные, сосудистые, медикаментозные, токсические и радиационные поражения, а также дивертикулит и др. На следующем этапе дифференциальной диагностики проводится верификация клинических диагнозов ЯК и БК, относящихся к группе ВЗК. Таким образом, дифференциальный диагноз ЯК проводится с болезнью Крона толстой кишки, острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз), паразитозами, антибиотико-ассоциированными поражениями кишечника (псевдомембранозный колит, вызываемый *C.Difficile*) [50], туберкулезом кишечника, системными васкулитами, раком толстой кишки, дивертикулитом, микроскопическими колитами (коллагеновым и лимфоцитарным) [51], радиационным проктитом.

С целью дифференциальной диагностики и подбора терапии при внекишечных проявлениях ЯК и сопутствующих состояниях может потребоваться консультация:

- Психотерапевта, психолога (невроз, планируемая операция с наличием стомы и т.п.);
- Эндокринолога (стероидный сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность у больных на длительной гормональной терапии);
- Дерматолога (дифференциальный диагноз узловой эритемы, пиодермии и т.п.);
- Ревматолога (артропатии, сакроилеит и т.п.);
- Акушера-гинеколога (беременность).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Принципы терапии

Лечебные мероприятия при ЯК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое

лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложненной ЯК [52,53].

Целью терапии является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии) [54], профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и/или развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления толстой кишки (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии.

Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии.

Ниже представлены рекомендации по выбору препаратов для индукции и поддержания ремиссии в зависимости от протяженности поражения и тяжести атаки [20].

3.1.2 Проктит. Легкая и среднетяжелая атака.

• Данной группе пациентов рекомендовано назначение суппозиториев с месалазином** (1-2 г/сут.) или ректальной пены месалазина (1-2 г/сут.) [55].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Оценка терапевтического ответа производится через 2 недели [55]. При положительном ответе лечение в указанных дозах пролонгируется до 6-8 недель.

• Данной группе пациентов при неэффективности лечения ректальными формами месалазина рекомендованы ректальные формы ГКС (ректальная пена будесонид 2 мг в сутки, суппозитории с преднизолоном 10 мг × 1-2 раза в сутки) с оценкой ответа через 2 недели [56].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

• Данной группе пациентов при достижении ремиссии рекомендована поддерживающая терапия – ректальное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1-2 г × 3 раза в неделю в виде монотерапии (терапия «выходного дня») не менее 2 лет [57].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

• Данной группе пациентов при неэффективности местного лечения рекомендовано подключить пероральные формы месалазина (гранулы, таблетки, та-

блетки в мультиматриксной оболочке (ММХ)) в дозе 2,4-4,8 г/сут. [58].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 1).

• Данной группе пациентов при отсутствии эффекта от пероральных форм месалазина рекомендовано назначение ГКС в дозе, эквивалентной 0,5-0,75 мг/кг массы тела преднизолона в таблетках в сутки. Возможно также назначение топических стероидов (будесонид ММХ в дозе 9 мг в сутки) [59].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3).

• Данной группе пациентов в случае рецидива, требующего повторного назначения ГКС, рекомендована комбинация ГКС с азатиоприном (АЗА) или меркаптопурином (МП) [59].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий. АЗА назначается по 2-2,5 мг/кг, а 6-МП по 1,5 мг/кг. Местная терапия (ректальная пена будесонид 2 мг в сутки, свечи с преднизолоном 10 мг × 1-2 раза в сутки) может быть продолжена.

• Данной группе пациентов при достижении ремиссии, индуцированной ГКС, рекомендована поддерживающая терапия АЗА 2-2,5 мг/кг (или МП 1,5 мг/кг) не менее 2 лет [59].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3).

• В случае выявления у пациента в биопате из пораженного участка слизистой толстой кишки ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции пациенту показана терапия ганцикловиром в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14-21 дня [20,60].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.1.3 Проктит. Тяжелое течение (развивается крайне редко).

• Данной группе пациентов при тяжелом язвенном проктите рекомендовано внутривенное ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 1-2 мг/кг массы тела в сутки в комбинации с местной терапией месалазином (суппозитории, ректальная пена) или ГКС (ректальная пена будесонид 2 мг в сутки, свечи с преднизолоном 10 мг × 1-2 раза в сутки) [56,59].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий. Возможно назначение топических стероидов – будесонид ММХ в дозе 9 мг в сутки, в комбинации с местной терапией месалазином или ГКС.

• Данной группе пациентов в случае первой атаки поддерживающая терапия при достижении ремиссии проводится местными формами препаратов месала-

зина (суппозитории, ректальная пена) 1-2 г × 3 раза в неделю в виде монотерапии (регулярное применение, терапия по требованию или терапия «выходного дня») или в комбинации с пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 2-2,4 г – не менее 2 лет [57].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

• Данной группе пациентов при рецидиве, требующем повторного назначения ГКС (системных или топических), одновременно рекомендовано назначение АЗА 2-2,5 мг/кг (или МП 1,5 мг/кг) и продолжение поддерживающей терапии иммуносупрессорами (АЗА или МП) не менее 2 лет [59].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

• В случае выявления у пациента в биоптате из пораженного участка слизистой толстой кишки ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции пациенту показана терапия ганцикловиром в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14-21 дня [20,60].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.1.4 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Легкая атака.

• Данной группе пациентов при первой атаке или рецидиве рекомендовано назначение месалазина внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2,4-3 г/сут. (или сульфасалазин 3 г/сут.) в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут. (в зависимости от эндоскопической активности) [61-66].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. *Терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При положительном ответе терапия продолжается до 6-8 недель.*

• Данной группе пациентов при отсутствии эффекта от комбинированной терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) рекомендовано назначение ректальных форм ГКС: ректальной пены будесонид 2 мг в сутки или суспензии гидрокортизона-ацетата с лидокаином 125-250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения [67].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

• Данной группе пациентов при достижении ремиссии рекомендовано проводить поддерживающую терапию пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2-2,4 г/сут. [68].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. *Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г × 2 раза в неделю («терапия*

выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. Допустимо назначение сульфасалазина (2 г) вместо месалазина.

• Данной группе пациентов при отсутствии ответа на терапию пероральными препаратами 5-АСК в сочетании с любым местным вариантом лечения, как правило, рекомендовано назначение топических ГКС (будесонид ММХ) или системных ГКС (см. раздел 3.1.4) [69].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

• В случае выявления у пациента в биоптате из пораженного участка слизистой толстой кишки ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции пациенту показана терапия ганцикловиром в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14-21 дня [20,60].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.1.5 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Среднетяжелая атака.

• Данной группе пациентов при первой атаке или рецидиве рекомендовано назначение перорального месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 3,0-4,8 г/сут. в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут. (в зависимости от эндоскопической активности) [63,70].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. *Терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При улучшении клинической симптоматики и положительной лабораторной динамике терапия продолжается до 6-8 недель.*

• Данной группе пациентов при достижении ремиссии рекомендована поддерживающая терапия препаратами месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2-2,4 г/сут. внутрь + месалазин в клизмах по 2 г × 2 раза в неделю (терапия «выходного дня») [66,71].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. *Допустимо назначение сульфасалазина 2 г/сут. вместо месалазина [70].*

• Данной группе пациентов при отсутствии эффекта от 5-АСК и отсутствии системных признаков воспаления показано назначение топических ГКС (будесонид ММХ) [69,72-74].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

Данной группе пациентов при отсутствии эффекта от 5-АСК и наличии системного воспаления показано назначение системных ГКС [69,72-74].

Комментарий. *Системные ГКС назначают в дозе, эквивалентной преднизолону 0,75-1 мг/кг массы*

тела, топические (будесонид ММХ) в дозе 9 мг/сут. Снижение дозы системных ГКС производится по 5 мг в 5-7 дней до полной отмены. После 10-недельного приема будесонида ММХ, снижение дозы проводится через день в течение 1-2 недель до полной отмены.

- Данной группе пациентов при повторном назначении ГКС в течение года и менее или в случае непереносимости препаратов 5-АСК рекомендована комбинация ГКС с АЗА 2-2,5 мг/кг или МП 1,5 мг/кг [75,76].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Данной группе пациентов при достижении ремиссии рекомендовано продолжение поддерживающей терапии АЗА 2-2,5 мг/кг/сут. или МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет [75,76].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Данной группе пациентов при отсутствии эффекта от ГКС в течение 2 недель показано проведение биологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб или тофацитиниб), начиная с индукционного курса, в дозах, соответствующих инструкции по применению [77-81].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Пациентам, получающим инфликсимаб, для повышения его эффективности рекомендуется комбинировать с иммуносупрессорами (АЗА 2-2,5 мг/кг или МП 1,5 мг/кг [82,83].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Для других биологических препаратов такая комбинация может не проводиться [84,85].

- Данной группе пациентов при эффективности индукционного курса биологических препаратов поддерживающая терапия проводится ими же в соответствии с инструкцией по применению в течение, как минимум, 2 лет [86-90].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Данной группе пациентов при отсутствии первичного ответа на анти-ФНО препараты рекомендована смена терапии на тофацитиниб [91].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Тофацитиниб может быть назначен в качестве 1-ой и 2-ой линии терапии в комбинации с ГКС. Смена анти-ФНО на ведолизумаб возможна, но ее эффективность ниже.

- Данной группе пациентов при рецидиве ЯК на фоне ранее достигнутой ремиссии (потере ответа) на терапии анти-ФНО препаратами рекомендована оптимизация терапии в виде увеличения дозы препарата (10 мг/кг инфликсимаба каждые 8 недель, 100 мг

голимумаба каждые 4 недели) или сокращения интервалов между введениями (инфликсимаб каждые 4 недели, адалимумаб каждую неделю) или смена терапии на ведолизумаб или тофацитиниб [86-90].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий. Смена на другой анти-ФНО препарат возможна, но ее эффективность ниже, чем при переходе на тофацитиниб.

- Данной группе пациентов при потере ответа на ведолизумаб в стандартной дозе 300 мг каждые 8 недель рекомендована оптимизация терапии в виде сокращения интервалов между введениями до 4 недель или смена на биологический препарат другого класса [92].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Данной группе пациентов при потере ответа на тофацитиниб в стандартной дозе 10 мг в день рекомендована оптимизация терапии до 20 мг в день или смена на биологический препарат другого класса [93].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Длительность биологической терапии определяется лечащим врачом. В большинстве стран лечение проводят в течение многих лет. Ранняя отмена препаратов, как правило, приводит к рецидиву ЯК в короткие сроки. При невозможности пролонгированного использования биологических препаратов, поддерживающая терапия проводится только тиопуринами. В случае непереносимости тиопуринов – монотерапия биологическими препаратами. В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО препаратов, схожие с оригинальными биологическими лекарственными средствами по эффективности и безопасности, однако их взаимозаменяемость с оригинальными препаратами в настоящее время не доказана. С учетом отсутствия клинических испытаний у пациентов с ВЗК, доказавших безопасность и эффективность чередования или полного переключения с оригинального препарата на биоаналоги и наоборот, подобный терапевтический подход не рекомендован.

- Данной группе пациентов при снижении дозы ГКС, эквивалентной 35-45 мг преднизолона, если пациент не получает иммуносупрессоров и биологической терапии, дополнительно рекомендовано подключить месалазин (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 4-4,8 г. [66].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1b).

Комментарий. Дальнейшее снижение ГКС следует проводить на фоне месалазина с последующим переходом на поддерживающую терапию месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2-2,4 г в сутки.

Допустимо назначение сульфасалазина 2 г вместо месалазина.

- Данной группе пациентов с рецидивом тяжелого ЯК, возникшим на фоне поддерживающей терапии месалазином, сразу рекомендовано назначение ГКС в сочетании с АЗА/МП [94].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий. Дальнейшая тактика аналогична лечению при первой атаке.

- Данной группе пациентов при рецидиве, возникшем на фоне поддерживающей терапии тиопуринами, рекомендовано назначение биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб или тофацитиниб) [86-90].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

- В случае выявления у пациента в биоптате из пораженного участка слизистой толстой кишки ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции пациенту показана терапия ганцикловиром в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14-21 дня [20,60].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.6 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Тяжелая атака.

- Данной группе пациентов рекомендована внутривенная терапия ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 1-2 мг/кг массы тела в течение 7 дней или в/в введение гидрокортизона в дозе 300 мг в сутки [95].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Эквивалентность доз и длительности действия ГКС приведена в таблице 7.

- Данной группе пациентов дополнительно рекомендовано назначить местную терапию клизмами с месалазином 2-4 г в сутки или суспензией гидрокортизона-ацетата с лидокаином 125-250 мг × 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения [67].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 3).

- Данной группе пациентов при наличии метаболических нарушений рекомендована инфузионная терапия с целью регидратации, коррекции белково-электролитных нарушений [54].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий. Гипокалиемия и гипомагниемия повышают риск токсической дилатации ободочной кишки.

- Данной группе пациентов при уровне гемоглобина ниже 80 г/л рекомендована коррекция анемии в виде гемотрансфузии (эритромаасса), от 80 до 100 г/л – те-

рапия препаратами железа парентерально (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, железа (III) гидроксид декстрана, железо карбоксимальтозат) [96].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

- У пациентов с дефицитом массы тела (ИМТ менее 18) рекомендовано подключение дополнительного энтерального (зондового) питания [97];

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий. Полностью парентеральное питание и/или временное ограничение приема пищи внутрь нецелесообразно

- При наличии симптомов интоксикации рекомендовано назначение антибиотиков:

- 1 линия – метронидазол 1 г/сутки в/в + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней; [95,98].

- 2 линия – цефалоспорины 1-2 г в сутки в/в 7-10 дней [99,100].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

Таблица 7. Сравнительная характеристика ГКС

Препарат	Длительность действия ($t_{1/2}$)	Эквивалентная доза (мг)
Кортизол (гидрокортизон)	8-12 ч	20
Преднизон	12-36 ч	5
Преднизолон	12-36 ч	5
Метилпреднизолон	12-36 ч	4

- Данной группе пациентов при клиническом ответе на ГКС через 7 дней показан перевод на пероральный прием преднизолона с последующим снижением до полной отмены по 5-10 мг преднизолона в 5-7 дней [54].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3).

Лечебная тактика при отсутствии эффекта от терапии ГКС при тяжелой атаке описана в п. 3.1.7.

3.1.7 Сверхтяжелый язвенный колит любой протяженности.

В такой форме может протекать как первая атака ЯК, так и любое из последующих обострений (характеристику см. в разделе «классификация ЯК»). Больной должен быть госпитализирован в многопрофильный (специализированный) стационар с последующим обязательным наблюдением специалистом-гастроэнтерологом и специалистом-колопроктологом (хирургом).

- Пациентам при сверхтяжелой атаке ЯК рекомендовано назначение в/в ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 2 мг/кг массы тела.

Комментарий. Эффект оценивается не позднее 7 суток после начала терапии с обязательным осмотром специалистом-гастроэнтерологом и специалистом-колопроктологом и оценкой лабораторных параметров на 3 и 5 сутки. Переход с в/в на пероральный прием ГКС осуществляется так же, как при тяжелой атаке, при необходимости в/в гормональная терапия может быть пролонгирована до достижения стабильной положительной динамики, но не более 14 дней. Можно добавить местное введение гормональных препаратов (гидрокортизона-ацетата с лидокаином, преднизолон в микроклизмах).

- Данной группе пациентов при наличии гормональной резистентности продолжение гормональной монотерапии или увеличение дозы ГКС не рекомендовано [69].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Если нет непосредственной угрозы жизни больного или развития тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, данной группе пациентов рекомендовано назначение терапии «второй линии» (в англоязычной литературе «терапии спасения»), которая включает следующие варианты лечения:

- Инфликсимаб 5 мг/кг (введения в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе) [101,102].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Циклоспорин А (лучше в/в) 2-4 мг/кг в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек [103,104].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Другие анти-ФНО-препараты и ведолизумаб в качестве «терапии спасения» не используются. Применение тофацитиниба возможно, однако в настоящий момент данные ограничены.

- Данной группе пациентов при отсутствии ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневной терапии циклоспорином А рекомендовано рассмотреть варианты хирургического лечения [105].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Данной группе пациентов при ответе на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводится каждые 8 недель в течение не менее чем 2 лет в комбинации с АЗА 2 мг/кг (или МП 1,5 мг/кг) или без него [83,106,107].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Данной группе пациентов при невозможности длительного назначения инфликсимаба поддерживающую терапию рекомендовано проводить АЗА в дозе

2 мг/кг не менее 2 лет. Системные ГКС отменяются по схеме снижения [75,76].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Данной группе пациентов при положительном ответе на в/в циклоспорин А через 7 дней рекомендовано перейти на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг веса с дополнительным назначением АЗА 2 мг/кг (на фоне терапевтической дозы стероидов) с постепенной отменой стероидов в течение 12 недель до момента достижения терапевтической концентрации и начала действия АЗА. При достижении ремиссии можно отменять пероральный циклоспорин, оставив больного на поддерживающей терапии АЗА не менее 2 лет [75,76,108,109].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

- В случае выявления у пациента в биопате из пораженного участка слизистой толстой кишки ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции пациенту показана терапия ганцикловиром в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14-21 дня [20,60].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.1.8 Прогнозирование эффективности консервативной терапии при сверхтяжелой атаке ЯК.

Совместное наблюдение пациента гастроэнтерологом и колопроктологом необходимо для оптимального контроля за течением заболевания. Хотя медикаментозная терапия во многих случаях оказывается эффективной, имеются данные, указывающие, что задержка в проведении необходимого оперативного лечения пагубно сказывается на исходе лечения больного, в частности, увеличивая риск операционных осложнений [110]. Большинство исследований предикторов колэктомии проведены до широкого применения биологической терапии и циклоспорино и позволяют прогнозировать неэффективность ГКС, а не инфликсимаба и иммуносупрессоров:

- Частота стула >12 раз/сутки на 2 сутки в/в гормональной терапии повышает риск колэктомии до 55% [111];

- Если на 3 день гормональной терапии частота стула превышает 8 раз/сутки или составляет от 3 до 8 раз/сутки и при этом уровень СРБ превышает 45 мг/л, вероятность колэктомии составляет 85% (т.н. «Оксфордский индекс») [112];

- На 3 день также можно определить «Шведский индекс» по формуле: частота стула × 0,14 × уровень СРБ. Его значение 8 и более повышает вероятность колэктомии до 75% [113];

- Риск колэктомии также повышается в 5-9 раз при наличии гипоальбуминемии и лихорадки при по-

ступлении, а также при отсутствии более чем 40% уменьшения частоты стула за 5 дней в/в гормональной терапии [114];

– Наличие глубоких изъязвлений толстой кишки (на фоне которых остаточная слизистая оболочка определяется только в виде «островков») повышает риск колэктомии до 86-93% [115,116].

Эффективность инфликсимаба при гормональной резистентности по разным данным колеблется от 25% до 80%, что может объясняться различиями в эффективности препарата у отдельных пациентов. Исследования, посвященные прогнозированию эффективности биологической терапии, остаются ограниченными, однако, установлено:

– эффективность инфликсимаба при гормонорезистентной тяжелой атаке ЯК уменьшается с возрастом [117], при наличии тотального поражения толстой кишки [118], а также при выраженной гипоальбуминемии [119], уровне гемоглобина менее 95 г/л и уровне С-реактивный белок более 10 мг/л на момент первого введения инфликсимаба [120];

– эффективность инфликсимаба существенно ниже у пациентов, у которых показания к антицитокиновой терапии возникли уже при первой атаке ЯК;

– наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки («островков слизистой оболочки») толстой кишки при колоноскопии до начала терапии инфликсимабом с 80% точностью прогнозирует ее дальнейшую неэффективность [105], повышая риск колэктомии в 2,38-5,13 раз [121,122].

У пациентов с высоким риском колэктомии следует принимать индивидуальное решение о проведении терапии «второй линии» при помощи циклоспорина или инфликсимаба или о хирургическом лечении непосредственно после неэффективного курса в/в ГКС.

3.2 Хирургическое лечение

3.2.1 Показания к хирургическому лечению ЯК: Неэффективность или невозможность продолжения консервативной терапии.

Показаниями к хирургическому лечению ЯК служат неэффективность консервативной терапии (гормональная резистентность, неэффективность биологической терапии) или невозможность ее продолжения (гормональная зависимость, непереносимость или противопоказания для проведения консервативной терапии), кишечные осложнения ЯК (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение), а также рак толстой кишки или высокий риск его возникновения.

О неэффективности консервативной терапии свидетельствуют (см. раздел 1.5):

- гормональная резистентность;
- гормональная зависимость.

Гормональную зависимость удается эффективно преодолеть при помощи биологических препаратов и/или иммуносупрессоров (АЗА, МП) в 40-55% случаев [65,109], а при гормональной резистентности назначение циклоспорина А или биологической терапии позволяет индуцировать ремиссию в 43-80% случаев [123]. Однако, у части больных с высоким риском осложнений и неэффективностью консервативной терапии при развитии гормональной резистентности или зависимости возможно проведение хирургического лечения без попытки применения биологических препаратов или иммуносупрессоров.

3.2.2 Показания к хирургическому лечению ЯК: Кишечные осложнения ЯК.

• У всех пациентов с осложнением ЯК в виде кишечного кровотечения показана экстренная операция в объеме субтотальной колэктомии или тотальной колэктомии (колпроктэктомии – при выраженной активности в прямой кишке) [112].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

• У всех пациентов с осложнением ЯК в виде токсической дилатации на фоне адекватной интенсивной терапии показана экстренная операция в объеме субтотальной колэктомии или тотальной колэктомии (колпроктэктомии – при выраженной активности в прямой кишке) [111,124].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий. Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон), представляет собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипوماгнемия, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. Косвенно о развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение АД).

• У всех пациентов с осложнением ЯК в виде перфорации толстой кишки при выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным обзорной R-графии) показана субтотальная колэктомия или тотальная колэктомия (колпроктэктомии – при выраженной активности в прямой кишке) [111].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий. Перфорация толстой кишки является наиболее опасным осложнением ЯК с почти 50% смертностью.

3.2.3 Показания к хирургическому лечению ЯК: Колоректальный рак. Рекомендации по скринингу.

У больных с длительным анамнезом ЯК существенно повышен риск колоректального рака, что обуславливает необходимость регулярного обследования для выявления дисплазии эпителия толстой кишки. На вероятность развития рака влияют следующие факторы:

- а) длительность анамнеза ЯК: риск колоректального рака составляет 2% при 10-летнем, 8% – при 20-летнем и 18% – при 30-летнем анамнезе [125];
- б) начало заболевания в детском и подростковом возрасте, хотя этот фактор может лишь отражать длительность анамнеза и не являться независимым предиктором колоректального рака [126];
- в) протяженность поражения: риск наиболее повышен у пациентов с тотальным ЯК, в то время как у пациентов с проктитом риск не отличается от среднего в популяции;
- г) наличие первичного склерозирующего холангита [127];
- д) семейный анамнез колоректального рака;
- е) тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение ЯК. Последствием высокой активности ЯК может являться воспалительный полипоз, также являющийся фактором риска развития колоректального рака [128].

Контрольная колоноскопия должна проводиться в условиях хорошей подготовки кишки и, желательнее, в период ремиссии, поскольку активное воспаление затрудняет выявление дисплазии.

Для скрининга неопластических изменений слизистой оболочки используются два подхода:

1. Хромозендоскопия с прицельной биопсией участков, подозрительных на неоплазию.
2. Биопсия слизистой оболочки по 4 фрагмента из каждых 10 см ободочной и прямой кишки (при эндоскопии в белом свете). Такой подход не исключает обязательной биопсии всех подозрительных образований. Результаты скрининговой биопсии влияют на тактику дальнейшего лечения и наблюдения.

- Всем пациентам с ЯК при обнаружении дисплазии высокой степени при биопсии в неизменной слизистой оболочке (т.е. не в приподнятых образованиях), рекомендовано хирургическое лечение в объеме тотальной колэктомии (колпроктэктомия с формированием постоянной концевой илеостомы) или тотальной колэктомии с формированием резервуара (колпроктэктомия с одномоментным формированием тонкокишечного резервуара под прикрытием петлевой илеостомы) [125].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий. Наличие дисплазии должно быть подтверждено вторым независимым патоморфологом. Объем хирургического лечения обсуждается совместно с пациентом, тем самым учитывается желание пациента в отношении сохранения анальной дефекации или формирования постоянной илеостомы.

- У всех пациентов с ЯК обнаружение дисплазии легкой степени в неизменной слизистой оболочке (не в приподнятых образованиях) решение следует принимать индивидуально совместно с больным: необходимо обсудить два варианта – тотальная колэктомия (колпроктэктомия) с формированием постоянной концевой илеостомы и формированием резервуара (колпроктэктомия с одномоментным формированием тонкокишечного резервуара под прикрытием петлевой илеостомы), но приемлемым может быть продолжение регулярного эндоскопического скрининга с сокращением интервала между исследованиями до 3 месяцев [125].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий. Объем хирургического лечения обсуждается совместно с пациентом, тем самым учитывается желание пациента в отношении сохранения анальной дефекации или формирования постоянной илеостомы. Пациент вправе воздержаться от оперативного лечения, в таком случае предлагается эндоскопический скрининг.

- Всем пациентам с ремиссией ЯК, при подтверждении наличия аденоматозного полипа (эндоскопически и по результатам патоморфологического исследования), рекомендовано выполнение стандартной полипэктомии [127].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Всем пациентам с ЯК при наличии полипа с дисплазией в участке толстой кишки, пораженной ЯК, не рекомендована колэктомия, если гистологическое строение полипа соответствует аденоме и признаки дисплазии отсутствуют в окружающей неизменной слизистой оболочке или где-либо в кишке, а также в краях удаленного полипа [127].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности рекомендации – 2).

3.2.4 Виды хирургических вмешательств.

У большинства больных ЯК современная консервативная терапия позволяет контролировать течение воспалительного процесса, однако у 10-30% больных, в связи с неэффективностью медикаментозного лечения, приходится прибегать к хирургическому вмешательству, направленному на удаление толстой кишки [112]. До начала 1980-х годов стан-

Таблица 8. Методы хирургического лечения ЯК

С формированием постоянной илеостомы	С восстановлением дефекации через задний проход		
1. Колэктомия с резекцией прямой кишки и формированием постоянной концевой илеостомы	С формированием ИАРА, в 2 этапа: <ul style="list-style-type: none"> • Колэктомия с резекцией прямой кишки, формирование ИАРА, петлевая илеостомия • Закрытие петлевой илеостомы 	С формированием ИАРА, в 3 этапа: <ol style="list-style-type: none"> 1. Субтотальная резекция ободочной кишки (субтотальная колэктомия), концевая илеостомия; 2. Проктэктомия, формирование ИАРА, петлевая илеостомия; 3. Закрытие петлевой илеостомы 	* Субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеоректального анастомоза (в исключительных случаях)

дартном хирургического лечения являлась колпроктэктомия с концевой илеостомией, несмотря на эпизодическое формирование илеоректального анастомоза. За последние 20 лет новым золотым стандартом стала восстановительно-пластическая операция – тотальная колэктомия с формированием резервуара (колпроктэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом (ИАРА)) [129,130] (Табл. 8). При успешном выполнении данная операция обеспечивает возможность контролируемой дефекации через задний проход с удовлетворительным качеством жизни [131]: средняя частота дефекации после формирования ИАРА составляет от 4 до 8 раз в сутки [132-134], а суточный объем полуформленного/жидкого стула составляет около 700 мл в сутки (в сравнении с 200 мл/сутки у здорового человека).

3.2.5 Выбор вида хирургического лечения.

Проведение реконструктивно-пластической операции с формированием ИАРА, несмотря на очевидную привлекательность для пациента, возможно не во всех случаях, поскольку ряд факторов ухудшают функциональный исход операции и увеличивают риск осложнений, приводя к необходимости удаления резервуара у 3,5-10% больных [135-137].

У больных ЯК, несмотря на более высокую частоту сопутствующих заболеваний после 65 лет, само хирургическое вмешательство с формированием тонкокишечного резервуара у лиц старших возрастных групп безопасно и эффективно [138].

Функция анального держания, играющая ключевую роль для нормального функционирования ИАРА, очевидно, ухудшается в старших возрастных группах [139]. Кроме того, у пожилых пациентов чаще развиваются осложнения, в частности резервуарит и стриктуры анастомоза [140,141]. В то же время, какой-либо определенный возрастной порог для отказа от формирования ИАРА не определен.

Формирование тонкокишечного резервуара (ИАРА) на 30-70% [142-146] повышает риск бесплодия у женщин детородного возраста с ЯК.

Риск бесплодия связан со спаечным процессом, вовлекающим маточные трубы. Планируемая беременность и молодой возраст женщины не являются противопоказаниями к формированию ИАРА, однако,

пациентка должна быть предупреждена о потенциальном риске бесплодия. В отдельных случаях возможно рассмотреть вопрос о формировании илеоректального анастомоза в качестве промежуточного этапа хирургического лечения (см. ниже).

У всех пациенток с ЯК, при возникновении показаний к операции, использование лапароскопических технологий снижает риск развития бесплодия на 90% [142-146].

У приблизительно 10% пациентов с колитом даже при изучении операционного материала, полученного при колэктомии, не удается провести дифференциальный диагноз между БК и ЯК, в связи с чем им выставляется диагноз неуточненного язвенного колита. Решение о формировании ИАРА в таких случаях принимается индивидуально, при этом пациент должен быть предупрежден о рисках неэффективности реконструктивно-пластической операции и иных осложнениях, связанных с БК.

- Всем пациентам с ЯК при наличии таких сопутствующих заболеваний, как рак прямой кишки и выраженное анальное недержание (2 или 3 степень) не рекомендовано формирование тонкокишечного резервуара (ИАРА) [147].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3).

- У пациентов с тяжелой атакой ЯК, не ответивших на консервативное лечение, рекомендовано трехэтапное хирургическое лечение (с колэктомией на первом этапе, формированием тонкокишечного резервуара и петлевой илеостомы – на втором и закрытие петлевой илеостомы – на третьем этапе) [148-150].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

- У пациентов с ЯК, у которых к моменту выставления показаний к операции, была проведена гормональная терапия преднизолоном в дозе не менее 20 мг в сутки в течение более чем 6 недель, рекомендовано трехэтапное хирургическое лечение (с колэктомией на первом этапе, формированием тонкокишечного резервуара и петлевой илеостомы – на втором и закрытие петлевой илеостомы – на третьем этапе) [148-150].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий. Колэктомия с концевой илеостомией купирует интоксикацию, обусловленную колитом, что позволяет улучшить общее состояние больного, восстановить метаболизм, а изучение операционного препарата также позволяет уточнить диагноз и исключить БК. Колэктомия является относительно безопасным вмешательством даже у пациентов в критическом состоянии [148-150], при этом, при достаточной квалификации хирурга безопасным является также выполнение минимально инвазивных или лапароскопических операций [151,152].

Илеоректальный анастомоз [153-155].

Формирование илеоректального анастомоза не приводит к излечению пациента и не исключает возможность рецидива воспаления в прямой кишке и развития рака. Данная операция при ЯК может выполняться только в исключительных случаях у женщин, планирующих беременность. Обязательным условием является наличие ремиссии в прямой кишке и согласие пациентки на регулярное обследование прямой кишки с биопсией слизистой оболочки [156,147].

3.2.6 Особенности хирургического вмешательства при формировании тонкокишечного резервуара (ИАРА).

- Пациентам с ЯК, которым выполнена колэктомия, реконструктивно-пластические операции с формированием тонкокишечного резервуара (ИАРА) рекомендовано выполнять в специализированных стационарах, поскольку частота осложнений и функциональный исход таких операций существенно зависит от квалификации хирурга (в частности, от числа проведенных аналогичных вмешательств) [147].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

Длина сохраняемой прямой и/или сигмовидной кишки.

- Всем пациентам с ЯК, перенесшим колэктомию по срочным показаниям при язвенном колите, которым планируется формирование тонкокишечного резервуара (ИАРА) в дальнейшем, рекомендовано сохранить всю прямую кишку и нижние брыжеечные сосуды [147].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий. Прямую кишку целесообразно пересечь на уровне мыса крестца (т.е. на уровне «ректосигмоидного перехода») или дополнительно сохранить дистальный отдел сигмовидной кишки (решение принимается оперирующим хирургом). При сохранении дистального отдела сигмовидной кишки, она выводится на переднюю брюшную стенку в виде концевой сигмостомы. Последний вариант является наиболее безопасным, поскольку при этом в брюшной

полости не остается культы кишки. При пересечении прямой кишки на уровне мыса в течение нескольких дней рекомендуется дренирование культи через задний проход для профилактики несостоятельности швов в связи с накоплением в культе слизи.

В случае сохранения отключенной прямой или прямой и сигмовидной кишки, возможно развитие вторичных воспалительных изменений слизистой оболочки по типу колита отключенной кишки. Контролируемые испытания лекарственных средств у больных после колэктомии не проводились. Эмпирическое лечение заключается в применении местного месалазина [157], преднизолона, промывании отключенной прямой кишки растворами антисептиков.

Наложение анастомоза при формировании ИАРА

- Всем пациентам с ЯК, которым планируется хирургическое лечение с формированием тонкокишечного резервуара (ИАРА), рекомендовано сохранять слизистую оболочку между зубчатой линией и анастомозом не более 2 см длиной [158].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий. Сохранение протяженного участка прямой кишки (более 2 см над зубчатой линией) при использовании сшивающего аппарата для формирования ИАРА может быть причиной хронического воспаления в ней с дисфункцией резервуара, а также способствует сохранению риска дисплазии и (очень редко) рака [158]. При невозможности сформировать анастомоз при помощи сшивающего аппарата следует выполнить брюшно-анальную резекцию прямой кишки и наложить ручной илеоанальный анастомоз.

У пациентов ЯК, перенесших хирургическое лечение с формированием тонкокишечного резервуара (ИАРА), несмотря на то, что при использовании сшивающего аппарата сохраняется небольшой фрагмент слизистой оболочки, риск рака невысок и соответствует таковому при формировании ручного анастомоза [158].

- Всем пациентам с ЯК формирование тонкокишечного резервуара (ИАРА) проводить под прикрытием петлевой илеостомы [158].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

Наблюдение пациентов с ИАРА.

Морфологические изменения эпителиальной выстилки резервуара обычно развиваются через 12-18 месяцев после закрытия илеостомы и характеризуются уплощением и сокращением числа ворсинок, приводящими к их атрофии («толстокишечная метаплазия») [159,160], что потенциально связано с риском развития злокачественной трансформации слизистой оболочки резервуара. Кроме того, при наложении аппаратного ИАРА сохраняется небольшой

участок слизистой оболочки прямой кишки («манжетка»). Риск развития рака резервуара повышен у пациентов, оперированных по поводу рака или дисплазии на фоне ЯК (и при обнаружении дисплазии в операционном материале), а также у больных первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Научное обоснование частоты контрольных обследований больных с ИАРА не выполнялось, однако, у пациентов с наличием вышеуказанных факторов риска целесообразно проведение контрольных эндоскопических исследований (резервуароскопии) с биопсией слизистой оболочки не реже одного раза в 2 года.

3.2.7 Медикаментозная терапия в период хирургического лечения.

Влияние лекарственной терапии на риск хирургических вмешательств.

Прием преднизолона в дозе более 20 мг в течение более чем 6 недель увеличивает частоту хирургических осложнений [161,162]. Предоперационный прием АЗА и МП не ухудшает исход хирургического лечения [163], в то время как введение инфликсимаба и циклоспорина незадолго до операции может увеличивать частоту послеоперационных осложнений [164,165], хотя данные по инфликсимабу остаются противоречивыми [166].

Гормональная терапия перед операцией и в раннем послеоперационном периоде.

Резкое прекращение терапии ГКС может вызвать синдром отмены (острую недостаточность коры надпочечников, т.н. Аддисонический криз), что обуславливает необходимость временного продолжения гормональной терапии после операции до полной отмены.

На настоящий момент отсутствует надежная научная база для обоснования какой-либо схемы прекращения гормональной терапии после колэктомии по поводу ЯК. Доза ГКС для дальнейшего перорального приема в период отмены гормональной терапии определяется длительностью предшествовавшей терапии и величиной использованных доз. Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению ЯК и БК (ЕССО) [20], в случае, если гормональная терапия перед операцией проводилась не более месяца, сразу после операции возможно прекращение приема ГКС.

Если перед операцией пациент более месяца получал ГКС, после хирургического вмешательства целесообразно перейти с вышеописанной высокой парентеральной дозы ГКС на пероральный прием ГКС внутрь в дозе не ниже верхней границы суточной стрессовой продукции кортизола, то есть не ниже 20 мг преднизолона. Дальнейшее снижение дозы и отмена ГКС проводится под наблюдением врача-эндокринолога.

3.2.8 Резервуарит и другие осложнения хирургического лечения при формировании тонкокишечного резервуара.

Резервуарит представляет собой неспецифическое воспаление тонкокишечного резервуара и наиболее частое осложнение ИАРА. Частота его возникновения колеблется в широком диапазоне от 15 до 50% в течение 10 лет после формирования ИАРА в крупных специализированных центрах [167-169]. Такие различия могут быть обусловлены существенно большим риском резервуарита при ЯК, превышающим частоту этого осложнения при формировании ИАРА по поводу других заболеваний (в частности, семейного аденоматоза толстой кишки) [170,171].

Осложнения резервуарита включают абсцессы, свищи, стеноз резервуаро-анального анастомоза и аденокарциному резервуара. Последнее осложнение встречается исключительно редко и почти всегда – при выявленной дисплазии или раке в операционном препарате, полученном при выполнении колэктомии. Дифференциальный диагноз при подозрении на резервуарит проводится с синдромом раздраженного резервуара (СРР), ишемическими поражениями, БК и другими редкими причинами дисфункции резервуара, такими как коллагенозный, цитомегаловирусный и *Clostridium difficile*-ассоциированный резервуарит. Следует учитывать возможность развития неспецифического илеита, вызываемого приемом НПВС и синдрома избыточного бактериального роста.

Лечение резервуарита и поддержание ремиссии.

Основными препаратами, применяемыми для лечения резервуарита, остаются антибиотики, что позволяет классифицировать резервуарит как антибиотикочувствительный, антибиотикозависимый и антибиотикорезистентный.

- У всех пациентов с резервуаритом первая линия терапии включает 14-дневный курс перорального метронидазола (15-20 мг/кг/сутки) или ципрофлоксацина (1000 мг/сут.) [172].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий. Нежелательные явления значительно чаще отмечаются при приеме метронидазола. В случаях антибиотико-резистентного резервуарита возможно назначение перорального будесонида (9 мг) в течение 8 недель.

- У пациентов с резервуаритом при отсутствии эффекта или при развитии зависимости от приема указанных препаратов рекомендовано назначение резервных препаратов – рифаксимины (2000 мг/сут.), тинидазола, ректальных ГКС, ректальных препаратов месалазина, азатиоприна [172].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 3).

Воспаление слизистой оболочки сохраненного участка прямой кишки и синдром раздраженного резервуара.

Другим потенциальным осложнением ИАРА является воспаление слизистой оболочки прямой кишки, сохраняемой при наложении аппаратного анастомоза.

- У пациентов с проктитом после формирования тонкокишечного резервуара, лечение проводится свечами месалазина 500 мг 2 раза в сутки и/или ректальными ГКС [172].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 3).

Синдром раздраженного резервуара [173] представляет собой функциональное расстройство, симптомы которого совпадают с проявлениями резервуарита. Синдром раздраженного резервуара чаще встречается у пациентов, принимавших анксиолитики или антидепрессанты до колэктомии, что косвенно свидетельствует о проявлениях у таких пациентов синдрома раздраженного кишечника до операции. Методы лечения этих двух функциональных расстройств совпадают и включают психотерапевтическую помощь и назначение антидепрессантов, назначение пищевых волокон, противодиарейных препаратов, спазмолитиков, а также неабсорбируемых антибиотиков для коррекции синдрома избыточного бактериального роста.

3.2.9. Дисфункция илеостомы после хирургического лечения ЯК.

Под дисфункцией илеостомы понимается увеличение объема кишечного отделяемого по илеостоме более 1000 мл в сутки. Данное состояние также сопровождается быстро прогрессирующими метаболическими и водно-электролитными нарушениями [174]. Необходимо проводить общий физикальный осмотр больного с оценкой общего состояния, контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови, гемокоагулограммы, общего анализа мочи, оценка местного статуса. Определяется характер нарушения функции пищеварения.

- Пациентам с дисфункцией илеостомы первоначально на амбулаторном этапе рекомендовано исключить энтерит, вызванный *Clostridium difficile* [174].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий. *Помимо обильного жидкого отделяемого по стоме, в клинической картине также отмечается повышение температуры тела до 39 °С, метеоризм, редко жалобы на тошноту, рвоту, боли в животе спастического характера. При лабораторных исследованиях: анемия, гипопротемия, гипоальбуминемия, гипокалиемия, повышение уровня СРБ, редко увеличение концентрации креатинина.*

- Пациентам с дисфункцией илеостомы для проведения экспресс-диагностики энтерита вызванного *Clostridium difficile* в микробиологической лаборатории рекомендовано [174,175]:

1. Определения глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и токсинов А и В в просветных фекалиях: метод иммунохроматографического анализа (ИХА);
2. Диагностические тест-наборы для определения антигенов *C. difficile*: ГДГ, токсинов А и В – метод ИФА;
3. Диагностические тест-наборы для определения антигенов *C. difficile*: ГДГ, токсинов А и В – иммунохемилюминесцентный анализ;
4. Тесты для выявления ГДГ, токсинов А и В, бинарного токсина – ПЦР, в том числе, мультиплексная.

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1b).

- Пациентам с лёгкой формой заболевания рекомендована диетотерапия, спазмолитики и препараты замедляющие пассаж по ЖКТ [175].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам со среднетяжёлой формой заболевания назначается метронидазол в дозе 500 мг внутрь три раза в день в течение 10 дней [176].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам со среднетяжёлой формой заболевания при отсутствии клинического эффекта от метронидазола через 5-7 дней производят смену препарата на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в день *per os* в течение 10 дней [177].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. *Если в лабораторных показателях отмечается увеличение уровня лейкоцитов в крови более 15×10^9 кл/л, креатинина в сыворотке крови выше 115 мкмоль/л, подъём температуры тела выше 38,8 °С и снижении уровня альбумина менее 25 г/л, пациенты должны получать лечение в условиях круглосуточного стационара. Этим пациентам изначально показано назначение ванкомицина в дозе 125 мг внутрь 4 раза в день в течение 10 дней.*

- Пациентам с ухудшением состояния и возникновением гипотонии, задержки стула, выраженного вздутия живота, изменения сознания, повышения уровня лактата в сыворотке крови выше 2,2 ммоль/л, развития синдрома полиорганной недостаточности рекомендован перевод в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения [178].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *Наряду с инфузионной терапией назначается ванкомицин внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день в сочетании с метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в день внутривенно. При невозможности вве-*

дения препарата через рот ванкомицин назначается ректально. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм четыре раза в день.

4. РЕАБИЛИТАЦИЯ

Специфические меры реабилитации пациентов с ЯК отсутствуют. Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику колоректального рака. Поскольку в ряде случаев терапия ЯК сопряжена с применением иммуносупрессоров, основным способом реабилитации пациентов является профилактика оппортунистических инфекций, описанная в разделе 5.

У больных, которым потребовалось хирургическое лечение язвенного колита, возможна реабилитация в три этапа.

1-й этап – ранняя реабилитация, осуществляется непосредственно после хирургического лечения со 2-х по 14-е сутки. Основной задачей 1 этапа реабилитации является восстановление нормального функционирования желудочно-кишечного тракта после хирургического вмешательства. Именно на этом этапе чаще всего выявляются и должны быть скорректированы нарушения мочеиспускания. Важная роль отводится также контролю гомеостаза, мероприятиям, направленным на заживление послеоперационных ран, купированию послеоперационного болевого синдрома, активизации пациента. В данный период проводится контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы крови, общего анализа мочи.

2-й этап реабилитации начинается после 15 суток и продолжается по мере необходимости в последующем. Направлен на окончательное заживление послеоперационных ран с контролем за деятельностью желудочно-кишечного тракта и других систем организма. Данный этап возможно осуществлять как амбулаторно, так и в условиях стационара дневного или круглосуточного пребывания.

3-й этап реабилитации осуществляется в поздний реабилитационный период у пациентов как с постоянной илеостомой, так и перед реконструктивно-восстановительной операцией. Основной задачей на данном этапе является компенсация функции желудочно-кишечного тракта, мероприятия направленные на выявление и коррекцию функции запирающего аппарата прямой кишки.

Недостаточность анального сфинктера – реабилитация возможна на 2 и 3 этапах.

У ряда пациентов, у которых оперативное вмешательство по поводу ЯК завершилось формированием тонкокишечного резервуара, отмечается снижение функции держания.

- Пациентам с ЯК с недостаточностью анального сфинктера перед реконструктивно-восстановительным лечением рекомендовано выполнение патофизиологического исследования (сфинктерометрия, профилометрия, исследование проводимости по срамному нерву) с последующей консультацией физиотерапевта [179].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с ЯК при выявлении недостаточности анального сфинктера 2-3 степени необходимо провести реабилитационное лечение, включающее 10-дневный цикл БОС-терапии и тиббиальной нейромодуляции в условиях дневного или круглосуточного стационара [179,180].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий. В реабилитации больных с недостаточностью анального сфинктера, по данным литературы, широкое применение имеет метод лечения биологической обратной связью (БОС), направленный на улучшение сократительной способности мышц наружного сфинктера и тазового дна за счет увеличения как силы, так и длительности произвольного сжатия [179,180]. Данный неинвазивный метод вовлекает в процесс реабилитации собственные ресурсы организма с выработкой правильных навыков на уровне создания новых условно-рефлекторных связей. Так же эффективным является метод тиббиальной нейромодуляции. Нейромодуляция – это процесс, при котором электрический ток по одним нервным путям модулирует существовавшую ранее активность в других нервных путях или центрах. Чрескожная электростимуляция заднего большеберцового нерва применяется при функциональных заболеваниях органов малого таза, так как в составе заднего большеберцового нерва проходят волокна из II и III крестцовых сегментов спинного мозга, играющие значительную роль в иннервации прямой кишки, мочевого пузыря и их сфинктеров. Доказано, что мышечные структуры отключенного запирающего аппарата могут реагировать на терапию биологической обратной связью и проведение тиббиальной нейромодуляции, увеличивая как тонус, так и силу волевых сокращений [179,180]. Стимуляцию тиббиального нерва проводят с помощью накожного стимулирующего электрода, что позволяет пациенту после курса предварительного обучения продолжить курс лечения самостоятельно в домашних условиях. В таком случае курс лечения с ежедневными сеансами стимуляции может продлеваться до 1-3 месяцев. Контроль эффективности БОС-терапии производится перед началом и по окончании каждого курса процедур путем комплексного физиологического исследования функции запирающего аппарата пря-

мой кишки (сфинктерометрия + физиологическое исследование резервуарной функции низведенной кишки). При улучшении показателей тонуса и сократительной способности анальных сфинктеров, можно ставить вопрос о выполнении реконструктивно-восстановительной операции, направленной на возобновление естественного пассажа по желудочно-кишечному тракту.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Язвенный колит характеризуется хроническим рецидивирующим течением. Диспансерное наблюдение при ЯК проводится пожизненно и может быть прервано только при удалении толстой кишки. Целью диспансерного наблюдения является, в первую очередь, профилактика колоректального рака. У большинства пациентов в стадии клинической ремиссии колоноскопия должна выполняться не реже, чем каждые 3 года. У части пациентов периодичность диспансерного наблюдения с проведением колоноскопии может быть иной. К особенностям наблюдения за пациентами, получающими иммуносупрессоры и/или биологические препараты, относится профилактика оппортунистических инфекций. К факторам риска развития оппортунистических инфекций относят: прием преднизолона 20 мг в сутки и более в течение 2 недель, прием иммуносупрессоров (азатиоприна, 6-меркаптопурина, метотрексата) и биологических препаратов, возраст старше 50 лет, сопутствующие заболевания (хронические заболевания легких, алкоголизм, органические заболевания головного мозга, сахарный диабет). В соответствии с Европейским консенсусом по профилактике, диагностике и лечению оппортунистических инфекций при ВЗК, такие пациенты подлежат обязательной вакцинопрофилактике. Необходимым минимумом вакцинопрофилактики является:

- Рекомбинантная вакцина против HBV;
- Поливалентная инактивированная пневмококковая вакцина;
- Трехвалентная инактивированная вакцина против вируса гриппа.

Для женщин до 26 лет, при отсутствии вируса на момент скрининга рекомендуется вакцинация от вируса папилломы человека.

- В период терапии ГКС рекомендован мониторинг уровня гликемии.

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3).

- В период терапии иммуносупрессорами рекомендуется ежемесячный контроль уровня лейкоцитов и печёночных ферментов (в начале лечения раз в две недели, далее раз в месяц в течение первых 6 месяцев терапии, далее раз в три месяца).

• Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам перед проведением биологической терапии и далее каждые 6 месяцев, согласно приказу Минздрава России, обязательно рекомендуется консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантифероновый тест, а при невозможности проведения – проба Манту, диаскин-тест) [181].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1b).

- Пациентам до назначения иммуносупрессивной терапии, включая ГИБП и на фоне лечения рекомендуется проводить скрининг на наличие маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg, анти-HBc, ДНК качественным методом), С (анти-HCV) и иммунодефицита человек (анти-ВИЧ), а также сифилиса.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано строгое соблюдение доз и графика введения биологических препаратов. Нерегулярное введение биологических препаратов повышает риск аллергических реакций и неэффективности лечения [20].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 1b).

Комментарий: Недопустимы перерывы в лечении без медицинских показаний

- Всем пациентам, получающим биологическую терапию, не рекомендована смена оригинального препарата на биоаналог или наоборот более одного раза.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий. В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО препаратов, схожие с оригинальными биологическими лекарственными средствами по эффективности и безопасности, однако их взаимозаменяемость с оригинальными препаратами в настоящее время не доказана. С учетом отсутствия клинических испытаний у пациентов с ВЗК, доказавших безопасность и эффективность чередования или полного переключения с оригинального препарата на биоаналоги и наоборот, подобный терапевтический подход не рекомендован [57].

Больному следует разъяснить необходимость постоянного приема лекарственных препаратов, поскольку соблюдение предписаний по терапии существенно (в 2-2,5 раза) снижает частоту обострений, а сама терапия является методом химиопрофилактики колоректального рака.

С точки зрения долгосрочного прогноза течения ЯК целесообразно регулярно оценивать наличие эндоскопической ремиссии (заживления слизистой оболочки). Для этих целей рекомендуется каждые 6 месяцев выполнять исследование кала на уровень фекального кальпротектина и/или ректороманоскопию.

6. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Риск тяжелого обострения ЯК в течение жизни составляет 15%, при этом вероятность тяжелой атаки выше у больных с тотальным поражением толстой кишки. При проведении адекватной противоречивой терапии в течение 5 лет обострений удастся избежать у половины пациентов, а в течение 10 лет – у 20% больных. В течение первого года после постановки диагноза вероятность колэктомии составляет 4-9% (при тяжелой атаке – около 50%), в дальнейшем с каждым годом заболевания риск колэктомии увеличивается на 1%. Факторами риска агрессивного течения ЯК являются прогрессирование поражения от дистального (проктита) к тотальному, первичный склерозирующий холангит, а также детский и подростковый возраст на момент начала заболевания.

Планирование беременности необходимо осуществлять в период ремиссии ВЗК, что позволяет улучшить исходы беременности. Применение беременными большинства препаратов для лечения ВЗК сопряжено с низким риском неблагоприятного воздействия на плод, за исключением метотрексата и препаратов 5-АСК, содержащих дибутилфталат. Отмена анти-ФНО или переход на монотерапию возможны лишь у ограниченного числа пациенток с низким риском реактивации ВЗК. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами, не противопоказанными при беременности (см. инструкцию по применению), может быть продолжено, если польза для матери превышает потенциальные риски для плода.

Уменьшение *рисков, связанных с назначением ГКС*, достигается строгим соблюдением принципов гормональной терапии. ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии.

При назначении гормональной терапии необходимо учитывать следующее:

- Постепенное снижение дозы стероидов до полной отмены – строго обязательно;
- Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель;
- Обязательным является сопутствующий прием препаратов кальция, витамина D;
- В период лечения необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови.

Пациентам, которым в результате хирургического лечения была сформирована кишечная стома, может потребоваться консультация и наблюдение специалистом по реабилитации стомированных пациентов.

6.1. Область применения рекомендаций

Клинические рекомендации предназначены врачам-терапевтам, врачам общей практики (семейным врачам), гастроэнтерологам, колопроктологам, хирургам,

эндоскопистам, организаторам здравоохранения, медицинским работникам со средним медицинским образованием, врачам-экспертам медицинских страховых организаций, в том числе при проведении медико-экономической экспертизы. Консервативное лечение может проводиться в амбулаторных условиях при участии гастроэнтеролога и/или колопроктолога. Наблюдение и лечение диагностически сложных случаев должно проводиться в специализированных центрах по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. Стационарное лечение проводится в специализированных гастроэнтерологических и колопроктологических отделениях (в исключительных случаях – в терапевтических отделениях при наличии специализированных гастроэнтерологических коек и специалиста, имеющего профессиональную переподготовку по специальности «гастроэнтерология», и, соответственно, в хирургических отделениях при наличии специализированных колопроктологических коек и специалиста, имеющего профессиональную переподготовку по специальности «колопроктология»).

Инициация генно-инженерной терапии, а также поддерживающая генно-инженерная терапия, может быть проведена в условиях дневного стационара, в таких случаях применяется КСГ ds 36.004 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов», или круглосуточного стационара в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «гастроэнтерология», включенной в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи базовой программы обязательного медицинского страхования, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет субвенции из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования. В стационарных условиях при оказании специализированной медицинской помощи необходимо применение КСГ st 36.003 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов в случае отсутствия эффективности базисной терапии». Учитывая особенности кратности введения биологических препаратов, при проведении медико-экономической экспертизы и экспертизы качества медицинской помощи **неприменяем** критерий отклонения от стандарта лечения (случай для проведения 100% экспертизы) «Повторная госпитализация по одному заболеванию в течение 90 дней после завершения первого случая лечения (по реестрам одной медицинской организации)». Частота госпитализации определяется схемой введения конкретного биологического препарата и варьирует от 1 раза в 2 недели до 1 раза в 8 недель. Количество госпитализаций более чем 1 в течение 90 дней после завершения первого случая лечения

(по реестрам одной медицинской организации) при проведении генно-инженерной терапии не может быть причиной для установления дефекта оказания медицинской помощи и подвергаться штрафным санкциям.

При хирургическом лечении в условиях круглосуточного стационара применяется КСГ st 14.003 – операции на кишечнике и анальной области (уровень 3), или, в зависимости от метода лечения и характера течения заболевания, оказывается высокотехнологичная медицинская помощь по профилю «Абдоминальная хирургия», включенной в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи базовой программы обязательного медицинского страхования,

финансовое обеспечение которых осуществляется за счет субвенции из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования.

6.2. Ограничение применения рекомендаций.

Клинические рекомендации отражают мнение экспертов по основным вопросам. В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждого пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за его лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Travis SP, Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol.* 2010;30:17-20.
2. D'Haens G, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132:763-86.
3. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1785-94.
4. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):445-463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
5. Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, Riis L et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion.* 2007;75: 113-21.
6. Silverberg MS, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(Suppl A):5-36.
7. Truelove SC et al. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2:1041-8.
8. Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Feb;43(4):482-513.
9. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep 1.
10. Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam V, Moran N. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis – evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jul;44(2):127-44.
11. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317:1625-9.
12. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека.* 2011; № 15, с. 44-49.
13. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2004;126:1518-32.
14. Perler B, Ungaro R, Baird G, Malette M. et al. Presenting symptoms in inflammatory bowel disease: descriptive analysis of a community-based inception cohort. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19:47.
15. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology.* 1999;116:1464-86.
16. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1035-43.
17. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1462-71.
18. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:2-10.
19. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004;53:V1-16.
20. Dignass A, et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: *Current management, Journal of Crohn's and Colitis.* 2012.
21. Travis SP, Jewell DP. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: Satsangi J, Sutherland LR, editors. *Inflammatory Bowel Diseases.* London: Churchill Livingstone. 2003: 169-81.
22. Lucendo AJ, Arias Á, Roncero Ó, Hervías D, et al. Anemia at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors in adolescent and adult patients. *Sao Paulo Med J.* 2014;132(3):140-6.
23. Irwin JR, Ferguson E, Simms LA, Hanigan K, et al. Detectable Laboratory Abnormality Is Present up to 12 Months Prior to Diagnosis in Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2019 Feb;64(2):503-517.
24. Cherfane CE, Gessel L, Cirillo D, Zimmerman MB, Polyak S. Monocytosis and a Low Lymphocyte to Monocyte Ratio Are Effective Biomarkers of Ulcerative Colitis Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Aug;21(8):1769-75.
25. Feng JR, Qiu X, Wang F, Chen PF, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:3526460. doi: 10.1155/2017/3526460.
26. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, et al. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2014 Apr;59(4):829-37.

27. Yamamoto-Furusho JK, Sánchez-Osorio M, Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis. *Ann Hepatol*. 2010 Oct-Dec;9(4):397-401
28. Archampong EQ, Harris J, Clark CG. The absorption and secretion of water and electrolytes across the healthy and the diseased human colonic mucosa measured in vitro. *Gut*. 1972 Nov;13(11):880-6.
29. Maharshak N, Arbel Y, Gal-Oz A, Rogowski O, et al. Comparative analysis of Bayer wide-range C-reactive protein (wr-CRP) and the Dade-Behring high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2008 Aug;9(3):140-3.
30. Weber P, Husemann S, Vielhaber H, Zimmer KP, Nowak-Göttl U. Coagulation and fibrinolysis in children, adolescents, and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Apr;28(4):418-22.
31. Issa M, Vikayapal A, Gracham MB et al. Impact of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 345-351.
32. Rodeman JF, Dubberke ER, Reske KA et al. Incidence of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 339-344.
33. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14:1432-42.
34. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1443-50.
35. Mindenmark M, Larsson A. Rulling out IBD estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem*. 2012; 45: 552-5.
36. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis*. 2003;35:642-7.
37. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, et al. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010 Apr;55(4):1059-65. doi: 10.1007/s10620-010-1126-4.
38. Lin WC, Chang CW, Chen MJ, Hsu TC, Wang HY. Effectiveness of sigmoidoscopy for assessing ulcerative colitis disease activity and therapeutic response. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(21):e15748. doi: 10.1097/MD.00000000000015748.
39. Bansal J, Jenaw RK, Rao J, et al. Effectiveness of plain radiography in diagnosing hollow viscus perforation: study of 1,723 patients of perforation peritonitis. *Emerg Radiol*. 2012 Apr;19(2):115-9. doi: 10.1007/s10140-011-1007-y.
40. Colombel JF, Ordás I, Ullman T, Rutgeerts P et al. Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients With Ulcerative Colitis. Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016 Feb; 150(2):389-95.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.016.
41. Annese V, Daperno M, Rutter M.D., et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013; 7(12): 982-1018.
42. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Mar;35(3):281-6.
43. Parente F, Greco S, Molteni M, et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2003;18:1009-1016.
44. Socaciu M, Ciobanu L, Diaconu B, Hagiu C, et al. Non-Invasive Assessment of Inflammation and Treatment Response in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis using Contrast-Enhanced Ultrasonography Quantification. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015 Dec;24(4):457-65. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.244.chr.
45. Pouillon L, Laurent V, Pouillon M, Bossuyt P et al. Diffusion-weighted MRI in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;3(6):433-443. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30054-2.
46. Kılıçkesmez O, Soylu A, Yaşar N, Demirbaş T, Dolapçioğlu C, et al. Is quantitative diffusion-weighted MRI a reliable method in the assessment of the inflammatory activity in ulcerative colitis? *Diagn Interv Radiol*. 2010 Dec;16(4):293-8. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.2989-09.1.
47. Jia Y, Li C, Yang X, Dong Z, et al. CT Enterography score: a potential predictor for severity assessment of active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2018 Nov 9;18(1):173. doi: 10.1186/s12876-018-0890-z.
48. Gashin L, Villafuerte-Galvez J, Leffler DA, et al. Utility of CT in the emergency department in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Apr;21(4):793-800. doi: 10.1097/MIB.0000000000000321.
49. Милько В.И., Минцер О.П., Топчий Т.В., Корсуновский А.А. Клиническая оценка данных ирригоскопии при неспецифическом язвенном колите. *Вест., рентгенологии и радиологии*. 1983; № 5, с. 46-50.
50. Корнеева О.И., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007; т. 17. № 3, с. 65-71
51. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О. С., Галимова С.Ф., и соавт. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006; т. 16, № 6, с. 56-60.
52. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*. 2013; № 2, с. 42-46.
53. Халиф И.Л. Принципы лечения язвенного колита (Рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника). *Колопроктология*, 2006; №2; с. 31-33.
54. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006; т. 16, № 3, с. 58-62.
55. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 [CD004115-CD004115].
56. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 1997;40: 775-81.
57. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:513-22.
58. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1867-71.
59. Gecse KB1, Lakatos PL. Ulcerative proctitis: an update on the pharmacotherapy and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(11):1565-73.
60. Ahmed I, Kassem W, Salam Y, Furnari M, Mehta T. Outcome of Cytomegalovirus Colitis in Inflammatory Bowel Disease with Different Regimes of Ganciclovir. *Middle East J DigDis*. 2018 Oct;10(4):220-229. doi: 10.15171/mejdd.2018.114.
61. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD000543.
62. Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative pro-

- titis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:979-94.
63. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:601-16.
64. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107:167-76;
65. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord*. 2003;3:210-8.
66. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord*. 2003;3:210-8.
67. Danielsson A, Löfberg R, Persson T, Salde L, et al. A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(1):9-12.
68. Nguyen NH, Fumery M, Dulai PS, Prokop LJ, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Nov;3(11):742-753. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30231-0.
69. D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:1018-1029.
70. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD000543.
71. Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18:1785-94.
72. Lichtenstein GR. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2016 Feb;61(2):358-70.
73. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 26;(10):CD007698.
74. Danese S, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1095-103.
75. Timmer A, Patton PH, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD000478.
76. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:126-37.
77. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:2462-2476.
78. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257-65 e1-3.
79. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:85-95; quiz e14-5.
80. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2013;369:699-710.
81. Sandborn W SB, D'Haens GR, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from two phase 3 randomized controlled trials. *Gastroenterology*. 2016:S157.
82. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392-400.e3.
83. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. *J Crohns Colitis*. 2011;5:13.
84. Yarur AJ, Rubin DT. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-tumor Necrosis Factor Agents in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jul;21(7):1709-18.
85. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Ainsworth MA. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Aug;22(8):1999-2015.
86. Sandborn WJ, C Su, Sands BE, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.
87. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:201-11.
88. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257-65 e1-3.
89. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:96-109.e1.
90. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2013;369:699-710.
91. Danese S, D'Amico F, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning Tofacitinib in the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Apr 25.
92. Schmidt E, Kochhar G, Hartke J, et al. Predictors and Management of Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory. *Bowel Disease Inflamm Bowel Dis*. 2018;18 [Epub ahead of print].
93. Sands BE et al. DOP026 Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg BID for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg BID maintenance therapy: results from OCTAVE open. *Journal of Crohn's and Colitis*. vol. 12, Issue supplement_1, 16 January 2018, Pages S049, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.063>
94. Халиф И.Л., Нанаева Б.А., Головенко А.О., Головенко О.В. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с тяжелым обострением язвенного колита. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):34-38. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587234-38>
95. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103-110.
96. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9:211-22.
97. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:227-32.
98. Parlak E, Dağlı U, Ulker A, et al. Comparison of 5-amino salicylic acid plus glucocorticosteroid with metronidazole and ciprofloxacin in patients with active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 200;33(1):85-6xxxiv.
99. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:661-73.
100. Ohkusa T, Kato K, Terao S, Chiba T, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-

- blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1820-9.
101. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128:1805-11.
 102. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:411-9.
 103. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;125:1025-31.
 104. Sjoberg M, Walch A, Meshkat M, Gustavsson A, et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18(2), p. 212-8.
 105. Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В., Веселов В.В. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013;5(23):65-73.
 106. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut.* 2010;59:1363-8.
 107. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:201-11.
 108. Chebli LA, LDDM Chaves, Pimentel FF, Guerra DM, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:613-9.
 109. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55:47-53.
 110. Randall JSB, Warren BF, Travis SP, Mortensen NJ, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg.* 2010;97: 404-9.
 111. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut.* 1975;16:579-84.
 112. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1996;38:905-10.
 113. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Lofberg R et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:831-5.
 114. Benazzato L, D'Inca R, Grigoletto F, Perissinotto E, et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis.* 2004;36:461-6.
 115. Almer S, Bodemar G, Franzen L, Lindstrom E, et al. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet.* 1996;347: 1731-5.
 116. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, Bitoun A, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci.* 1994;39: 1550-7.
 117. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Feb;13(2):123-8.
 118. Gonzalez-Lama Y, Fernandez-Blanco I, Lopez-SanRoman A. Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. *Hepato-gastroenterology.* 2008 Sep-Oct;55(86-87):1609-14.
 119. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010 May;48(5):297-308.
 120. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol.* 2010 Dec;105(12):2617-25.
 121. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 637-42.
 122. Monterubbianesi R, Aratari A, Armuzzi A, Daperno M, et al. Infliximab three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: early and late outcome and predictors of colectomy. *J CrohnsColitis.* 2014; 8: 852-8.
 123. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;125:1025-31.
 124. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2363-2371.
 125. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48:526-35.
 126. Jess T, Loftus Jr EV, Velayos FS, Harmsen WS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology.* 2006;130:1039-46.
 127. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, Seksik P, et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol.* 2010, [advance online publication, 15 June 2010].
 128. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2004;126:451-9.
 129. Richards DM, Hughes SA, Irving MH, Scott NA. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Dis.* 2001;3:223-6.
 130. McLaughlin SD, Clark SK, Thomas-Gibson S, Tekkis P, et al. Guide to endoscopy of the ileo-anal pouch following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; indications, technique, and management of common findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1256-63.
 131. Berndtsson I, Oresland T. Quality of life before and after proctocolectomy and IPAA in patients with ulcerative proctocolitis—a prospective study. *Colorectal Dis.* 2003;5:173-9.
 132. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz Jr DJ, Collier JA, et al. Long-term results of the ileoanal pouch procedure. *Arch Surg.* 1993;128:500-3 [discussion 503-4].
 133. Sagar PM, Pemberton JH. Ileo-anal pouch function and dysfunction. *Dig Dis.* 1997;15:172-88.
 134. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg.* 1998;85:800-3.
 135. Setti-Carraro P, Ritchie JK, Wilkinson KH, et al. The first 10 years' experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut.* 1994;35:1070-1075.
 136. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg.* 1995;222:120-127.
 137. Belliveau P, Trudel J, Vasilevsky CA, et al. Ileoanal anastomosis with reservoirs: complications and long-term results. *Can J Surg.* 1999;42: 345-352.
 138. Pinto RA, Canedo J, Murad-Regadas S, Regadas SF, et al. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? *Colorectal Dis.* 2011;13:177-83.
 139. Church JM. Functional outcome and quality of life in an elderly patient with an ileal pouch-anal anastomosis: a 10-year follow up. *Aust N Z J Surg.* 2000;70:906-7.

140. Chapman JR, Larson DW, Wolff BG, Dozois EJ, et al. Ileal pouch-anal anastomosis: does age at the time of surgery affect outcome? *Arch Surg.* 2005;140:534-40.
141. Delaney CP, Dadvand B, Remzi FH, et al. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:890-4.
142. Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg.* 1999;86:493-5.
143. Ording OK, Juul S, Berndtsson I, Oresland T et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology.* 2002;122:15-9.
144. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, Thornton J, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery.* 2004;136:795-803.
145. Johnson P, Richard C, Ravid A, Spencer L, et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:119-26.
146. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, Berndtsson I, et al. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis.* 1994;9:77-81.
147. Burns EM, Bottle A, Aylin P, Clark SK, et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg.* 2011;98:408-17.
148. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, et al. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg.* 2003;197:379-85.
149. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg.* 2002;184:45-51.
150. Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:70-3.
151. Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, Pattana-Arun J, et al. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum.* 2009;52:187-92.
152. Marceau C, Alves A, Ouaiis M, Bouhnik Y, et al. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery.* 2007;141:640.
153. Annibaldi R, Oresland T, Hulten L. Does the level of stapled ileo-anal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum.* 1994;37:321-9.
154. Burns EM, Bottle A, Aylin P, Clark SK, et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg.* 2011;98:408-17.
155. Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, Remzi FH, et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg.* 2005;241:262-8.
156. Lepisto A, J. H. Fate of the rectum after colectomy with ileo-rectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Surg.* 2005;94:40-2.
157. Edwards, C.M., B. George, and B.F. Warren, Diversion colitis: new light through old windows. *Histopathology.* 1999. 35(1): p. 86-7.
158. Annibaldi R, Oresland T, Hulten L. Does the level of stapled ileo-anal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum.* 1994;37:321-9.
159. Shepherd NA, Jass JR, Duval I, Moskowitz RL, et al. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol.* 1987;40:601-7.
160. Setti Carraro PG, Talbot IC, Nicholls JR. Patterns of distribution of endoscopic and histological changes in the ileal reservoir after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. A long-term follow-up study. *Int J Colorectal Dis.* 1998;13:103-7.
161. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1062-70.
162. Lake JP, Firoozmand E, Kang JC, Vassiliu P, et al. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:547-51.
163. Mahadevan U, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Harmsen WS, Schleck CD, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8:311-6.
164. Pugliese D, Armuzzi A, Rizzo G, et al. Effect of anti-TNF-alpha treatment on short-term post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2010;59(Suppl III):A13.
165. Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg.* 2006;93:793-9.
166. Yang Z, Wu Q, Wang F, Wu K, Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Nov;36(10):922-8. doi: 10.1111/apt.12060. Epub 2012 Sep 24.
167. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg.* 1998;85:800-3.
168. Simchuk EJ, Thirlby RC. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J Surg.* 2000;24:851-6.
169. Stahlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L, Hellers G, et al. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:1012-8.
170. Penna C, Turet E, Kartheuser A, Hannoun L, et al. Function of ileal J pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 1993;80:765-7.
171. Tjandra JJ, Fazio VW, Church JM, Oakley JR, et al. Similar functional results after restorative proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis and mucosal ulcerative colitis. *Am J Surg.* 1993;165:322-5.
172. Shen B, Lashner BA. Diagnosis and Treatment of Pouchitis. *Gastroenterology & Hepatology.* 2008;4(5):355-361.
173. Shen B, Achkar JP, Lashner BA. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol.* 2002 Apr;97(4):972-7.
174. Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии.* 2007; №17(3), с. 65-70.
175. Aguado JM, Anttila VJ, Galperine T, Goldenberg SD et al. Highlighting clinical needs in Clostridium difficile infection: the views of European healthcare professionals at the front line. *J Hosp Infect.* 2015; 2(50): 117-125.
176. Metan G, Türe Z, Kaynar L. Tigecycline for the treatment of Clostridium difficile infection refractory to metronidazole in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Chemotherapy.* 2015;6(27): 354-357.
177. Chiu CY, Sarwal A, Feinstein A, Hennessey K. Effective Dosage of Oral Vancomycin in Treatment for Initial Episode of Clostridioides difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2019 Oct 1;8(4). pii: E173. doi: 10.3390/antibiotics8040173.

178. Tschudin-Sutter S, Braissant O, Erb S, et al. Growth Patterns of *Clostridium difficile* – Correlations with Strains, Binary Toxin and Disease Severity: A Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016; 9(11): e0161711.

179. Фоменко О.Ю., Ачкасов С.И., Титов А.Ю., Алешин Д.В., и соавт. Современные возможности улучшения функционального состояния запирательного аппарата у пациентов с наличием превентивных кишечных стом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; № 5, с. 77-83.

180. Фоменко О.Ю., Ачкасов С.И., Титов А.Ю., Джанаев Ю.А., и соавт. Роль аноректальной манометрии, БОС-терапии и тибальной нейромодуляции в диагностике и консервативном лечении анальной инконтиненции у пожилых. *Клиническая геронтология*. 2015; № 5-6, с. 16-20.

181. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. 172(9): 1169-227.

REFERENCES

1. Travis SP, Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol*. 2010;30:17-20.
2. D'Haens G, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:763-86.
3. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785-94.
4. Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.P., Alexeenko S.A. et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445-463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463> (In Russ.)
5. Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, Riis L, et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion*. 2007;75: 113-21.
6. Silverberg MS, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl A):5-36.
7. Truelove SC et al. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-8.
8. Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(4):482-513.
9. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep 1.
10. Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam V, Moran N. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis – evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jul;44(2):127-44.
11. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625-9.
12. Grigor'eva GA, Meshalkina NYu. On The Problem Of Systemic Manifestations Of Inflammatory Bowel Diseases. *Farmateka*. 2011; 5: 44-49. (In Russ.)
13. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126:1518-32.
14. Perler B, Ungaro R, Baird G, Malette M. et al. Presenting symptoms in inflammatory bowel disease: descriptive analysis of a community-based inception cohort. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19:47.
15. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999;116:1464-86.
16. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1035-43.
17. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462-71.
18. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:2-10.
19. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53:V1-16.
20. Dignass A, et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: *Current management, Journal of Crohn's and Colitis*. 2012.
21. Travis SP, Jewell DP. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: Satsangi J, Sutherland LR, editors. *Inflammatory Bowel Diseases*. London: Churchill Livingstone. 2003: 169-81.
22. Lucendo AJ, Arias Á, Roncero Ó, Hervías D, et al. Anemia at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors in adolescent and adult patients. *Sao Paulo Med J*. 2014;132(3):140-6.
23. Irwin JR, Ferguson E, Simms LA, Hanigan K, et al. Detectable Laboratory Abnormality Is Present up to 12 Months Prior to Diagnosis in Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2019 Feb;64(2):503-517.
24. Cherfane CE, Gessel L, Cirillo D, Zimmerman MB, Polyak S. Monocytosis and a Low Lymphocyte to Monocyte Ratio Are Effective Biomarkers of Ulcerative Colitis Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1769-75.
25. Feng JR, Qiu X, Wang F, Chen PF, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:3526460. doi: 10.1155/2017/3526460.
26. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, et al. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014 Apr;59(4):829-37.
27. Yamamoto-Furusho JK, Sánchez-Osorio M, Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis. *Ann Hepatol*. 2010 Oct-Dec;9(4):397-401
28. Archampong EQ, Harris J, Clark CG. The absorption and secretion of water and electrolytes across the healthy and the diseased human colonic mucosa measured in vitro. *Gut*. 1972 Nov;13(11):880-6.
29. Maharshak N, Arbel Y, Gal-Oz A, Rogowski O, et al. Comparative analysis of Bayer wide-range C-reactive protein (wr-CRP) and the Dade-Behring high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2008 Aug;9(3):140-3.
30. Weber P, Husemann S, Vielhaber H, Zimmer KP, Nowak-Göttl U. Coagulation and fibrinolysis in children, adolescents, and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Apr;28(4):418-22.
31. Issa M, Vikayapal A, Gracham MB et al. Impact of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol*

- Hepatol. 2007; 5: 345-351.
32. Rodeman JF, Dubberke ER, Reske KA et al. Incidence of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 339-344.
 33. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14:1432-42.
 34. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML et al. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1443-50.
 35. Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem*. 2012; 45: 552-5.
 36. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis*. 2003;35:642-7.
 37. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, et al. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010 Apr;55(4):1059-65. doi: 10.1007/s10620-010-1126-4.
 38. Lin WC, Chang CW, Chen MJ, Hsu TC, Wang HY. Effectiveness of sigmoidoscopy for assessing ulcerative colitis disease activity and therapeutic response. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(21):e15748. doi: 10.1097/MD.00000000000015748.
 39. Bansal J, Jenaw RK, Rao J, et al. Effectiveness of plain radiography in diagnosing hollow viscus perforation: study of 1,723 patients of perforation peritonitis. *Emerg Radiol*. 2012 Apr;19(2):115-9. doi: 10.1007/s10140-011-1007-y.
 40. Colombel JF, Ordás I, Ullman T, Rutgeerts P et al. Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients With Ulcerative Colitis. Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016 Feb; 150(2):389-95.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.016.
 41. Annese V, Daperno M, Rutter M.D., et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013; 7(12): 982-1018.
 42. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Mar;35(3):281-6.
 43. Parente F, Greco S, Molteni M, et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2003;18:1009-1016.
 44. Socaciu M, Ciobanu L, Diaconu B, Hagiuc C, et al. Non-Invasive Assessment of Inflammation and Treatment Response in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis using Contrast-Enhanced Ultrasonography Quantification. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015 Dec;24(4):457-65. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.244.chr.
 45. Pouillon L, Laurent V, Pouillon M, Bossuyt P et al. Diffusion-weighted MRI in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;3(6):433-443. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30054-2.
 46. Kılıçkesmez O, Soylu A, Yaşar N, Demirbaş T, Dolapçıoğlu C, et al. Is quantitative diffusion-weighted MRI a reliable method in the assessment of the inflammatory activity in ulcerative colitis? *Diagn Interv Radiol*. 2010 Dec;16(4):293-8. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.2989-09.1.
 47. Jia Y, Li C, Yang X, Dong Z, et al. CT Enterography score: a potential predictor for severity assessment of active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2018 Nov 9;18(1):173. doi: 10.1186/s12876-018-0890-z.
 48. Gashin L, Villafuerte-Galvez J, Leffler DA, et al. Utility of CT in the emergency department in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Apr;21(4):793-800. doi: 10.1097/MIB.0000000000000321.
 49. Mil'ko V.I., Mincher O.P., Topchiy T.V., Korsunovskiy A.A. Clinical assessment of irrigoscopy data in ulcerative colitis. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 1983; 5:46-50. (In Russ.)
 50. Korneeva O.I., Ivashkin V.T. *Clostridium difficile* colitis: pathomorphology, symptoms and treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2007; 17(3):65-71 (In Russ.).
 51. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Galimova S.F. et al. Microscopic colitis: clinical forms, diagnosis and treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006; 16(6):56-60. (In Russ.).
 52. Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsodikova O.M. Treatment Of Mild To Moderate Ulcerative Colitis. *Farmateka*. 2013; 2: 42-46. (In Russ.).
 53. Khalif I.L. Treatment strategies in ulcerative colitis (Russian inflammatory bowel disease group guidelines). *Koloproktologia*. 2006;2:31-33 (In Russ.)
 54. Khalif I.L. Treatment strategies in ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006; 16(3):58-62. (In Russ.).
 55. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 [CD004115-CD004115].
 56. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 1997;40: 775-81.
 57. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:513-22
 58. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1867-71.
 59. Gecse KB1, Lakatos PL. Ulcerative proctitis: an update on the pharmacotherapy and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(11):1565-73.
 60. Ahmed I, Kassem W, Salam Y, Furnari M, Mehta T. Outcome of Cytomegalovirus Colitis in Inflammatory Bowel Disease with Different Regimes of Ganciclovir. *Middle East J DigDis*. 2018 Oct;10(4):220-229. doi: 10.15171/mejdd.2018.114.
 61. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD000543.
 62. Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:979-94.
 63. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:601-16.
 64. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107:167-76;
 65. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord*. 2003;3:210-8.
 66. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord*. 2003;3:210-8.
 67. Danielsson A, Löfberg R, Persson T, Salde L, et al. A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(1):9-12.

68. Nguyen NH, Fumery M, Dulai PS, Prokop LJ, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Nov;3(11):742-753. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30231-0.
69. D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:1018-1029.
70. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD000543.
71. Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18:1785-94.
72. Lichtenstein GR. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2016 Feb;61(2):358-70.
73. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 26;(10):CD007698.
74. Danese S, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1095-103.
75. Timmer A, Patton PH, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:Cd000478.
76. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:126-37.
77. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:2462-2476.
78. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257-65 e1-3.
79. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:85-95; quiz e14-5.
80. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2013;369:699-710.
81. Sandborn W SB, D'Haens GR, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from two phase 3 randomized controlled trials. *Gastroenterology*. 2016:S157.
82. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392-400.e3.
83. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. *J Crohns Colitis*. 2011;5:13.
84. Yarus AJ, Rubin DT. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-tumor Necrosis Factor Agents in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jul;21(7):1709-18.
85. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Ainsworth MA. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Aug;22(8):1999-2015.
86. Sandborn WJ, C Su, Sands BE, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.
87. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:201-11.
88. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257-65 e1-3.
89. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:96-109.e1.
90. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2013;369:699-710.
91. Danese S, D'Amico F, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning Tofacitinib in the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Apr 25.
92. Schmidt E, Kochhar G, Hartke J, et al. Predictors and Management of Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory. *Bowel Disease Inflamm Bowel Dis*. 2018;18 [Epub ahead of print].
93. Sands BE et al. DOP026 Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg BID for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg BID maintenance therapy: results from OCTAVE open. *Journal of Crohn's and Colitis*. vol. 12, Issue supplement_1, 16 January 2018, Pages S049, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.063>
94. Khalif I.L., Nanaeva B.A., Golovenko A.O., Golovenko O.V. Long-term results of conservative treatment of patients with severe exacerbation of ulcerative colitis. *Terapevticheskii arhiv*. 2015;87(2):34-38. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587234-38>
95. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103-110.
96. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9:211-22.
97. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:227-32
98. Parlak E, Dağlı U, Ulker A, et al. Comparison of 5-amino salicylic acid plus glucocorticosteroid with metronidazole and ciprofloxacin in patients with active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 200;33(1):85-6xxxiv.
99. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:661-73.
100. Ohkusa T, Kato K, Terao S, Chiba T, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1820-9.
101. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.
102. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:411-9.
103. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1025-31.
104. Sjoberg M, Walch A, Meshkat M, Gustavsson A, et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18(2), p. 212-8.
105. Golevenko A.O., Khaif I.L., Golovenko O.V., Veselov V.V. Infliximab efficiency predictors in patients with severe ulcerous

- colitis attack. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013; no.5, v. 23, pp. 65-73. (In Russ.)
106. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut*. 2010;59:1363-8.
 107. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:201-11.
 108. Chebli LA, LDdM Chaves, Pimentel FF, Guerra DM, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:613-9.
 109. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:47-53
 110. Randall JSB, Warren BF, Travis SP, Mortensen NJ, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg*. 2010;97: 404-9.
 111. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut*. 1975;16:579-84.
 112. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905-10.
 113. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Lofberg R et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:831-5.
 114. Benazzato L, D'Inca R, Grigoletto F, Perissinotto E, et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis*. 2004;36:461-6.
 115. Almer S, Bodemar G, Franzen L, Lindstrom E, et al. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1996;347: 1731-5.
 116. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, Bitoun A, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci*. 1994;39: 1550-7.
 117. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Feb;13(2):123-8.
 118. Gonzalez-Lama Y, Fernandez-Blanco I, Lopez-SanRoman A. Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. *Hepato-gastroenterology*. 2008 Sep-Oct;55(86-87):1609-14.
 119. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Straus R, et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 May;48(5):297-308.
 120. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2617-25.
 121. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 637-42.
 122. Monterubbianesi R, Aratari A, Armuzzi A, Daperno M, et al. Infliximab three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: early and late outcome and predictors of colectomy. *J CrohnsColitis*. 2014; 8: 852-8.
 123. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1025-31.
 124. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2363-2371.
 125. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526-35.
 126. Jess T, Loftus Jr EV, Velayos FS, Harmsen WS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology*. 2006;130:1039-46.
 127. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, Seksik P, et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol*. 2010, [advance online publication, 15 June 2010].
 128. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:451-9.
 129. Richards DM, Hughes SA, Irving MH, Scott NA. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Dis*. 2001;3:223-6.
 130. McLaughlin SD, Clark SK, Thomas-Gibson S, Tekkis P, et al. Guide to endoscopy of the ileo-anal pouch following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; indications, technique, and management of common findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1256-63.
 131. Berndtsson I, Oresland T. Quality of life before and after proctocolectomy and IPAA in patients with ulcerative proctocolitis—a prospective study. *Colorectal Dis*. 2003;5:173-9.
 132. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz Jr DJ, Collier JA, et al. Long-term results of the ileoanal pouch procedure. *Arch Surg*. 1993;128:500-3 [discussion 503-4].
 133. Sagar PM, Pemberton JH. Ileo-anal pouch function and dysfunction. *Dig Dis*. 1997;15:172-88.
 134. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg*. 1998;85:800-3.
 135. Setti-Carraro P, Ritchie JK, Wilkinson KH, et al. The first 10 years' experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut*. 1994;35:1070-1075.
 136. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg*. 1995;222:120-127.
 137. Belliveau P, Trudel J, Vasilevsky CA, et al. Ileoanal anastomosis with reservoirs: complications and long-term results. *Can J Surg*. 1999;42: 345-352.
 138. Pinto RA, Canedo J, Murad-Regadas S, Regadas SF, et al. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? *Colorectal Dis*. 2011;13:177-83.
 139. Church JM. Functional outcome and quality of life in an elderly patient with an ileal pouch-anal anastomosis: a 10-year follow up. *Aust N Z J Surg*. 2000;70:906-7.
 140. Chapman JR, Larson DW, Wolff BG, Dozois EJ, et al. Ileal pouch-anal anastomosis: does age at the time of surgery affect outcome? *Arch Surg*. 2005;140:534-40.
 141. Delaney CP, Dadvand B, Remzi FH, et al. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:890-4.
 142. Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg*. 1999;86:493-5.
 143. Ording OK, Juul S, Berndtsson I, Oresland T et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology*. 2002;122:15-9.
 144. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, Thornton J, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery*. 2004;136:795-803.
 145. Johnson P, Richard C, Ravid A, Spencer L, et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1119-26.

146. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, Berndtsson I, et al. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis.* 1994;9:77-81.
147. Burns EM, Bottle A, Aylin P, Clark SK, et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg.* 2011;98:408-17.
148. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, et al. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg.* 2003;197:379-85.
149. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg.* 2002;184:45-51.
150. Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:70-3.
151. Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, Pattana-Arun J, et al. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum.* 2009;52:187-92.
152. Marceau C, Alves A, Ouassii M, Bouhnik Y, et al. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery.* 2007;141:640.
153. Annibali R, Oresland T, Hulten L. Does the level of stapled ileo-anal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum.* 1994;37:321-9.
154. Burns EM, Bottle A, Aylin P, Clark SK, et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg.* 2011;98:408-17.
155. Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, Remzi FH, et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg.* 2005;241:262-8.
156. Lepisto A, J. JH. Fate of the rectum after colectomy with ileo-rectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Surg.* 2005;94:40-2.
157. Edwards, C.M., B. George, and B.F. Warren. Diversion colitis: new light through old windows. *Histopathology.* 1999. 35(1): p. 86-7.
158. Annibali R, Oresland T, Hulten L. Does the level of stapled ileo-anal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum.* 1994;37:321-9.
159. Shepherd NA, Jass JR, Duval I, Moskowitz RL, et al. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol.* 1987;40:601-7.
160. Setti Carraro PG, Talbot IC, Nicholls JR. Patterns of distribution of endoscopic and histological changes in the ileal reservoir after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. A long-term follow-up study. *Int J Colorectal Dis.* 1998;13:103-7.
161. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1062-70.
162. Lake JP, Firoozmand E, Kang JC, Vassiliu P, et al. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:547-51.
163. Mahadevan U, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Harmsen WS, Schleck CD, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8:311-6.
164. Pugliese D, Armuzzi A, Rizzo G, et al. Effect of anti-TNF-alpha treatment on short-term post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2010;59(Suppl III):A13.
165. Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg.* 2006;93:793-9.
166. Yang Z, Wu Q, Wang F, Wu K, Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Nov;36(10):922-8. doi: 10.1111/apt.12060. Epub 2012 Sep 24.
167. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg.* 1998;85:800-3.
168. Simchuk EJ, Thirlby RC. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J Surg.* 2000;24:851-6.
169. Stahlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L, Hellers G, et al. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:1012-8.
170. Penna C, Turet E, Kartheuser A, Hannoun L, et al. Function of ileal J pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 1993;80:765-7.
171. Tjandra JJ, Fazio VW, Church JM, Oakley JR, et al. Similar functional results after restorative proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis and mucosal ulcerative colitis. *Am J Surg.* 1993;165:322-5.
172. Shen B, Lashner BA. Diagnosis and Treatment of Pouchitis. *Gastroenterology & Hepatology.* 2008;4(5):355-361.
173. Shen B, Achkar JP, Lashner BA. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol.* 2002 Apr;97(4):972-7.
174. Korneeva O.I., Ivashkin V.T. Cl. Difficile colitis: pathomorphology, symptoms and treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2007; 17(3):65-71 (In Russ.)
175. Aguado JM, Anttila VJ, Galperine T, Goldenberg SD et al. Highlighting clinical needs in Clostridium difficile infection: the views of European healthcare professionals at the front line. *J Hosp Infect.* 2015; 2(50): 117-125.
176. Metan G, Türe Z, Kaynar L. Tigecycline for the treatment of Clostridium difficile infection refractory to metronidazole in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Chemotherapy.* 2015;6(27): 354-357.
177. Chiu CY, Sarwal A, Feinstein A, Hennessey K. Effective Dosage of Oral Vancomycin in Treatment for Initial Episode of Clostridioides difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2019 Oct 1;8(4). pii: E173. doi: 10.3390/antibiotics8040173.
178. Tschudin-Sutter S, Braissant O, Erb S, et al. Growth Patterns of Clostridium difficile – Correlations with Strains, Binary Toxin and Disease Severity: A Prospective Cohort Study. *PLoS One.* 2016; 9(11): e0161711.
179. Fomenko O.Yu., Achkasov S.I., Titov A.Yu., Aleshin D.V., et al. Improvement of anal sphincter function before preventive stoma closure: modern options. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015; 5:77-83. (In Russ.).
180. Fomenko O.Yu., Achkasov S.I., Titov A.Yu., Dzhanayev Yu.A., et al. Role of anorectal manometry, biofeedback therapy and tibial neurostimulation in conservative treatment of anal incontinence in elderly. *Clinical gerontology.* 2015;5(6):16-20. (In Russ.).
181. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005. 172(9): 1169-227.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-37-85>

ОТКРЫТАЯ, ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ И ТРАНСАНАЛЬНАЯ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИЯ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЕТЕВОЙ МЕТААНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Хильков Ю.С., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г., Шелыгин Ю.А.

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

ВВЕДЕНИЕ. На сегодняшний день нет исследований, посвященных сравнению открытой, лапароскопической и трансанальной мезоректумэктомии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнить непосредственные результаты всех методов ТМЭ с помощью метаанализа данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Систематический обзор выполнен в соответствии с практикой и рекомендациями PRISMA.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Сорок одна статья была включена в анализ, из которых 14 исследований, посвящены сравнению трансанальной ТМЭ (ТА ТМЭ) (n=480) с лапароскопической ТМЭ (ЛА ТМЭ) (n=5344), 26 исследований – сравнению ЛА ТМЭ с открытой ТМЭ (ОТМЭ) (n=6820) и 1 исследование – сравнению ОТМЭ с ТА ТМЭ. Качество мезоректумэктомии Grade 3 статистически значимо встречалось чаще при ЛА ТМЭ в сравнении с ОТМЭ (ОШ=1,24, ДИ 1.09-1.40, p=0,001), при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ статистической разницы получено не было (p=0,36). Сетевой метаанализ данных по качеству мезоректумэктомии Grade 3, не выявил статистических различий ни при одном из методов. Позитивная циркулярная граница резекции (ЦГР) отмечается реже при ТА ТМЭ, в сравнении с ЛА ТМЭ (ОШ=2,58, ДИ 1.34-4.97, p=0,005), при сравнении ЛА ТМЭ с ОТМЭ позитивная ЦГР встречалась реже при ЛА ТМЭ (ОШ=0,73, ДИ 0.63-0.85, p<0,0001). По частоте послеоперационных осложнений, сравнивая ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ, различий не выявлено (p=0,72), однако при сравнении ЛА ТМЭ с ОТМЭ, их частота статистически значимо меньше в группе ЛА ТМЭ (ОШ=0,75, ДИ 0.68-0.82, p<0,00001). Сетевой метаанализ демонстрирует, что частота послеоперационных осложнений при ЛА ТМЭ меньше, чем при ОТМЭ (ОШ=0,75, ДИ 0,65-0,84).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Методика трансанальной ТМЭ является сопоставимой по эффективности с лапароскопической и открытой, а по некоторым параметрам, таким как позитивная ЦГР, качество мезоректумэктомии Grade 1, частота конверсии, послеоперационная задержка мочеиспускания, может давать возможность получить лучшие результаты.

[Ключевые слова: рак прямой кишки, хирургия, мезоректум, тотальная мезоректумэктомия, ТМЭ, лапароскопия, трансанальная, ТА ТМЭ]

Для цитирования: Хильков Ю.С., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г., Шелыгин Ю.А. Открытая, лапароскопическая и трансанальная мезоректумэктомия: систематический обзор литературы и сетевой метаанализ эффективности. *Колoproктология*. 2019; т. 18 № 4(70), с. 37-85.

OPEN, LAPAROSCOPIC AND TRANSANAL TOTAL MESORECTAL EXCISION: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND NETWORK META ANALYSIS

Khilkov Yu.S., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G., Shelygin Yu.A.

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

AIM: to compare the effectiveness of different methods of total mesorectumectomy (TME).

MATERIALS AND METHODS: the systematic review performed in accordance with PRISMA practice and recommendations.

RESULTS: Forty-one papers were included in the analysis. Fourteen studies were for transanal total mesorectumectomy (TA TME) (n=480) compared with laparoscopic (LA TME), 26 – for LA TME vs open (n=6820), 1 – for open vs TA TME. There was no significant difference between open TME, LA TME and TA TME in grade 3 quality of mesorectumectomy by Quirke. The positive circular resection margin (CRM) is less often in TA TME group, then LA TME (OR=2.58, CI 1.34-4.97, p=0.005). There was significantly lower positive CRM rate in LA TME then open TME (OR=0.73, CI 0.63-0.85, p<0.0001). There were no significant differences in postoperative complications rates between LA TME and TA TME (p=0.72). Network meta-analysis showed less postoperative complications followed LA TME than open TME (OR=0.75, CI 0.65-0.84).

CONCLUSION: TA TME is comparable with laparoscopic and open TME in short term results. Rates of positive CRM, the quality of Grade 1 mesorectal excision, the conversion rate, the postoperative urinary dysfunction, may have better results in TA TME.

[Key words: rectal cancer, surgery, mesorectum, total mesorectal excision, TME, laparoscopy, transanal, TATME]

For citation: Khilkov Yu.S., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G., Shelygin Yu.A. Open, laparoscopic and transanal total mesorectal excision: a systematic literature review and network meta analysis. *Koloproktologia*. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 37-85.

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

e-mail: yurii.hilkov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) в настоящее время является общепринятым стандартом хирургии рака прямой кишки. Применение технологии ТМЭ позволяет снизить частоту местных рецидивов с 17% до 6% и увеличить 5-летнюю и 10-летнюю выживаемость на 50% [1].

Применение лапароскопического подхода для выполнения ТМЭ при резекции прямой кишки продемонстрировало сопоставимые результаты патоморфологического качества удаленного препарата, частоты рецидивов, 3-летней и 5-летней выживаемости в сравнении с открытой операцией в мультицентровых рандомизированных исследованиях [2-4]. Такие факторы как: местнораспространенный характер опухоли, узкий малый таз, ожирение создают трудности в выполнении открытой и лапароскопической резекции прямой кишки с ТМЭ. Для выполнения лапароскопических резекций ожирение и местнораспространенный характер опухоли могут являться относительными противопоказаниями, тем не менее, ряд авторов выполняют лапароскопические резекции при местнораспространенном раке прямой кишки [5,6] и/или ожирении с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² [7]. Другой особенностью открытых и лапароскопических операций является плохая визуализация дистальной границы резекции прямой кишки.

В 2010 году, был предложен метод трансанальной ТМЭ (технология мобилизации прямой кишки «снизу вверх»), обеспечивающий более прецизионную технику выделения мезоректальной клетчатки в дистальных отделах прямой кишки, в особенности при диссекции по передней полуокружности прямой кишки. В исследованиях [8,9] трансанальная ТМЭ продемонстрировала сопоставимые результаты по качеству удаленного препарата прямой кишки, при отдельном сравнении как с лапароскопической, так и с открытой резекцией [10-12]. В исследованиях показано, что ТМЭ технически более удобна при использовании трансанальной технологии в сравнении с открытой или лапароскопической. По данным сравнительного исследования Velthuis S. и соавт. (2014), качество удаленного препарата, соответствующее grade 3 в группе ТАТМЭ, встречалось у 24 пациентов против 18 в группе лапароскопической ТМЭ ($p < 0,05$) [13].

ЦЕЛЬ

Цель данного метаанализа – сравнить непосредственные результаты всех методов ТМЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с практикой и рекомендациями The preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) [14]. Поиск литературы проводился при помощи электронной базы медицинской литературы Medline, за весь период отраженный в базе данных по 9 ноября 2018 года. Ключевые термины запроса: «rectal cancer», «surgery», «mesorectum», «total mesorectal excision», «ТМЕ», «laparoscopy», «transanal», «ТАТМЕ». Из запроса были исключены исследования на животных. Дополнительно проводился литературный поиск по библиографическим данным отобранных исследований с целью выявления ненайденных статей при первоначальном поиске. В систематический обзор и метаанализ были включены полнотекстовые статьи на английском языке, сравнивающие выполнение тотальной мезоректумэктомии трансанальным, лапароскопическим или открытым способом.

Статистический анализ

Статистический анализ при прямом сравнении методик проводили при помощи программы Review Manager 5.3. Сетевой метаанализ проводился при помощи программы WinBugs version 1.6.1 (NetMeta Xl: Dichotomous date An Excel Tool for WinBugs). При выборе фиксированной или случайной модели сравнения, оценивалось значение параметра DIC (deviance information criterion) в программе WinBugs version 1.6.1 [15]. Суммарное значение дихотомических данных описано в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ОШ рассчитывали по методу Peto, если одно из значений двухполюсной таблицы равнялось 0. Статистическую гетерогенность среди исследований оценивали с помощью χ^2 теста. Статистически значимой гетерогенностью считали $I^2 > 50\%$ и $p < 0,1$.

Результаты поиска

После составления запроса в PubMed в базе Medline найдено 9722 публикаций (Диаграмма 1). После скрининга осталось 221 полнотекстовых исследований. На следующем этапе были исключены обзоры литературы, клинические случаи. Дополнительно был произведен поиск среди отобранных статей для анализа, в списках литературы, что позволило выявить 10 исследований. В итоге в анализ включено 42 статьи, сравнивающих методики выполнения тотальной мезоректумэктомии между собой, из которых 14 исследований, сравнивающих трансанальную ТМЭ с лапароскопической, 26 исследований, сравнивающих лапароскопическую ТМЭ с открытой и 1 исследование, сравнивающее

Таблица 1. Характеристика исследований, сравнивающих лапароскопическую тотальную мезоректумэктомию с трансанальной

Автор	Год	Период	Страна	Тип	Шкала качества	N		Пол М/Ж	
						ЛА ТМЭ	ТА ТМЭ	ЛА ТМЭ	ТА ТМЭ
Velthuis et al. [13]	2014	2012-2013	Нидерланды	просп	8	25	25	18/7	18/7
Denost et al. [16]	2014	2008-2012	Франция	ранд	7	50	50	32/18	37/13
Perdawood et al. [9]	2015	2013-2015	Дания	просп	7	25	25	19/6	19/6
De' Angelis et al. [17]	2015	2011-2014	Германия	просп	7	32	32	21/11	21/11
Fernandez-Hevia et al. [18]	2015	2011-2013	Испания	просп	7	37	37	22/15	24/13
Chen et al. [11]	2015	2013-2015	Китай	просп	7	100	50	76/24	38/12
Lelong et al. [8]	2016	2008-2013	Франция	просп	7	38	34	22/16	23/11
Marks et al. [19]	2016	2012-2014	США	просп	8	17	17	н/д	н/д
Rasulov et al. [20]	2016	2013-2015	Россия	просп	8	23	22	14/9	11/11
Chouillard et al. [21]	2016	2011-2014	Италия	просп	8	15	18	7/8	6/12
Chang et al. [22]	2017	2014-2017	Китай	просп	7	23	23	13/10	13/10
Mege et al. [23]	2018	2014-2017	Франция	просп	8	34	34	23/11	23/11
Persiani et al. [24]	2018	2007-2017	Италия	просп	8	46	46	31/15	30/16
Veltcamp Helbach et al. [25]	2018	2009-2015	Нидерланды	просп	7	32	32	20/12	22/10

открытую методику выполнения ТМЭ с трансанальной. Одно исследование Perdawood S.K. и соавт. [12] было исключено из анализа, т.к. были представлены дублирующие данные исследования [9].

Получение данных

Интересующими данными, из включенных в анализ исследований, являлись: автор, год публикации, дизайн исследования, число больных в группах (трансанальной ТМЭ, лапароскопической ТМЭ и открытой ТМЭ), соотношение лиц мужского пола

к женскому в группах, возраст, ИМТ, наличие операций в анамнезе, размер опухоли, неоадьювантная ХЛТ в анамнезе, длительность операции, частота конверсий, кровопотеря, частота и структура интра- и послеоперационных осложнений, качество ТМЭ, латеральная и дистальная границы резекции.

Критерии включения и исключения

Критерии включения в анализ: оперативные вмешательства на прямой кишке по поводу рака, с тотальной мезоректумэктомией, выполненные одним из



Диаграмма 1. Поиск источников литературы

Таблица 2. Характеристика исследований, сравнивающих трансанальную тотальную мезоректумэктомию с открытой

Автор	Год	Период	Страна	Тип	Шкала качества	N		Пол М/Ж	
						ТА ТМЭ	Отк. ТМЭ	ТА ТМЭ	Отк. ТМЭ
Kazieva et al. [10]	2016	2013-2016	Россия	просп	8	35	35	22/13	21/14

Таблица 3. Характеристика исследований, сравнивающих лапароскопическую тотальную мезоректумэктомию с открытой

Автор	Год	Период	Страна	Тип	Шкала качества	N		Пол М/Ж	
						ЛА ТМЭ	Отк. ТМЭ	ЛА ТМЭ	Отк. ТМЭ
Wu et al. [26]	2016	2010-2015	Китай	ретро	8	169	89	105/64	54/35
Baik et al. [27]	2011	2002-2005	США	просп	9	54	108	37/17	62/46
Kang et al. (Corean Trial) [28]	2010	2006-2009	Корея	ранд	9	170	170	110/60	110/60
Pas et al. (Color II) [29]	2013	2004-2010	Нидерланды	ранд	9	699	345	448/251	211/134
Stevenson et al. (ALaCaRT) [30]	2015	2010-2014	Австралия	ранд	9	238	235	160/78	151/84
Fleshman et al. (ACOSOGZ6051) [31]	2015	2008-2013	США	ранд	9	242	239	156/86	158/81
Gouvas et al. [32]	2009	2004-2007	Греция	просп	8	45	43	26/19	23/20
Kim et al. [33]	2015	2002-2011	Корея	ретро	7	131	176	77/54	89/87
Cho et al. [34]	2015	2003-2008	Корея	ретро	9	211	422	133/78	273/149
Kellokumpu et al. [6]	2012	1999-2006	Финляндия	просп	9	100	91	65/35	65/26
McKay et al. [35]	2012	2001-2008	Австралия	ретро	8	157	388	н/д	н/д
Breukink et al. [36]	2005	1996-2003	Нидерланды	проп	8	41	41	25/16	23/18
Khaikin et al. [37]	2008	2004-2006	США	ретро	9	32	50	13/19	30/20
Laurent et al. [38]	2007	1994-2006	Франция	ретро	9	238	233	140/98	156/77
Law et al. [39]	2006	2000-2004	Китай	просп	8	98	167	68/30	112/55
Lelong et al. [40]	2006	1998-2004	Франция	просп	8	104	68	н/д	н/д
Leung et al. [41]	1998	1993-1996	Китай	просп	9	25	34	15/10	21/13
Liang et al. [42]	2011	2004-2008	Китай	ранд	9	169	174	104/65	92/82
Lujan et al. [43]	2009	2002-2007	Испания	ранд	9	101	103	64/39	62/39
Lujan et al. [44]	2012	по 2010	Испания	просп	9	1387	3018	903/484	2022/996
Morino et al. [45]	2005	н/д	Италия	просп	9	98	93	59/39	57/36
Strohlein et al. [46]	2008	1998-2005	Германия	просп	9	114	275	72/42	163/112
Veenhof et al. [47]	2007	1999-2005	Нидерланды	просп	9	50	50	28/22	32/18
Braga et al. [48]	2007	н/д	Италия	ранд	9	83	85	55/28	64/21
Ng et al. [49]	2008	1994-2005	Китай	ранд	8	51	48	31/20	30/18
Ng et al. [50]	2013	2001-2007	США	ранд	8	40	40	24/16	22/18



Диаграмма 2. Структура описания результатов

Таблица 4. Сравнение исследований на однородность

	ЛА ТМЭ vs ТА ТМЭ	ЛА ТМЭ vs Отк. ТМЭ
Возраст	ОШ=2,06, ДИ 0.39-4.50, p=0,10	ОШ=0,28, ДИ 0.95-0.40, p=0,42
ИМТ	ОШ=0,28, ДИ 0.42-0.98, p=0,43	ОШ=0,10, ДИ 0.46-0.26, p=0,57
Неoadьювантная ХЛТ	ОШ=0,81, ДИ 0.50-1.30, p=0,38	ОШ=1,09, ДИ 0.94-1.26, p=0,27
pT4	ОШ=1,49, ДИ 0.80-2.77, p=0,21	ОШ=1,01, ДИ 0.49-2.07, p=0,98
pN1-N2	ОШ=0,74, ДИ 0.53-1.04, p=0,08	ОШ=1,09, ДИ 0.82-1.44, p=0,56

трех выше указанных способов, сравнение качества мезоректумэктомии, циркулярной и дистальной границы резекции, сравнение частоты и структуры осложнений.

Критерии исключения: дублирование данных между авторами.

Качество исследований

Все исследования были проанализированы по системе оценки качества сравнительных исследований Newcastle – Ottawa Score (NOS) (см. табл. 1, 2, 3). Определение рейтинга качества производилось для каждого исследования. Высококачественным считается исследование при наличии уровня 7 из 9 звезд.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По возрасту, индексу массы тела, проведенному неoadьювантному химиолучевому лечению, представленные исследования не имели статистически

значимых различий (Диаграмма 2). Учитывая, что распространенность опухоли определяет непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также может служить причиной отказа от лапароскопических оперативных вмешательств, было проведено сравнение на однородность по критерию pT4 и pN1-N2, статистически значимых различий получено не было (Табл. 4).

Интраоперационные показатели

1. Длительность оперативного вмешательства при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ (Рис. 1) статистически не различалась (p=0,11), но прослеживается тенденция, что оно может быть меньше при ТА ТМЭ, при сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 2), была меньше в группе Отк. ТМЭ (ОШ=43,26, ДИ 29.65-56.86, p<0,00001).
2. Частота конверсии в открытое оперативное вмешательство была меньше в группе ТА ТМЭ (Рис. 3), чем в группе ЛА ТМЭ (ОШ=4.05, ДИ 2.11-7.76, p<0,0001).
3. Кровопотеря при сравнении ЛА ТМЭ и ТА ТМЭ (Рис. 4) статистически не различалась (p=0,36), одна-

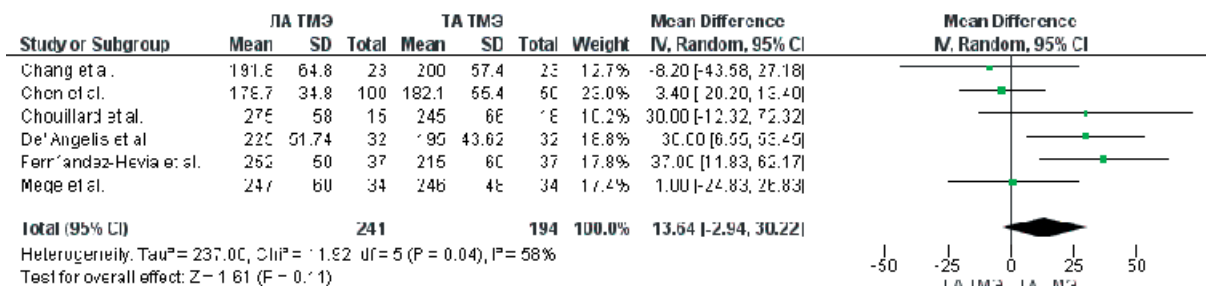


Рисунок 1. Длительность оперативного вмешательства при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

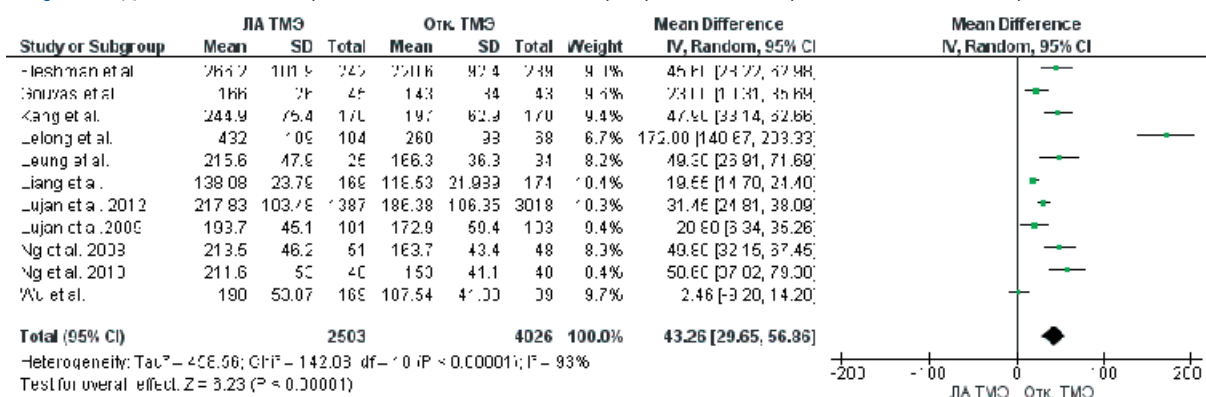


Рисунок 2. Длительность оперативного вмешательства при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

ко она была статистически значимо меньше при ЛА ТМЭ (Рис. 5) в сравнении с Отк. ТМЭ (ОШ=116,59, ДИ 169.62-63.57, $p < 0,0001$).

4. Частота интраоперационных осложнений между ЛА ТМЭ и ТА ТМЭ (Рис. 6) была сопоставима ($p=0,22$), при сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 7) различий так же не получено ($p=0,61$).

5. По частоте интраоперационных кровотечений нет статистической разницы как при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ (Рис. 8) ($p=0,35$), так и при сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 9) ($p=0,54$).

6. Сравнивая ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ по частоте интраоперационного повреждения уретры (Рис. 10), различий

не получено ($p=0,37$).

Послеоперационные показатели

1. Частота послеоперационных осложнений (Рис. 11) не различалась при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ ($p=0,72$), однако она была меньше при ЛА ТМЭ (Рис. 12) в сравнении с Отк. ТМЭ (ОШ=0,75, ДИ 0.68-0.82, $p < 0,00001$).

2. При сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ частота несостоятельности анастомоза (Рис. 13) близка к статистической разнице, однако прослеживается тенденция к её снижению при ТА ТМЭ (ОШ=2,04, ДИ 0.97-4.28, $p=0,06$). При сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 14)

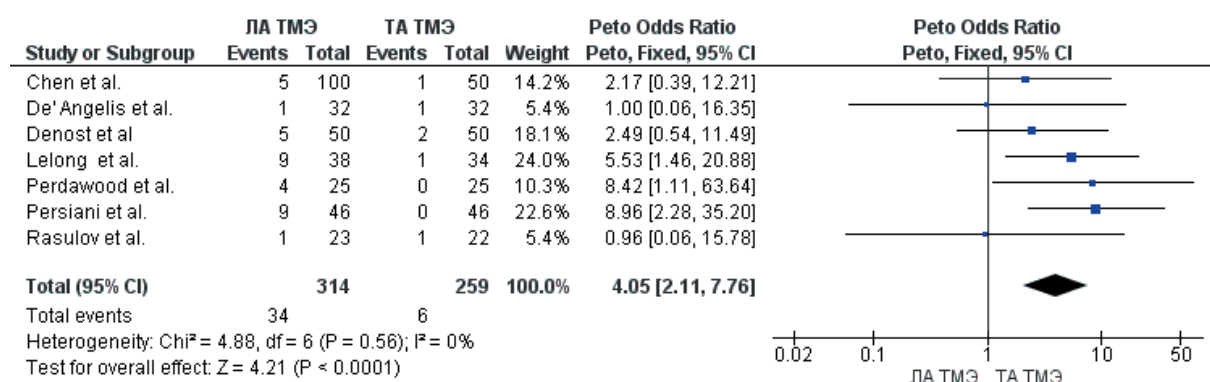


Рисунок 3. Частота конверсии при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

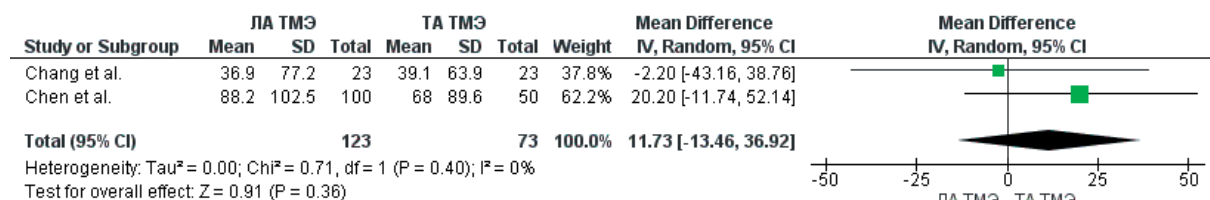


Рисунок 4. Интраоперационная кровопотеря при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

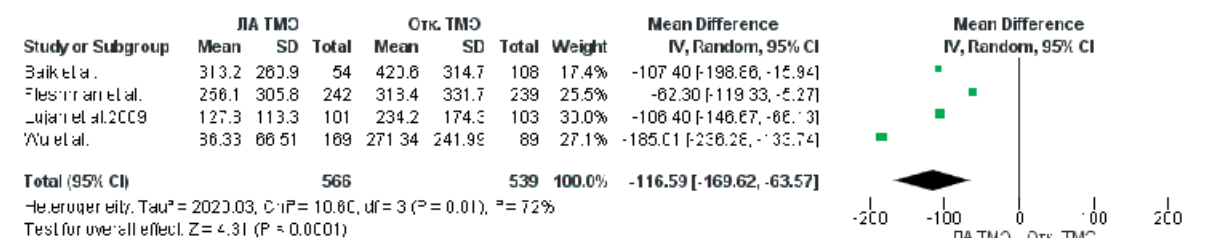


Рисунок 5. Интраоперационная кровопотеря при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

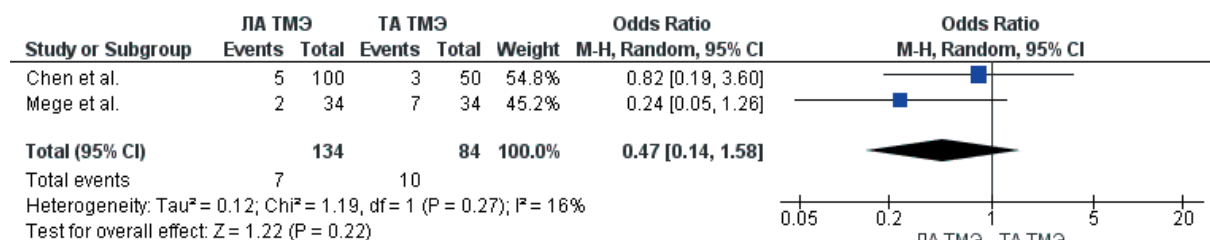


Рисунок 6. Частота интраоперационных осложнений при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

статистической разницы не получено ($p=0,90$).
 3. Послеоперационная задержка мочи встречается реже при ТА ТМЭ (Рис. 15) в сравнении с ЛА ТМЭ (ОШ=2,49, ДИ 1.12-5.54, $p=0,03$), сравнивая ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 16), различий не получено ($p=0,33$).
 4. По частоте послеоперационного пареза ЖКТ не получено различий как при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ (Рис. 17) ($p=0,39$), так и при сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 18) ($p=0,83$).
 5. Сердечно-легочные осложнения, возникающие в послеоперационном периоде, отмечались реже при ЛА ТМЭ (Рис. 20) в сравнении с Отк. ТМЭ (ОШ=0,62, ДИ

0.48-0.81, $p=0,0004$), однако статистической разницы не получено при сравнении ЛА ТМЭ (Рис. 19) и ТА ТМЭ ($p=0,56$).
 6. Послеоперационная раневая инфекция возникала реже при ЛА ТМЭ (Рис. 21) в сравнении с Отк. ТМЭ (ОШ=0,64, ДИ 0.54-0.76, $p<0,00001$), сравнивая ЛА ТМЭ и ТА ТМЭ (Рис. 22) различий не получено ($p=0,65$).
 7. По частоте возникновения послеоперационных абсцессов не получено разницы, как при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ (Рис. 23) ($p=0,29$), так и при сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 24) ($p=0,67$).
 8. Частота послеоперационных кровотечений не

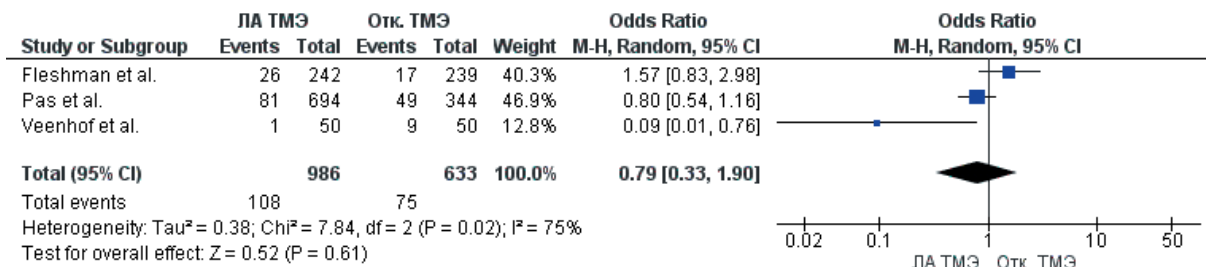


Рисунок 7. Частота интраоперационных осложнений при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

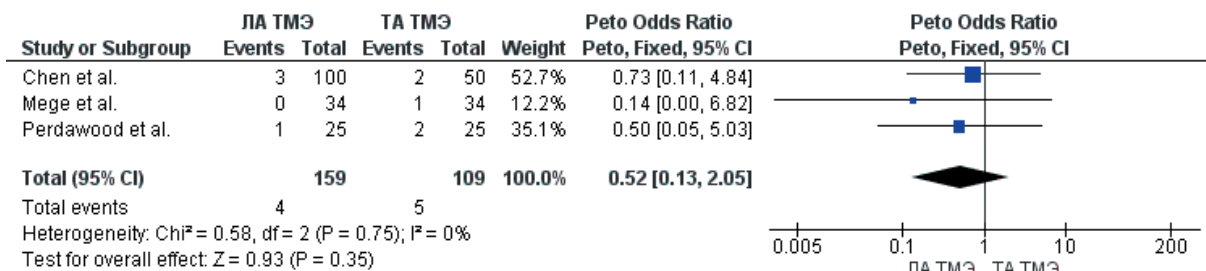


Рисунок 8. Частота интраоперационных кровотечений при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

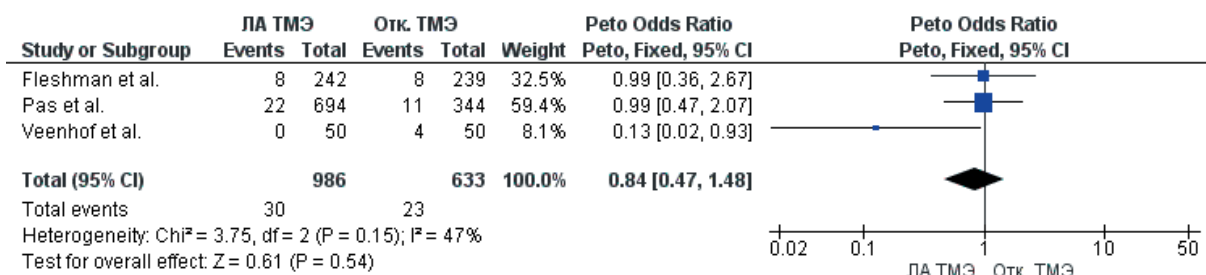


Рисунок 9. Частота интраоперационных кровотечений при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

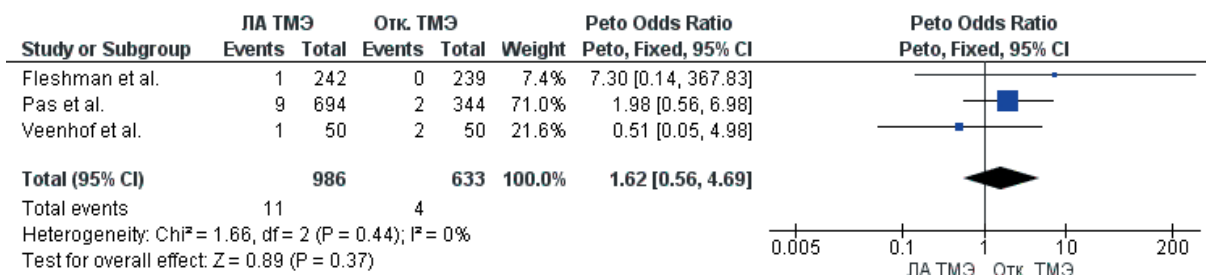


Рисунок 10. Частота интраоперационного повреждения уретры при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

достигла статистической разницы при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ (Рис. 25) ($p=0,20$) и при сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 26) ($p=0,79$).

9. Послеоперационный койко-день был меньше при ЛА ТМЭ (Рис. 27), чем при Отк. ТМЭ (ОШ=2,35, ДИ 3.87-0.83, $p=0,002$), при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ (Рис. 28) различий не получено ($p=0,41$).

Морфологическая характеристика

1. Качество мезоректумэктомии Grade 3 статистически значимо встречалось чаще при ЛА ТМЭ (Рис. 29) в сравнении с Отк. ТМЭ (ОШ=1,24, ДИ 1.09-1.40, $p=0,001$), при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ (Рис. 30) статистической разницы получено не было ($p=0,36$).
2. По качеству ТМЭ Grade 2 не получено разницы как

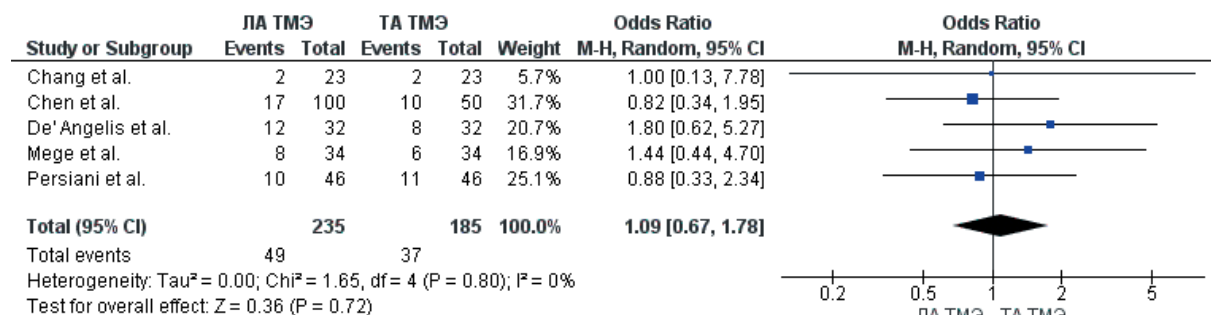


Рисунок 11. Частота послеоперационных осложнений при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

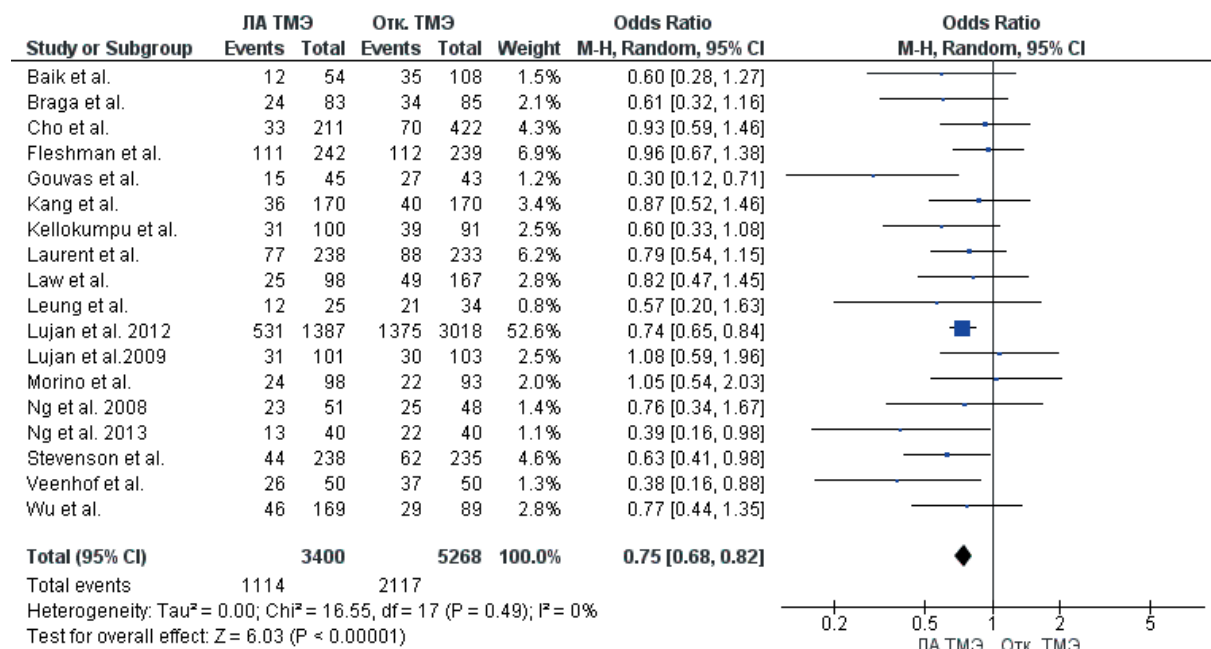


Рисунок 12. Частота послеоперационных осложнений при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

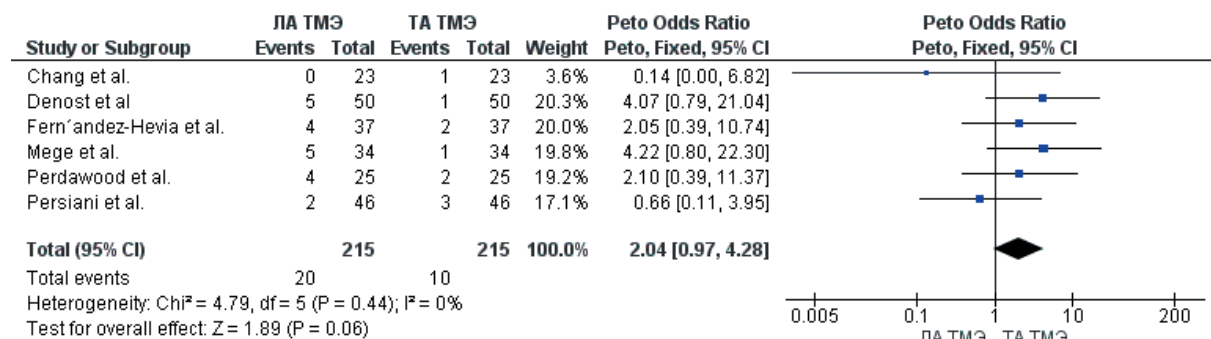


Рисунок 13. Частота несостоятельности анастомоза при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

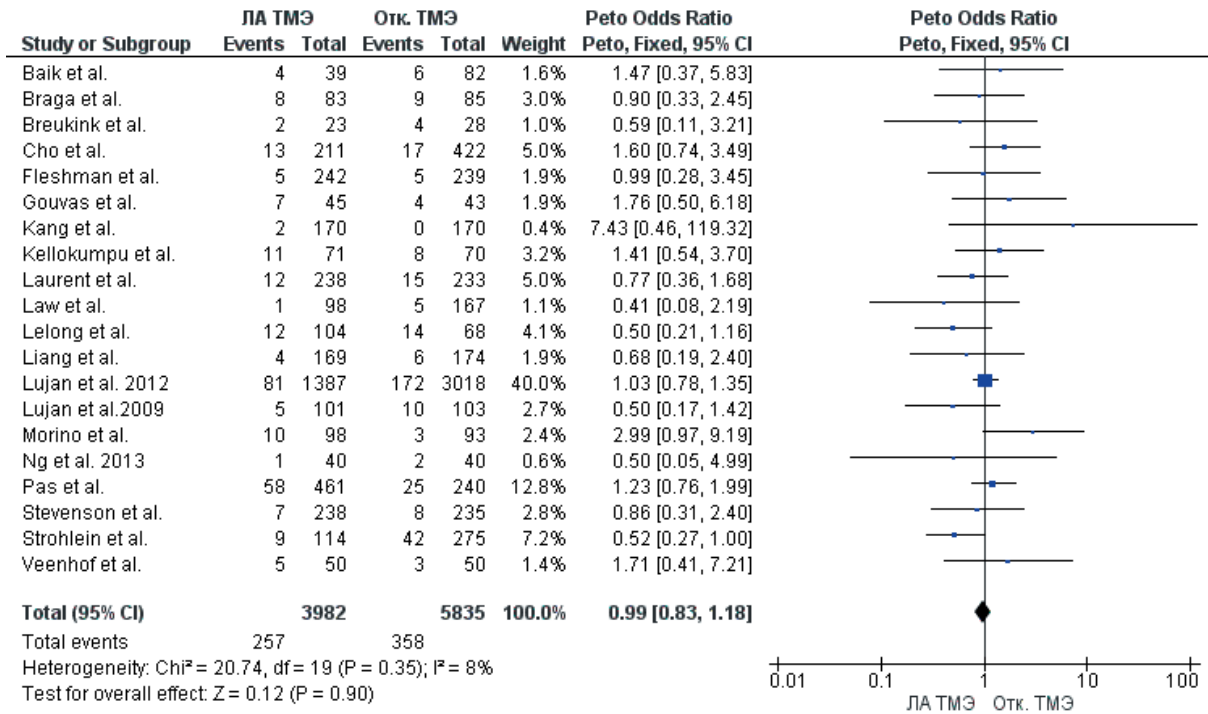


Рисунок 14. Частота несостоятельности анастомоза при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

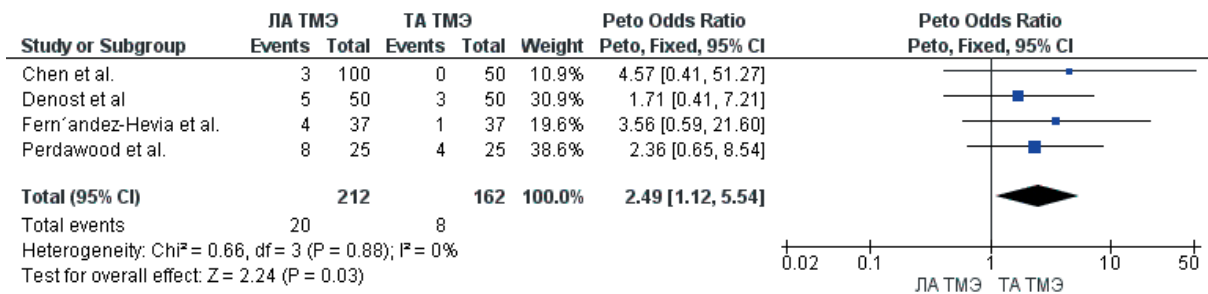


Рисунок 15. Частота послеоперационной задержки мочеиспускания при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

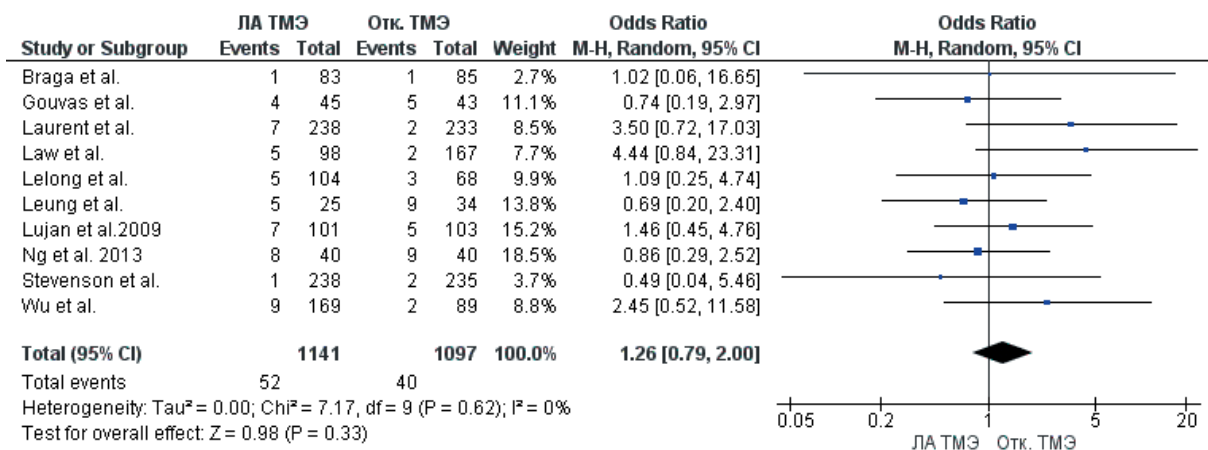


Рисунок 16. Частота послеоперационной задержки мочеиспускания при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ (Рис. 31) ($p=0,95$), так и при сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 32) ($p=0,98$).

3. Наихудшее качество ТМЭ Grade 1 при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ (Рис. 33) не достигло статистической разницы, однако смещение в сторону ТА ТМЭ может свидетельствовать о том, что при ТА ТМЭ наихудшее качество мезоректумэктомии будет встречаться реже, чем при ЛА ТМЭ (ОШ=1,58, ДИ 0.93-2.70, $p=0,09$), при сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 34) разницы не получено ($p=0,83$).

4. Позитивная ЦГР встречалась реже при ТА ТМЭ,

в сравнении с ЛА ТМЭ (Рис. 35) (ОШ=2,58, ДИ 1.34-4.97, $p=0,005$), при сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 36) позитивная ЦГР встречалась реже при ЛА ТМЭ (ОШ=0,73, ДИ 0.63-0.85, $p<0,0001$).

5. Позитивная ДГР не достигла статистических различий при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ (Рис. 37) ($p=0,53$), при сравнении ЛА ТМЭ и Отк. ТМЭ (Рис. 38) так же не получено различий ($p=0,20$).

6. Дистальная граница резекции статистически не различалась, сравнивая ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ (Рис. 39) ($p=0,23$), и при сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 40)

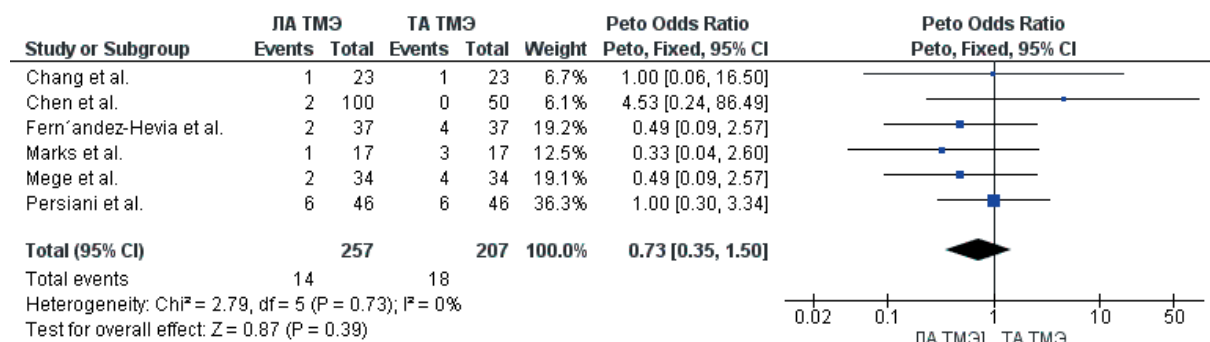


Рисунок 17. Частота послеоперационного пареза ЖКТ при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

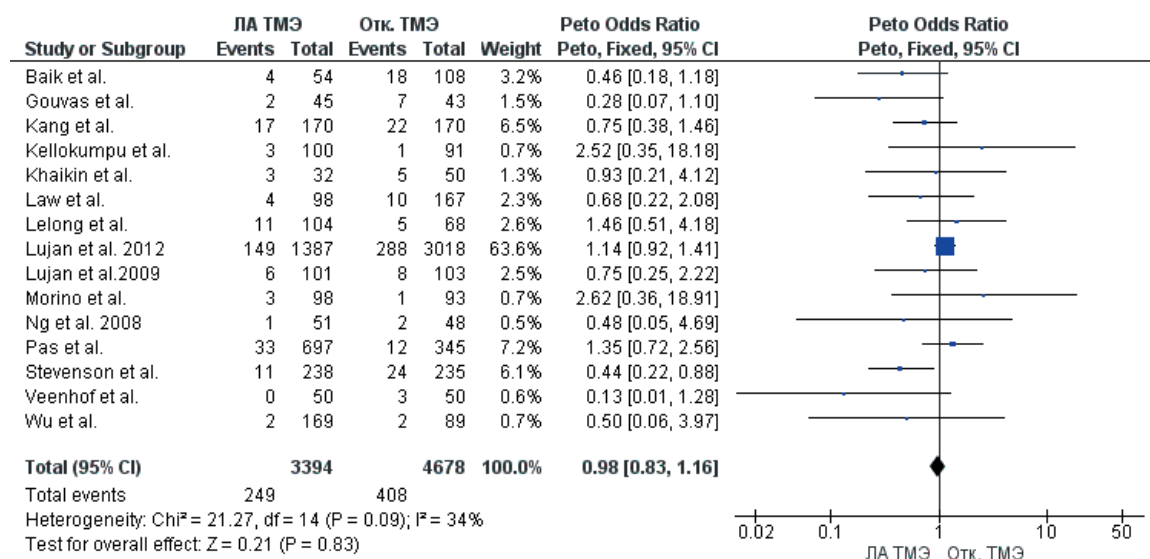


Рисунок 18. Частота послеоперационного пареза ЖКТ при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

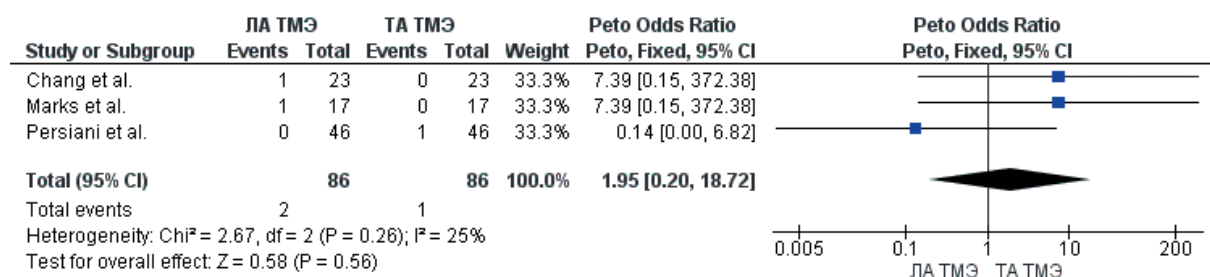


Рисунок 19. Частота послеоперационных сердечно-легочных осложнений при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

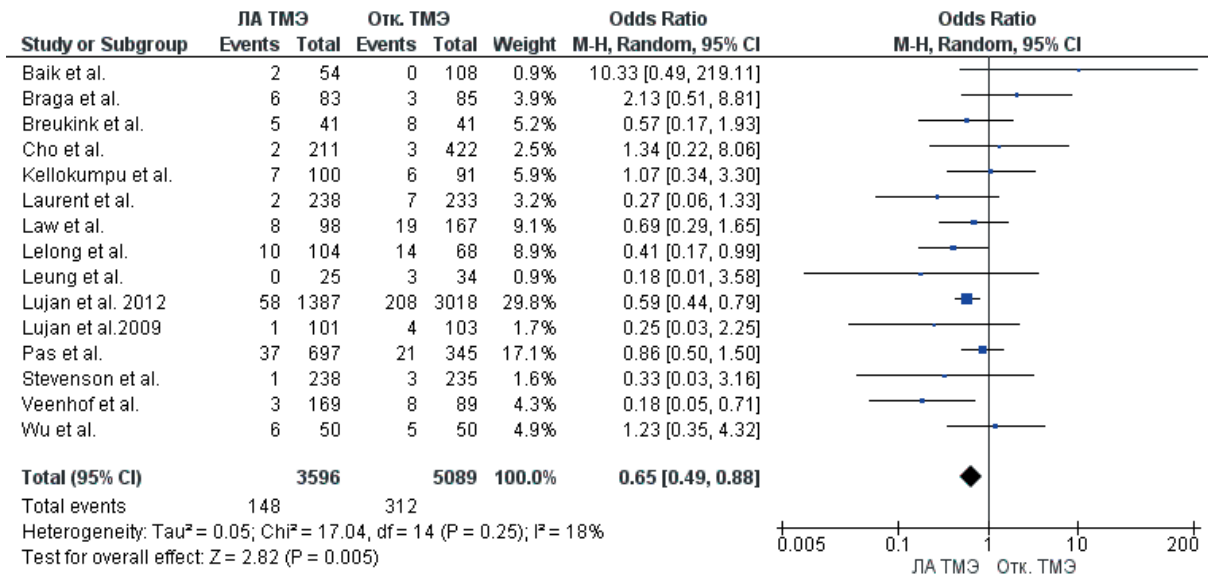


Рисунок 20. Частота послеоперационных сердечно-легочных осложнений при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

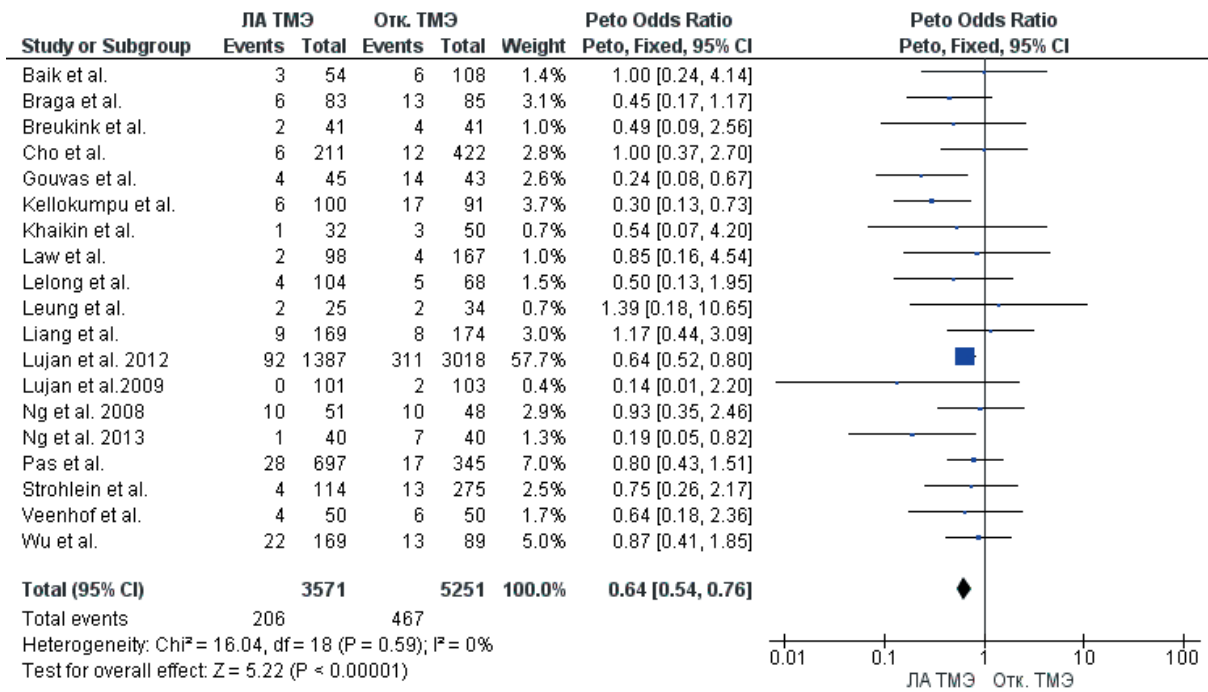


Рисунок 21. Частота послеоперационной раневой инфекции при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

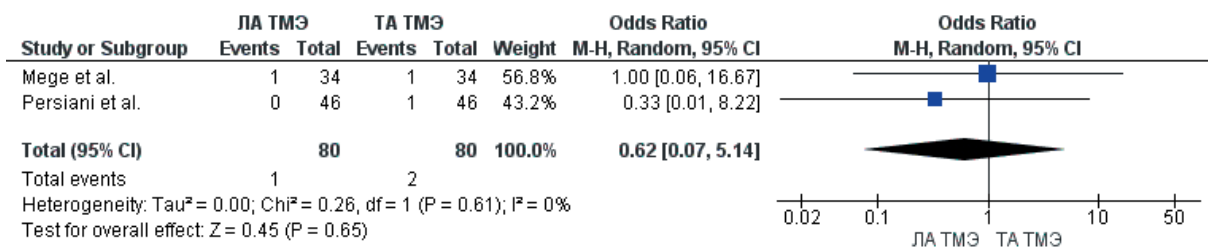


Рисунок 22. Частота послеоперационной раневой инфекции при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

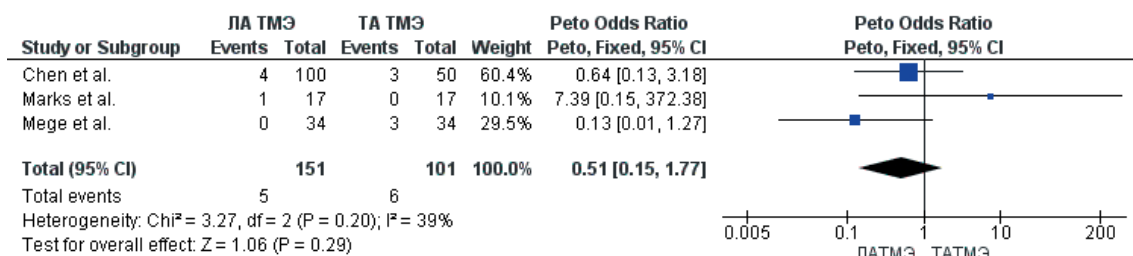


Рисунок 23. Частота послеоперационных абсцессов при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

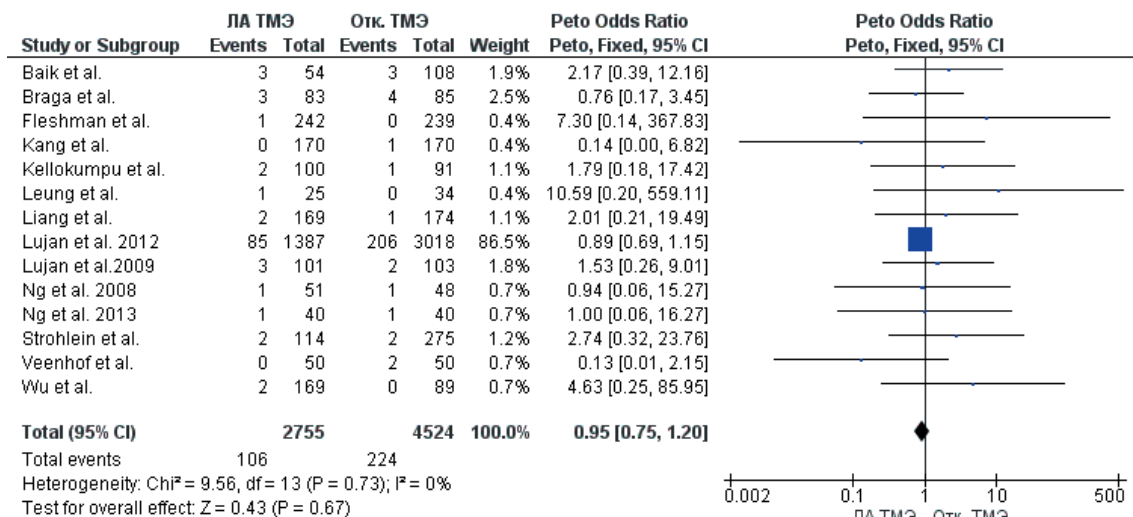


Рисунок 24. Частота послеоперационных абсцессов при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

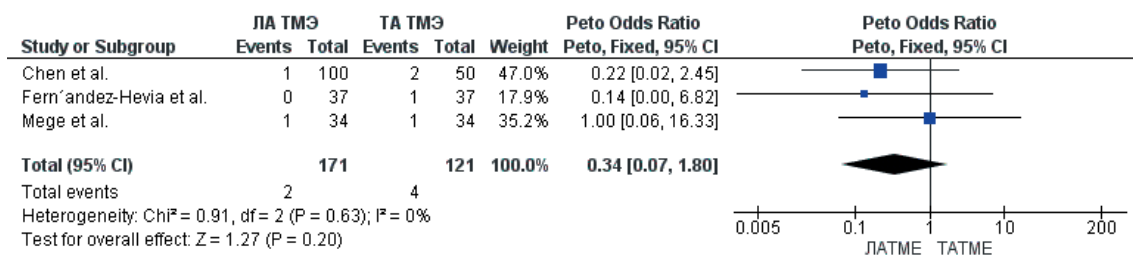


Рисунок 25. Частота послеоперационных кровотечений при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

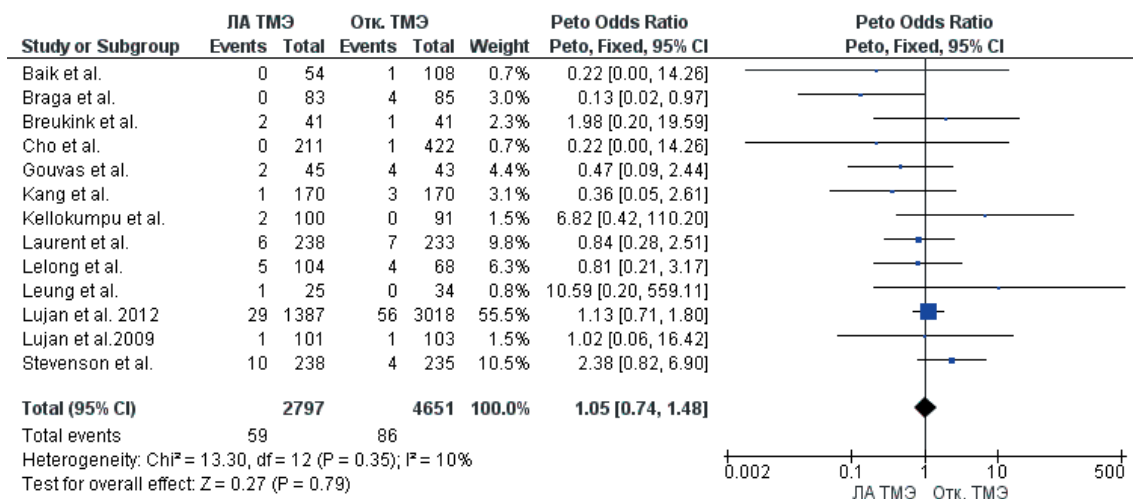


Рисунок 26. Частота послеоперационных кровотечений при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

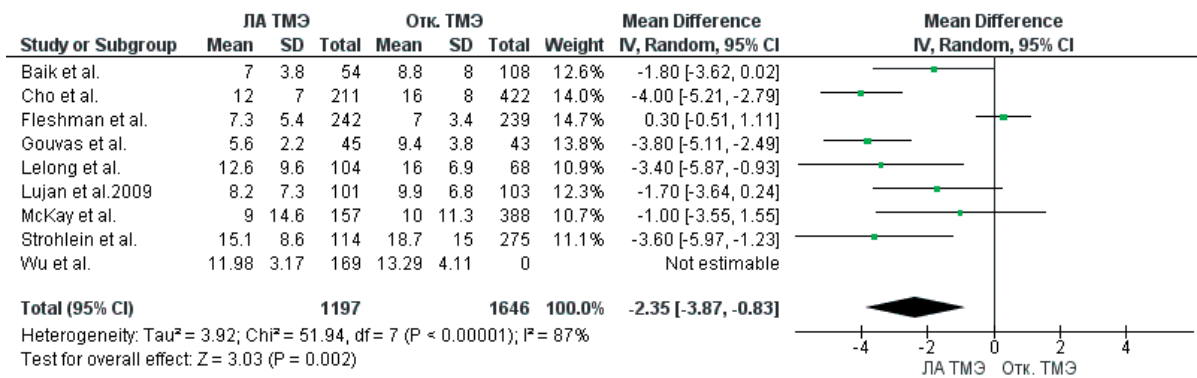


Рисунок 27. Послеоперационный койко-день при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

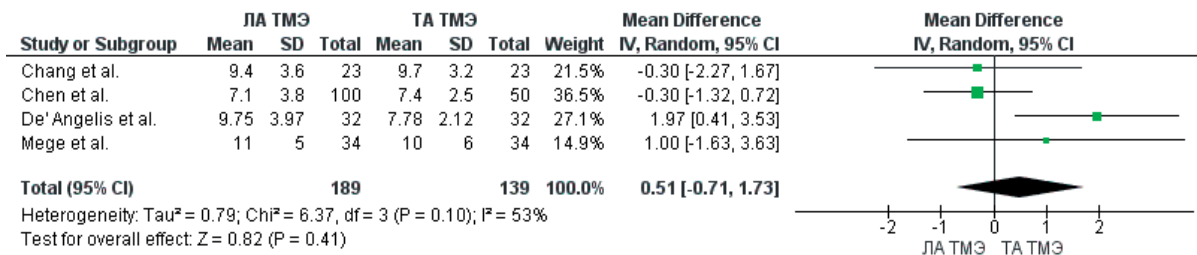


Рисунок 28. Послеоперационный койко-день при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

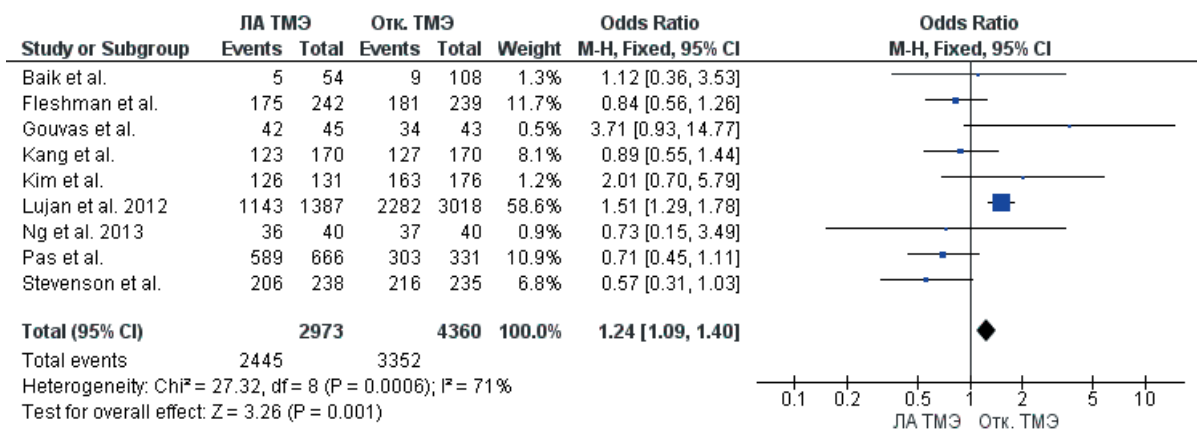


Рисунок 29. Качество ТМЭ Grade 3 при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

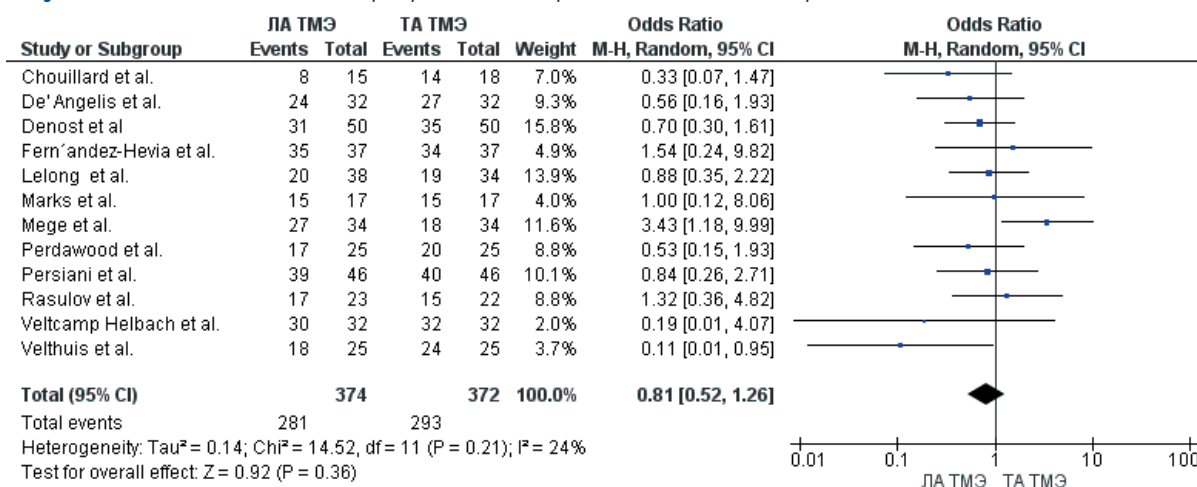


Рисунок 30. Качество ТМЭ Grade 3 при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

различий так же не получено ($p=0,87$).

7. Циркулярная граница резекции была статистически значимо больше при ТА ТМЭ (Рис. 41) в сравнении с ЛА ТМЭ (ОШ=0,96, ДИ 1.30-0.62, $p<0,00001$).

8. По количеству удаленных лимфоузлов не получено разницы как при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ

(Рис. 42) ($p=0,60$), так и при сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ (Рис. 43) ($p=0,91$).

Сетевой метанализ

Очень важно было сравнить достоинства и недостатки всех трех методов при сопоставимой распростра-

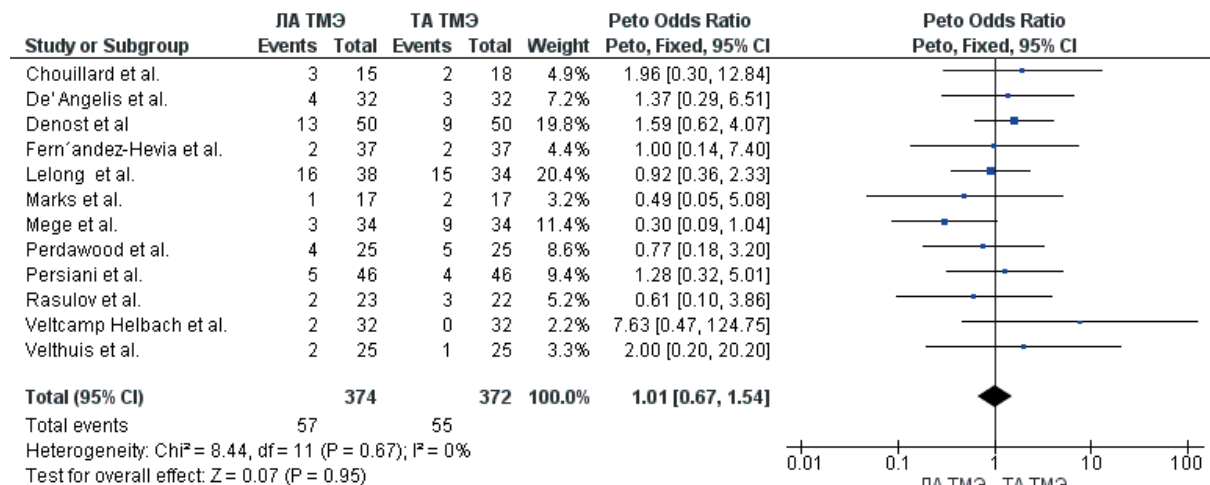


Рисунок 31. Качество ТМЭ Grade 2 при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

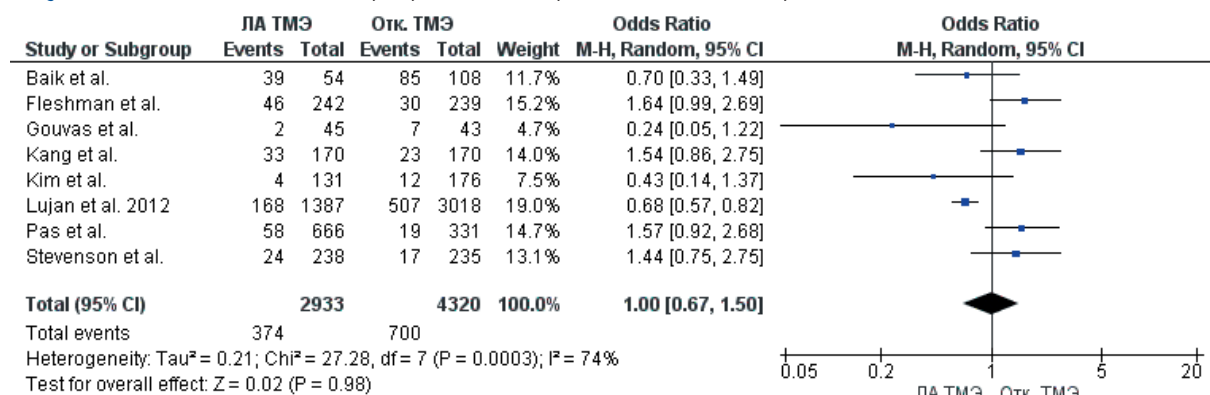


Рисунок 32. Качество ТМЭ Grade 2 при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

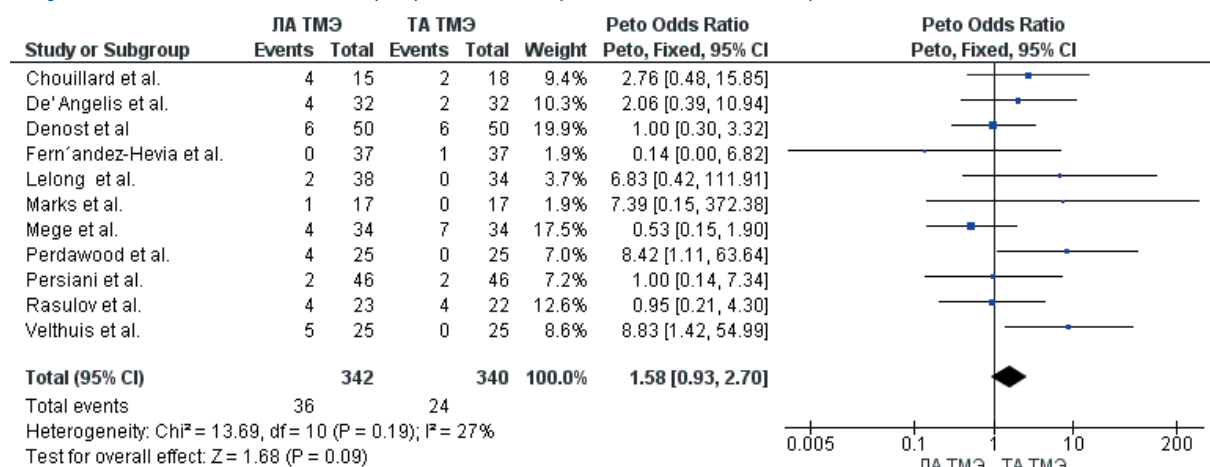


Рисунок 33. Качество ТМЭ Grade 1 при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

ненности, в связи с этим нами был проведен сетевой мета-анализ который позволит нам оценить все три метода одновременно.

По частоте интраоперационных осложнений не было получено статистически значимых различий между лапароскопической, трансанальной и открытой мето-

дикой ТМЭ (Рис. 45). При опосредованном сравнении не получено статистических различий по частоте интраоперационных кровотечений (Рис. 46).

Частота послеоперационных осложнений при сетевом мета-анализе при ЛА ТМЭ (Рис. 47) меньше на 25%, чем при Отк. ТМЭ (ОШ=0,75, ДИ 0.65-0.84).

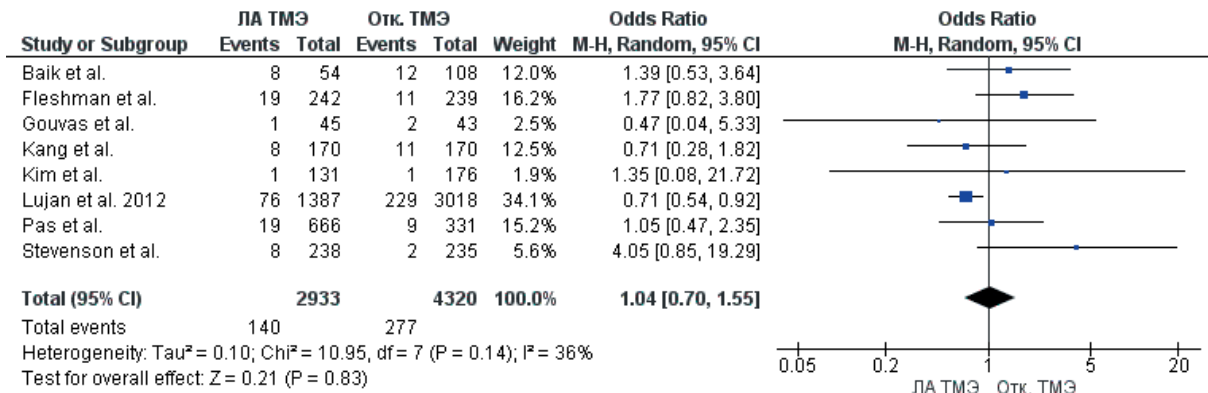


Рисунок 34. Качество ТМЭ Grade 1 при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

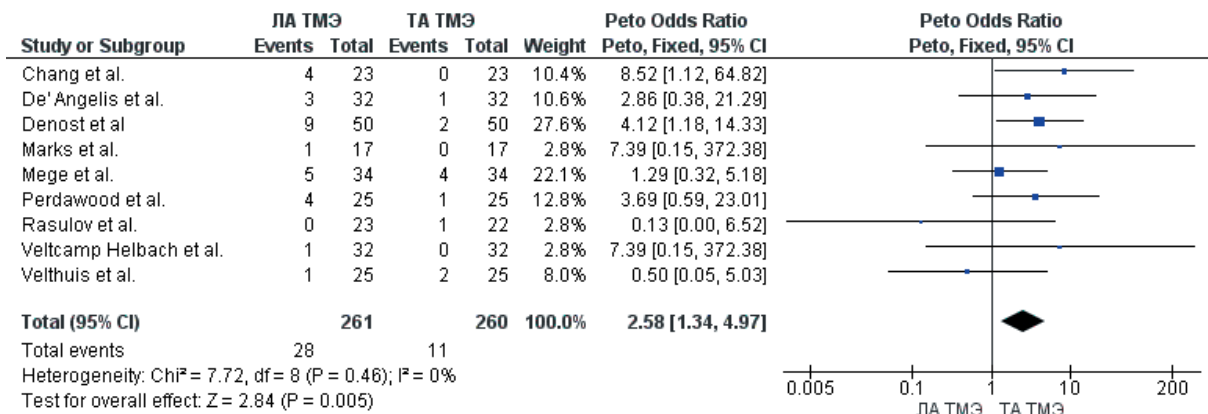


Рисунок 35. Позитивная циркулярная граница резекции при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

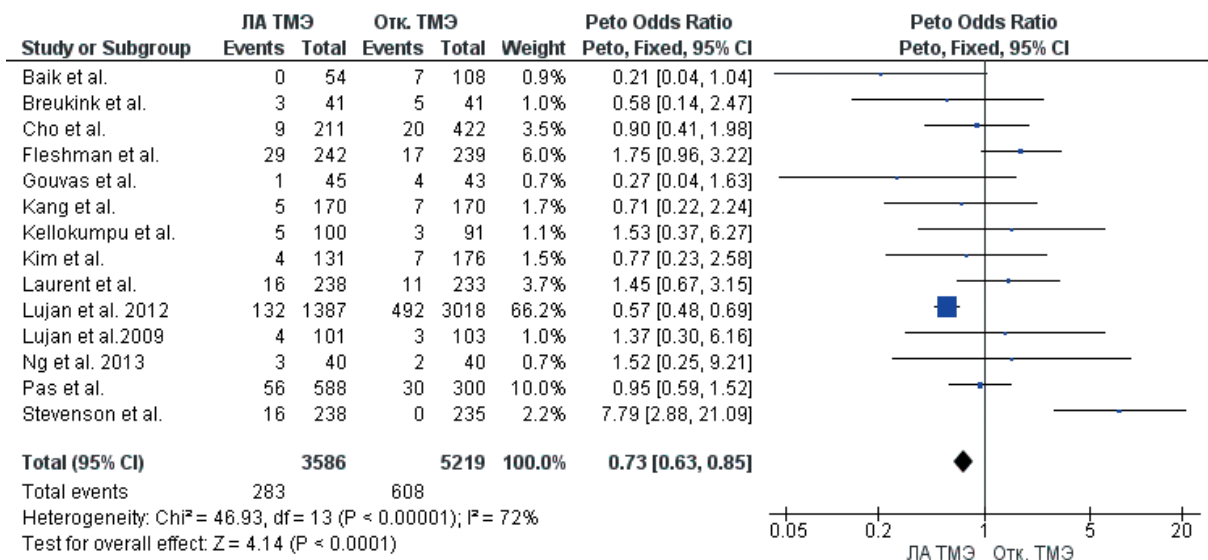


Рисунок 36. Позитивная циркулярная граница резекции при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

Таблица 5. Результаты

	ЛА ТМЭ vs ТА ТМЭ		ЛА ТМЭ vs Отк. ТМЭ	
	ОШ, ДИ	p	ОШ, ДИ	p
Интраоперационные показатели				
Длительность оперативного вмешательства	13,64 (2.94-30.22)	p=0,11	43,26 (29.65-56.86)	p<0,00001
Частота конверсии	4.05 (2.11-7.76)	p<0,0001		
Кровопотеря	11,73 (13.46-36.92)	p=0,36	116,59 (169.62-63.57)	p<0,0001
Интраоперационные осложнения	0,47 (0.14-1.58)	p=0,22	0,79 (0.33-1.90)	p=0,61
Кровотечение	0,52 (0.13-2.05)	p=0,35	0,84 (0.47-1.48)	p=0,54
Повреждение уретры			1,62 (0.56-4.69)	p=0,37
Послеоперационные показатели				
Послеоперационные осложнений	1,09, (0.67-1.78)	p=0,72	0,75 (0.68-0.82)	p<0,00001
Несостоятельность анастомоза	2,04 (0.97-4.28)	p=0,06	0,99(0.83-1.18)	p=0,90
Задержка мочеиспускания	2,49 (1.12-5.54)	p=0,03	1,26 (0.79-2.00)	p=0,33
Парез ЖКТ	0,73 (0.35-1.50)	p=0,39	0,98 (0.83-1.16)	p=0,83
Сердечно-легочные осложнения	1,95 (0.20-18.72)	p=0,56	0,62 (0.48-0.81)	p=0,0004
Послеоперационная раневая инфекция	0,62 (0.07-5.14)	p=0,65	0,64 (0.54-0.76)	p<0,00001
Возникновение послеоперационных абсцессов	0,51 (0.15-1.77)	p=0,29	0,95 (0.75-1.20)	p=0,67
Кровотечения	0,34 (0.07-1.80)	p=0,20	1,05 (0.74-1.48)	p=0,79
Послеоперационный койко – день	0,51 (0.71-1.73)	p=0,41	2,35 (3.87-0.83)	p=0,002
Морфологическая характеристика				
Качество ТМЭ Grade 3	0,81 (0.52-1.26)	p=0,36	1,24 (1.09-1.40)	p=0,001
Качество ТМЭ Grade 2	1,01 (0.67-1.54)	p=0,95	1,00 (0.67-1.50)	p=0,98
Качество ТМЭ Grade 1	1,58 (0.93-2.70)	p=0,09	1,04 (0.70-1.55)	p=0,83
Позитивная ЦГР	2,58 (1.34-4.97)	p=0,005	0,73 (0.63-0.85)	p<0,0001
Позитивная ДГР	1,49 (0.42-5.24)	p=0,53	0,71 (0.43-1.19)	p=0,20
ДГР, мм	3,05 (8.00-1.90)	p=0,23	0,07 (0.92-0.78)	p=0,87
ЦГР, мм	0,96 (1.30-0.62)	p<0,00001		
Количество удаленных лимфоузлов	0,41 (1.10-1.92)	p=0,60	0,05 (0.83-0.74)	p=0,91

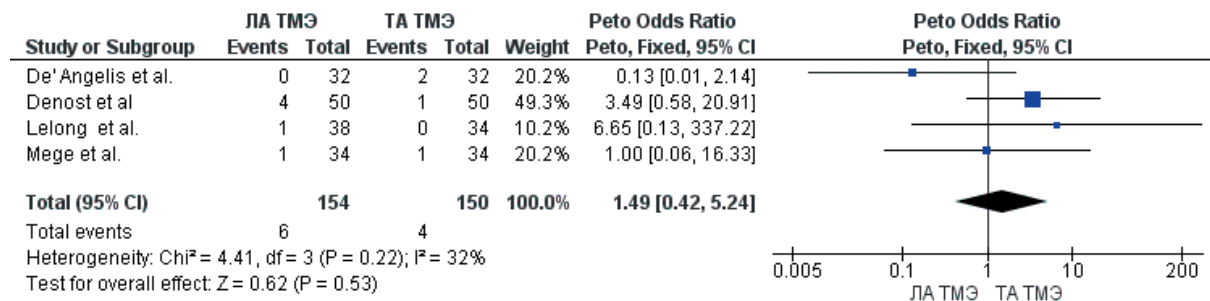


Рисунок 37. Позитивная дистальная граница резекции при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

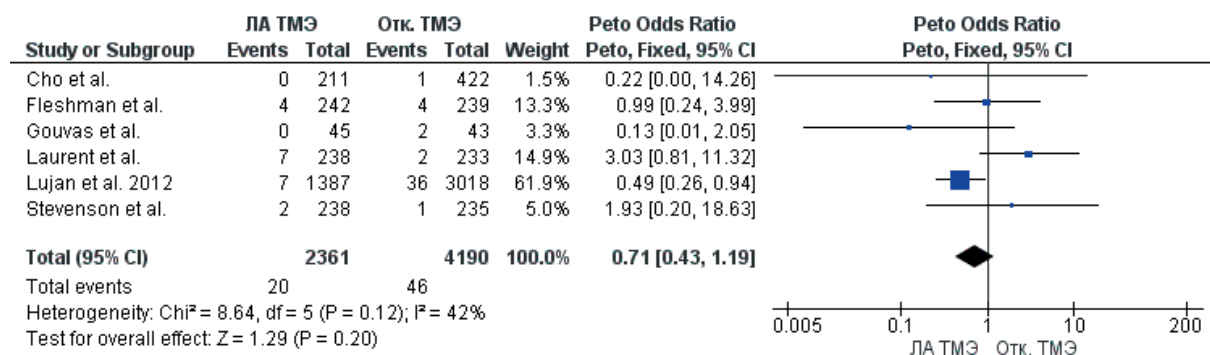


Рисунок 38. Позитивная дистальная граница резекции при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

Несостоятельность анастомоза (Рис. 48) не достигла статистической разницы, при сравнении всех трех методик. Шанс развития послеоперационной задержки мочеиспускания (Рис. 49) статистически значимо ниже при ТА ТМЭ в сравнении с ЛА ТМЭ (ОШ=0,36, ДИ 0.14-0.91). По частоте послеоперационного пареза ЖКТ статистической разницы не получено (Рис. 50). Сердечно-легочные осложнения статистически значимо реже возникали в группе ЛА ТМЭ (Рис. 51), чем в группе Отк. ТМЭ (ОШ=0,63, ДИ 0.42-0.91). Послеоперационная раневая инфекция возникала на 39% реже при ЛА ТМЭ (Рис. 52) в сравнении с Отк.

ТМЭ (ОШ=0,61, ДИ 0.46-0.78). Частота послеоперационных кровотечений, не достигла статистической разницы при опосредованном сравнении. По качеству мезоректумэктомии Grade 3, не получено статистических различий (Рис. 53) при сравнении лапароскопической, трансанальной и открытой методики. Качество мезоректумэктомии, соответствующее Grade 2 (Рис. 54), так же не достигло статистической разницы. По качеству мезоректумэктомии Grade 1 методики не различались (Рис. 55). Циркулярная граница резекции не достигла статистической разницы (Рис. 56), однако смещение в сторону ТА ТМЭ,

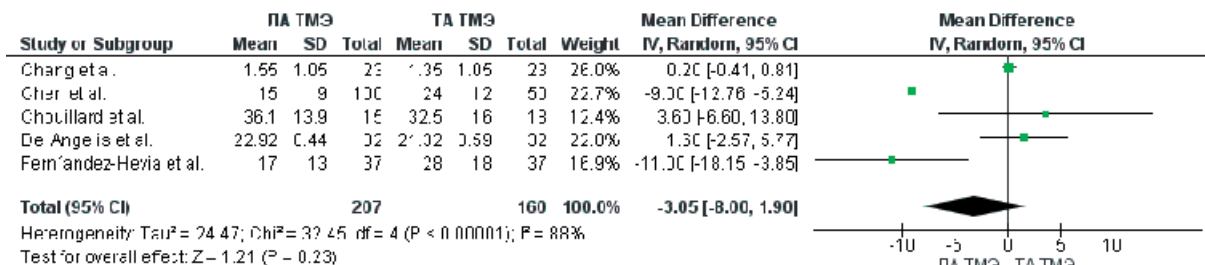


Рисунок 39. Дистальная граница резекции мм, при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

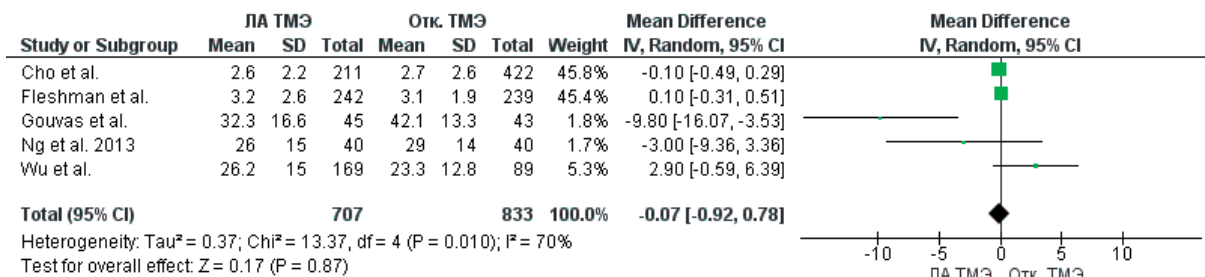


Рисунок 40. Дистальная граница резекции мм, при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

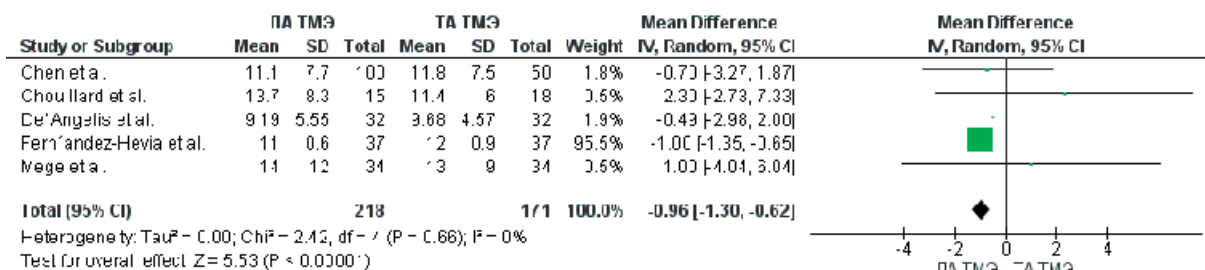


Рисунок 41. Циркулярная граница резекции мм, при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

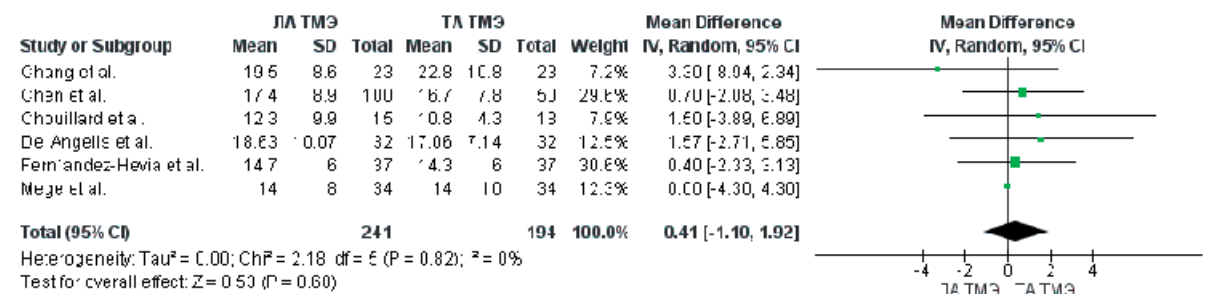


Рисунок 42. Количество удаленных лимфоузлов при сравнении лапароскопической ТМЭ с трансанальной ТМЭ

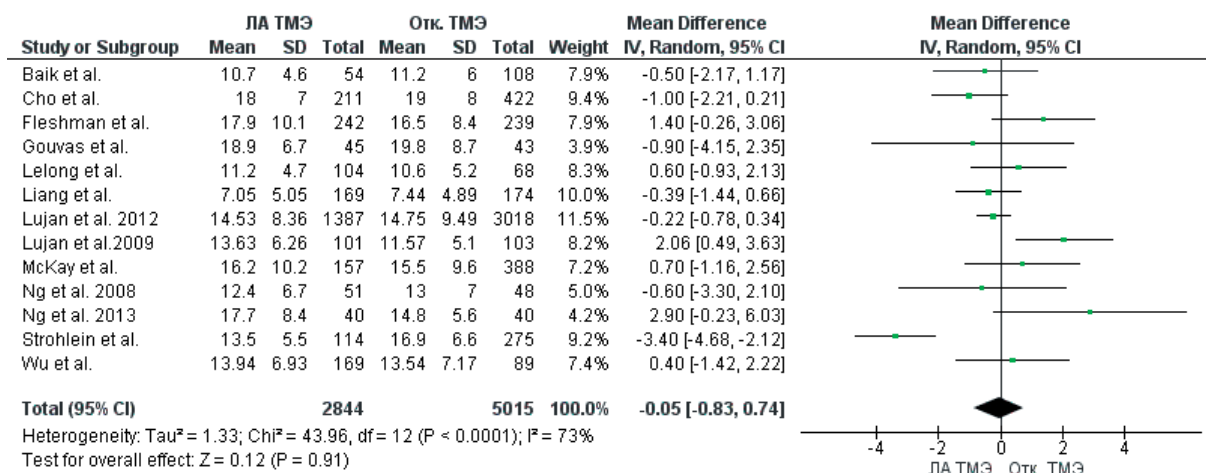


Рисунок 43. Количество удаленных лимфоузлов при сравнении лапароскопической ТМЭ с открытой ТМЭ

свидетельствует о том, что при большем количестве наблюдений, наилучший результат потенциально может быть при ТА ТМЭ. Дистальная граница резекции статистически не различалась ни при одном из методов (Рис. 57)

ОБСУЖДЕНИЕ

Методика трансанальной ТМЭ представляет собой прогресс в лапароскопической хирургии, которая позволяет решить технические сложности, с которыми сталкивается хирург, работая в узком малом тазу и при наличии ожирения у пациента как во время лапароскопических резекций, так и при открытых. В свою очередь, это позволяет избежать конверсии, а лучшая визуализация при работе на дистальных отделах прямой кишки может обеспечить более высокий радикализм оперативного вмешательства. Хорошее качество удаленного препарата, а так

же интактная циркулярная граница резекции обеспечивают снижение частоты локальных рецидивов и увеличивают продолжительность безрецидивной выживаемости пациентов [51,52].

Лапароскопическая хирургия при раке прямой кишки продемонстрировала сопоставимые с открытой хирургией онкологические результаты, как по качеству удаленного препарата и интактным границам резекции, так и по выживаемости [2,28,29,30,53]. Методика трансанальной ТМЭ достаточно новая и требует прохождения от хирурга длительной кривой обучения. На консенсусе, посвященном трансанальной тотальной мезоректумэктомии, проведенном в июле 2014 года, определены предпочтительные показания для данной методики, а именно узкий или глубокий малый таз, мужской пол, ИМТ > 30 кг/м², расположение опухоли не более 12 см от анального края [54]. В большинстве исследований [17,19,20,23,24,55] средний индекс массы тела больных не превышал 26 кг/м², что может свидетельствовать о подборе пациентов в процессе накопления опыта по данной методике и осторожном её применении, несмотря на её очевидные плюсы. Больших рандомизированных мультицентровых исследований, сравнивающих ЛА ТМЭ и ТА ТМЭ, не проводилось. Однако, опубликованные сравнительные исследования демонстрируют сопоставимость результатов по качеству удаленного препарата и обеспечения границ резекции [9,23,24,56], а в рандомизированном исследовании Denost и соавт. [16] в группе ТА ТМЭ статистически значимо реже встречается позитивная циркулярная граница резекции в сравнении с ЛА ТМЭ. В исследовании Lacy и соавт. [55], включающим 140 пациентов, качество ТМЭ Grade 3 было у 97,1%, а Grade 1 – 0,7%, позитивная ЦГР была у 6,4%. Метаанализ данных продемонстрировал, что качество препарата Grade 3 статистически значимо встречается чаще при ЛА ТМЭ в сравне-

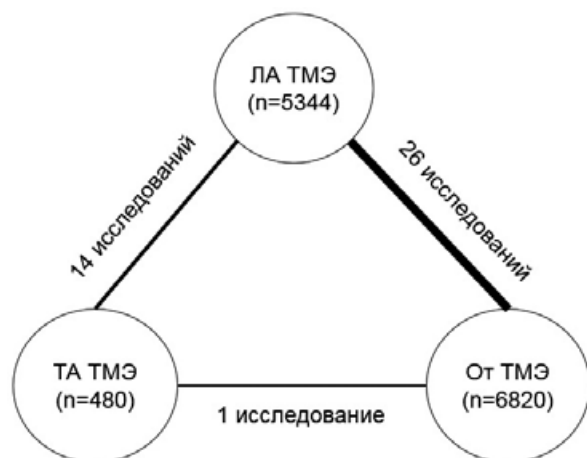


Рис. 44 Диаграмма выполнения методов тотальной мезоректумэктомии

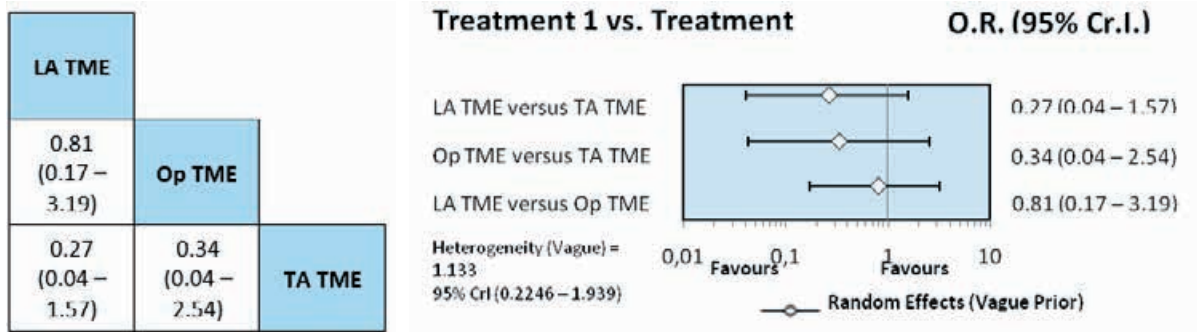


Рисунок 45. Частота интраоперационных осложнений

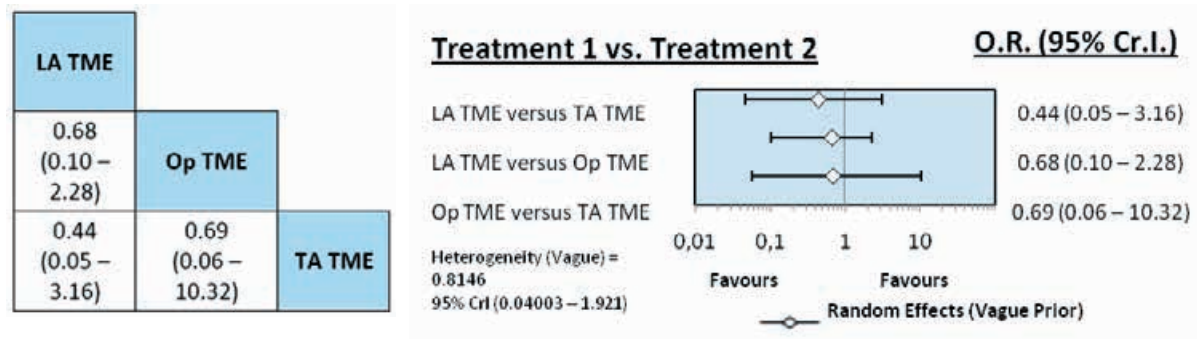


Рисунок 46. Частота интраоперационных кровотечений

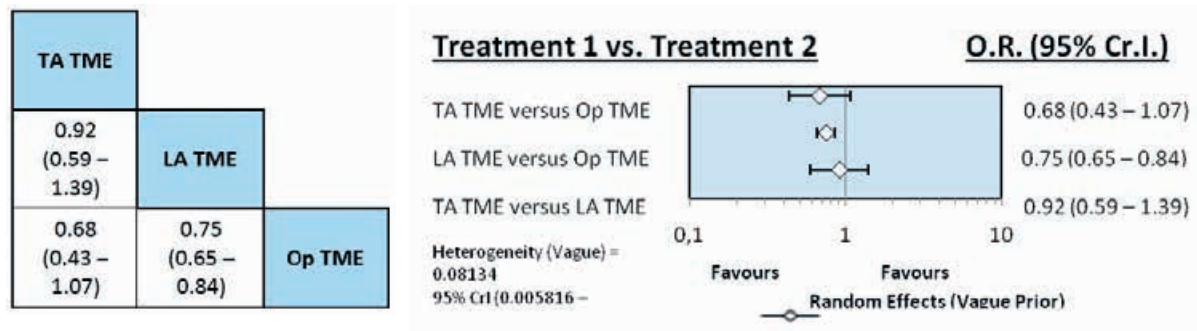


Рисунок 47. Частота послеоперационных осложнений

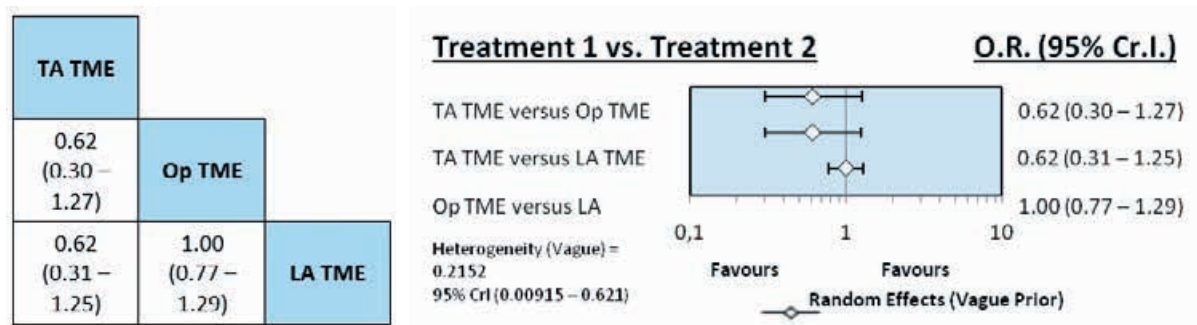


Рисунок 48. Частота несостоятельности анастомоза

TA TME		
0.50 (0.19 – 1.33)	Op TME	
0.36 (0.14 – 0.91)	0.73 (0.43 – 1.21)	LA TME

Treatment 1 vs. Treatment 2

O.R. (95% Cr.I.)

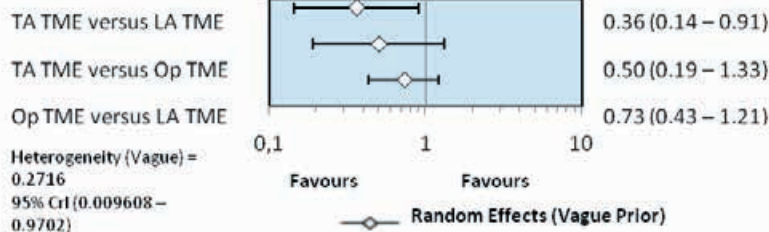


Рисунок 49. Частота послеоперационной задержки мочеиспускания

LA TME		
0.82 (0.55 – 1.12)	Op TME	
0.73 (0.36 – 1.48)	0.89 (0.43 – 1.92)	TA TME

Treatment 1 vs. Treatment 2

O.R. (95% Cr.I.)

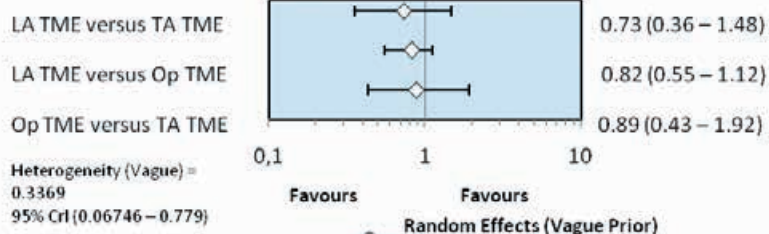


Рисунок 50. Частота послеоперационного пареза ЖКТ

TA TME		
0.23 (0.01 – 2.18)	LA TME	
0.15 (0.00 – 1.37)	0.63 (0.42 – 0.91)	Op TME

Treatment 1 vs. Treatment 2

O.R. (95% Cr.I.)

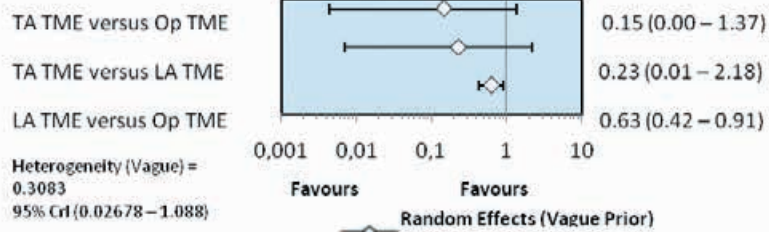


Рисунок 51. Частота сердечно-легочных осложнений

LA TME		
0.92 (0.44 – 1.59)	Op TME	
0.53 (0.08 – 3.37)	0.57 (0.09 – 4.16)	TA TME

Treatment 1 vs. Treatment 2

O.R. (95% Cr.I.)

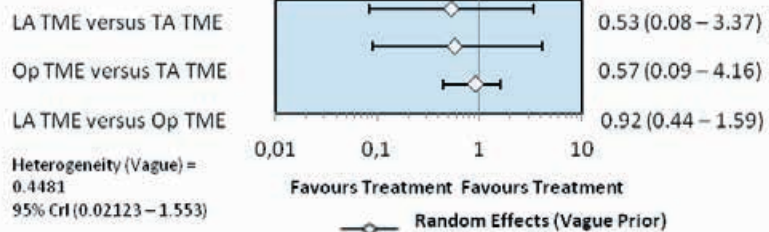
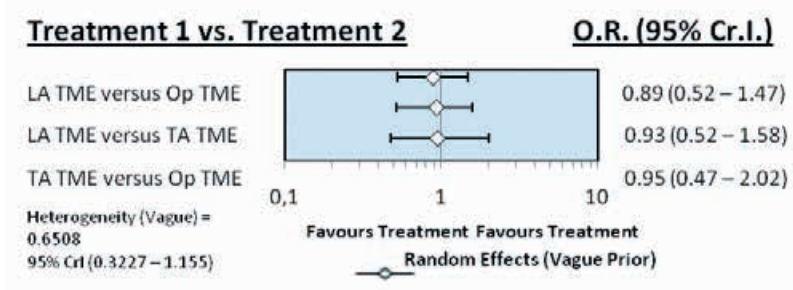


Рисунок 52. Частота послеоперационных кровотечений

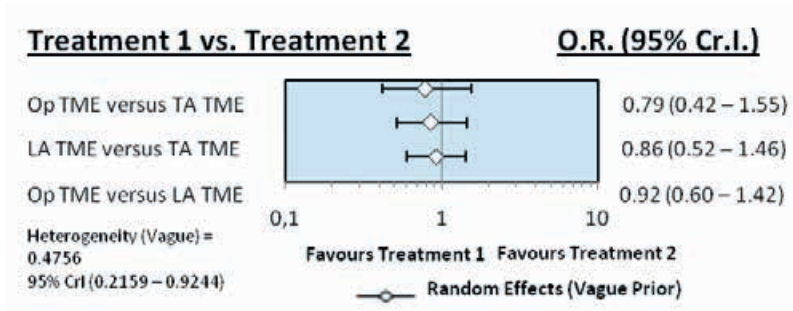
LA TME		
0.93 (0.52 – 1.58)	TA TME	
0.89 (0.52 – 1.47)	0.95 (0.47 – 2.02)	Op TME

Рисунок 53. Качество ТМЭ Grade 3



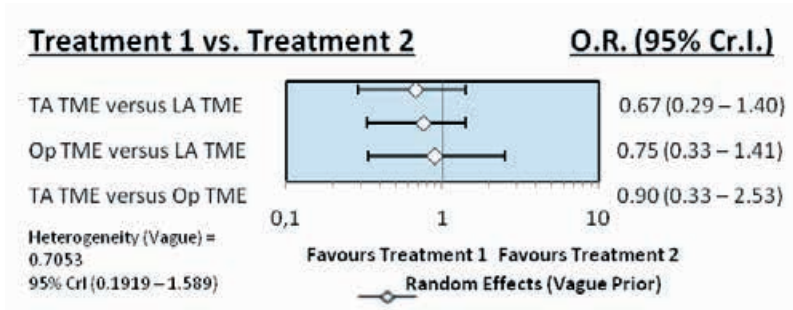
Op TME		
0.92 (0.60 – 1.42)	LA TME	
0.79 (0.42 – 1.55)	0.86 (0.52 – 1.46)	TA TME

Рисунок 54. Качество ТМЭ Grade 2



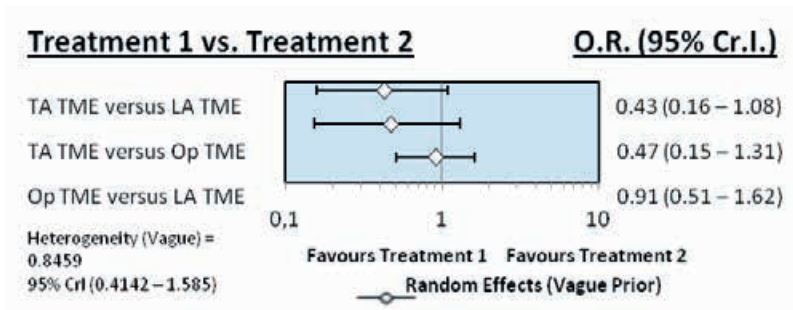
TA TME		
0.90 (0.33 – 2.53)	Op TME	
0.67 (0.29 – 1.40)	0.75 (0.33 – 1.41)	LA TME

Рисунок 55. Качество ТМЭ Grade 1



TA TME		
0.47 (0.15 – 1.31)	Op TME	
0.43 (0.16 – 1.08)	0.91 (0.51 – 1.62)	LA TME

Рисунок 56. Позитивная циркулярная граница резекции



TA TME		
0.68 (0.10 – 4.93)	LA TME	
0.51 (0.05 – 5.38)	0.75 (0.19 – 2.69)	Op TME

Treatment 1 vs. Treatment 2

O.R. (95% Cr.I.)

TA TME versus Op TME

TA TME versus LA TME

LA TME versus Op TME

Heterogeneity (Vague) =
1.059
95% CrI (0.09302 – 1.932)

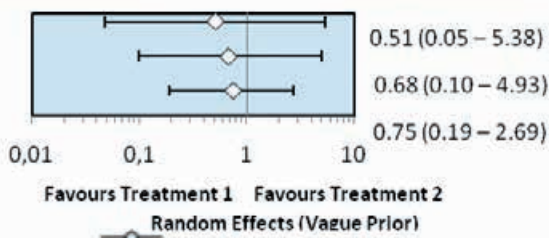


Рисунок 57. Позитивная дистальная граница резекции

нии с Отк. ТМЭ. Такое смещение, вероятнее всего, вызвано тем, что во включенных в анализ нерандомизированных исследованиях осуществлялся подбор пациентов для лапароскопической группы. При сравнении методик ТА ТМЭ и ЛА ТМЭ по качеству удаленного препарата Grade 3, различий получено не было. Опосредованное сравнение всех трех методик также не выявило различий. Что касается наилучшего качества удаленного препарата, то есть тенденция, свидетельствующая что это может встречаться чаще при ЛА ТМЭ в сравнении с ТА ТМЭ ($p=0,09$), сравнивая ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ различий не получено. Сетевой метаанализ данных так же не выявил различий. Позитивная ЦГР в проведенном метаанализе встречалась чаще при ЛА ТМЭ, в сравнении с ТА ТМЭ ($p=0,005$), но реже чем при Отк. ТМЭ ($p<0,0001$). Сетевой метаанализ продемонстрировал, что при большем количестве наблюдений методика ТА ТМЭ может иметь меньшую частоту положительной ЦГР. Лучшая визуализация в процессе мобилизации дистальных отделов прямой кишки при трансанальной методике может способствовать снижению частоты конверсии в открытое оперативное вмешательство [2,8,9,12]. Метаанализ данных так же продемонстрировал меньшую частоту конверсии при ТА ТМЭ в сравнении с ЛА ТМЭ ($p<0,0001$). Объем интраоперационной кровопотери, значительно меньше при лапароскопических оперативных вмешательствах в сравнении с открытыми [28,30,50], что связано с меньшей операционной травмой и применением карбоксиперитонеума. Метаанализ так же продемонстрировал меньшую кровопотерю при ЛА ТМЭ в сравнении с Отк. ТМЭ ($p<0,0001$). Частота интраоперационных осложнений сопоставима как при сравнении ЛА ТМЭ с Отк. ТМЭ, так и при сравнении ЛА ТМЭ с ТА ТМЭ. Риск интраоперационного повреждения соседних органов и массивных кровотечений при использовании малоинвазивных методик, коррелирует с накопленным опытом и пройденной кривой обучения хирурга. Лапароскопические оперативные вмешательства из-за технических особен-

ностей их выполнения длятся дольше открытых, что может быть причиной отказа от выполнения их у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом, однако Wu и соавт. [26] различий в продолжительности выполнения лапароскопических и открытых оперативных вмешательств не получили. Метаанализ данных демонстрирует большую продолжительность оперативного вмешательства при ЛА ТМЭ чем при Отк. ТМЭ ($p<0,0001$), сравнивая ЛА ТМЭ и ТА ТМЭ различий не получено. Меньшая операционная травма и, как следствие, ранняя активизация пациентов при лапароскопических оперативных вмешательствах, в сравнении с открытыми, в свою очередь, реализуется в меньшей частоте осложнений, возникающих в послеоперационном периоде, что показано в данном метаанализе. При ЛА ТМЭ частота осложнений на 25% меньше в сравнении с Отк. ТМЭ. ТА ТМЭ по мере накопления числа наблюдений, вероятно, будет иметь преимущество среди всех методов, однако в настоящий момент имеется лишь выраженная тенденция, не достигающая статистической разницы.

Ограниченное рабочее поле в малом тазу при лапароскопической хирургии, чаще всего требует применения нескольких эндоскопических степлеров, а формирующийся угол между линиями швов, в свою очередь, является фактором риска несостоятельности анастомоза [2]. Прямое сравнение методов демонстрирует тенденцию к снижению частоты несостоятельности анастомоза при ТА ТМЭ ($p=0,06$) в сравнении с ЛА ТМЭ, при сетевом метаанализе всех трех методов различий не получено. Применение методики ТА ТМЭ обеспечивает меньшее повреждение тазовых нервных сплетений из-за лучшей визуализации, что приводит к меньшей частоте нарушений мочеиспускания. Задержка мочеиспускания в послеоперационном периоде встречалась реже при трансанальной ТМЭ в сравнении с ЛА ТМЭ, опосредованное сравнение так же демонстрирует меньший шанс их развития при ТА ТМЭ. Опосредованное сравнение так же выявило преимущества методики ЛА ТМЭ в сравнении с Отк. ТМЭ как по частоте сердечно-легочных

осложнений, так и по частоте послеоперационной раневой инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика трансанальной ТМЭ является сопоставимой по эффективности с лапароскопической и открытой, а по некоторым параметрам может и превосходить их, однако, наличие смещений в исследованиях, требует осторожной интерпретации полученных данных. Для определения места ТА ТМЭ необходимы результаты больших рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heald RJ, Moran B, Ryall R. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*. 1998; 8(133):894-899.
2. Казиева Л.Ю. Трансанальная тотальная мезоректумэктомия при раке прямой кишки (Обзор литературы). *Колопроктология*. 2016; №2(56), с. 57-64.
3. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *The British journal of surgery*. 2010;11 (97):1638-1645.
4. Jeong S-Y, Park JW, Nam BH. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2014;7 (15):767-774.
5. Gunka I, Dostalík J, Martinek L. Long-term results of laparoscopic versus open surgery for nonmetastatic colorectal cancer. *Acta chirurgica Belgica*. 2012;2(112):139-147.
6. Kellokumpu IH, Kairaluoma MI, Nuorva KP. Short- and long-term outcome following laparoscopic versus open resection for carcinoma of the rectum in the multimodal setting. *Diseases of the colon and rectum*. 2012; 8 (55):854-863.
7. Xia X, Huang C, Jiang T. Is laparoscopic colorectal cancer surgery associated with an increased risk in obese patients? A retrospective study from China. *World journal of surgical oncology*. 2014;(12):184.
8. Lelong B, Meillat H, Zemmour C. Short- and Mid-Term Outcomes after Endoscopic Transanal or Laparoscopic Transabdominal Total Mesorectal Excision for Low Rectal Cancer: A Single Institutional Case-Control Study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;5 (224):917-925.
9. Perdawood SK, Al Khefagie GA. Transanal vs laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: initial experience from Denmark. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2016;1(18):51-58.
10. Казиева Л.Ю. Трансанальная тотальная мезоректумэктомия при раке прямой кишки: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17: защищена 27.10.16.
11. Chen C-C, Lai Y-L, Jiang J-K. Transanal Total Mesorectal Excision Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer Receiving Neoadjuvant Chemoradiation: A Matched Case-Control Study. *Annals of surgical oncology*. 2016;4(23): 1169-1176.
12. Perdawood SK, Thinggaard BS, Bjoern MX. Effect of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: comparison of short-term outcomes with laparoscopic and open surgeries. *Surgical endoscopy*. 2017;32(5):2312-2321.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования – Пономаренко А.А., Хильков Ю.С.
Сбор и обработка материала – Хильков Ю.С.
Статистическая обработка – Пономаренко А.А., Хильков Ю.С.
Написание текста – Хильков Ю.С., Пономаренко А.А.
Редактирование – Рыбаков Е.Г., Шелыгин Ю.А.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The author declare no conflict of interest.

13. Velthuis S, van den Boezem PB, van der Peet DL. Transanal versus traditional laparoscopic total mesorectal excision for rectal carcinoma. *Surgical endoscopy*. 2014;12 (28):3494-3499.
14. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2009; (339), p. b2700.
15. Wheeler DC, Hickson DA, Waller LA. Assessing Local Model Adequacy in Bayesian Hierarchical Models Using the Partitioned Deviance Information Criterion. *Computational statistics & data analysis*. 2010;6 (54):1657-1671.
16. Denost Q, Loughlin P, Chevalier R. Transanal versus abdominal low rectal dissection for rectal cancer: long-term results of the Bordeaux' randomized trial. *Surgical endoscopy*. 2018;32(3):1486-1494.
17. de'Angelis N, Portigliotti L, Azoulay D. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a single center experience and systematic review of the literature. *Langenbeck's archives of surgery*. 2015;8(400):945-959.
18. Fernandez-Hevia M, Delgado S, Castells A. Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. *Annals of surgery*. 2015;2(261):221-227.
19. Marks JH, Montenegro GA, Salem JF. Transanal TATA/TME: a case-matched study of taTME versus laparoscopic TME surgery for rectal cancer. *Techniques in coloproctology*. 2016;7 (20):467-473.
20. Rasulov A.O., Mamedli Z.Z., Gordeyev S.S. Short-term outcomes after transanal and laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer. *Techniques in coloproctology*. 2016;4 (20):227-234.
21. Chouillard E, Regnier A, Vitte R-L. Transanal NOTES total mesorectal excision (TME) in patients with rectal cancer: Is anatomy better preserved? *Techniques in coloproctology*. 2016; 8(20):537-544.
22. Chang T-C, Kiu K-T. Transanal Total Mesorectal Excision in Lower Rectal Cancer: Comparison of Short-Term Outcomes with Conventional Laparoscopic Total Mesorectal Excision. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*. 2018;4(28): 365-369.
23. Mege D, Hain E, Lakkis Z. Is trans-anal total mesorectal excision really safe and better than laparoscopic total mesorectal excision with a perineal approach first in patients with low rectal cancer? A learning curve with case-matched study in 68 patients. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2018;6 (20):0143-0151.
24. Persiani R, Biondi A, Pennestri F. Transanal Total Mesorectal Excision vs Laparoscopic Total Mesorectal Excision in the Treatment of Low and Middle Rectal Cancer: A Propensity Score Matching

- Analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2018;7 (61):809-816.
25. Veltcamp Helbach M, Koedam TWA., Knol JJ. Quality of life after rectal cancer surgery: differences between laparoscopic and transanal total mesorectal excision. *Surgical endoscopy*. 2018;33(1):79-87.
26. Wu Y, Sun X, Qi J. Comparative study of short- and long-term outcomes of laparoscopic-assisted versus open rectal cancer resection during and after the learning curve period. *Medicine*. 2017;19 (96): e6909.
27. Baik SH, Gincherman M, Mutch MG. Laparoscopic vs open resection for patients with rectal cancer: comparison of perioperative outcomes and long-term survival. *Diseases of the colon and rectum*. 2011; 1(54): 6-14.
28. Kang S-B, Jeong S-Y, Park JW. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2010;7 (11): 637-645.
29. Pas MH van der, Haglind E, Cuesta M. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2013;3 (14):210-218.
30. Stevenson ARL, Solomon MJ, Lumley JW. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;13 (314):1356-1363.
31. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;13(314):1346-1355.
32. Gouvas N, Tsiaoussis J, Pechlivanides G. Laparoscopic or open surgery for the cancer of the middle and lower rectum short-term outcomes of a comparative non-randomised study. *International journal of colorectal disease*. 2009;7(24):761-769.
33. Kim JH, Ahn BK, Park SJ. Long-term Outcomes of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer: A Singlecenter Retrospective Analysis. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2015;5 (65):273.
34. Cho MS, Kim CW, Baek SJ. Minimally invasive versus open total mesorectal excision for rectal cancer: Long-term results from a case-matched study of 633 patients. *Surgery*. 2015; 6(157): 1121-1129.
35. McKay GD, Morgan MJ, Wong S-KC. Improved short-term outcomes of laparoscopic versus open resection for colon and rectal cancer in an area health service: a multicenter study. *Diseases of the colon and rectum*. 2012;1 (55): 42-50.
36. Breukink SO, Pierie JPEN, Grond AJK. Laparoscopic versus open total mesorectal excision: a case-control study. *International journal of colorectal disease*. 2005; 5(20):428-433.
37. Khaikin M, Bashankaev B, Person B. Laparoscopic versus open proctectomy for rectal cancer: patients' outcome and oncologic adequacy. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2009;2 (19):118-122.
38. Laurent C, Leblanc F, Wutrich P. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Annals of surgery*. 2009; 1(250):54-61.
39. Law WL, Lee YM, Choi HK. Laparoscopic and open anterior resection for upper and mid rectal cancer: an evaluation of outcomes. *Diseases of the colon and rectum*. 2006;8(49):1108-1115.
40. Lelong B, Bege T, Esterni B. Short-term outcome after laparoscopic or open restorative mesorectal excision for rectal cancer: a comparative cohort study. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;2 (50):176-183.
41. Leung KL, Kwok SPY., Lau WY. Laparoscopic-assisted abdominoperineal resection for low rectal adenocarcinoma. *Surgical endoscopy*. 2000;1 (14):67-70.
42. Liang X, Hou S, Liu H. Effectiveness and safety of laparoscopic resection versus open surgery in patients with rectal cancer: a randomized, controlled trial from China. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*. 2011;5 (21):381-385.
43. Lujan J, Valero G, Hernandez Q. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *The British journal of surgery*. 2009;9 (96):982-989.
44. Lujan J, Valero G, Biondo S. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surgical endoscopy*. 2013;1 (27):295-302.
45. Morino M, Allaix M, Giraudo G. Laparoscopic versus open surgery for extraperitoneal rectal cancer: a prospective comparative study. *Surgical endoscopy*. 2005;11 (19):1460-1467.
46. Strohlein MA, Grutzner K-U, Jauch K-W. Comparison of laparoscopic vs. open access surgery in patients with rectal cancer: a prospective analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2008;4 (51):385-391.
47. Veenhof AAFA, Engel AF, Craanen ME. Laparoscopic versus open total mesorectal excision: a comparative study on short-term outcomes. A single-institution experience regarding anterior resections and abdominoperineal resections. *Digestive surgery*. 2007;5 (24):367-374.
48. Braga M, Frasson M, Vignali A. Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;4(50):464-471.
- comparison with laparoscopic surgery. *Annals of surgery*. 2015;2 (261): 221-227.
49. Ng SSM, Leung KL, Lee JFY. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Annals of surgical oncology*. 2008; 9 (15):2418-2425.
50. Ng SSM, Lee JFY, Yiu RYC. Laparoscopic-assisted versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for mid and low rectal cancer: a prospective, randomized trial. *Surgical endoscopy*. 2014;1 (28):297-306.
51. Garcia-Granero E, Faiz O, Munoz E. Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cancer: a useful tool for improving quality control in a multidisciplinary team. *Cancer*. 2009;15 (115):3400-3411.
52. Quirke P, Steele R, Monson J. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2009; 9666 (373):821-828.
53. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ. Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open Resection of Stage II to III Rectal Cancer: Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*. 2019;269(4):589-595.
54. Motson R, Whiteford M, Hompes R. Current status of transanal total mesorectal excision (TaTME) following the Second International Consensus Conference. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2016;1 (18):13-18.
55. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;2 (221):415-423.
56. Veltcamp Helbach M, Koedam TWA, Knol JJ. Residual mesorectum on postoperative magnetic resonance imaging following transanal total mesorectal excision (TaTME) and laparoscopic total mesorectal excision (LapTME) in rectal cancer. *Surgical endoscopy*. 2019;33(1):94-102.

REFERENCES

1. Heald RJ, Moran B, Ryall R. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*. 1998; 8(133):894-899.
2. Kazieva L.Yu. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer (review). *Koloproktologia*. 2016; no. 2(56), pp. 57-64. (in Russ.)
3. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *The British journal of surgery*. 2010;11 (97):1638-1645.
4. Jeong S-Y, Park JW, Nam BH. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2014;7 (15):767-774.
5. Gunka I, Dostalík J, Martinek L. Long-term results of laparoscopic versus open surgery for nonmetastatic colorectal cancer. *Acta chirurgica Belgica*. 2012;2(112):139-147.
6. Kellokumpu IH, Kairaluoma MI, Nuorva KP. Short- and long-term outcome following laparoscopic versus open resection for carcinoma of the rectum in the multimodal setting. *Diseases of the colon and rectum*. 2012; 8 (55):854-863.
7. Xia X, Huang C, Jiang T. Is laparoscopic colorectal cancer surgery associated with an increased risk in obese patients? A retrospective study from China. *World journal of surgical oncology*. 2014;(12):184.
8. Lelong B, Meillat H, Zemmour C. Short- and Mid-Term Outcomes after Endoscopic Transanal or Laparoscopic Transabdominal Total Mesorectal Excision for Low Rectal Cancer: A Single Institutional Case-Control Study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;5 (224):917-925.
9. Perdawood SK, Al Khefagie GA. Transanal vs laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: initial experience from Denmark. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2016;1(18):51-58.
10. Kazieva L.Yu. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: dis. ... kand. med. nauk: 14.01.17: 27.10.16. (in Russ.)
11. Chen C-C, Lai Y-L, Jiang J-K. Transanal Total Mesorectal Excision Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer Receiving Neoadjuvant Chemoradiation: A Matched Case-Control Study. *Annals of surgical oncology*. 2016;4(23): 1169-1176.
12. Perdawood SK, Thinggaard BS, Bjoern MX. Effect of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: comparison of short-term outcomes with laparoscopic and open surgeries. *Surgical endoscopy*. 2017;32(5):2312-2321.
13. Velthuis S, van den Boezem PB, van der Peet DL. Transanal versus traditional laparoscopic total mesorectal excision for rectal carcinoma. *Surgical endoscopy*. 2014;12 (28):3494-3499.
14. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2009; (339), p. b2700.
15. Wheeler DC, Hickson DA, Waller LA. Assessing Local Model Adequacy in Bayesian Hierarchical Models Using the Partitioned Deviance Information Criterion. *Computational statistics & data analysis*. 2010;6 (54):1657-1671.
16. Denost Q, Loughlin P, Chevalier R. Transanal versus abdominal low rectal dissection for rectal cancer: long-term results of the Bordeaux' randomized trial. *Surgical endoscopy*. 2018;32(3):1486-1494.
17. de'Angelis N, Portigliotti L, Azoulay D. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a single center experience and systematic review of the literature. *Langenbeck's archives of surgery*. 2015;8(400):945-959.
18. Fernandez-Hevia M, Delgado S, Castells A. Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. *Annals of surgery*. 2015;2(261):221-227.
19. Marks JH, Montenegro GA, Salem JF. Transanal TATA/TME: a case-matched study of taTME versus laparoscopic TME surgery for rectal cancer. *Techniques in coloproctology*. 2016;7 (20):467-473.
20. Rasulov AO, Mamedli ZZ, Gordeyev SS. Short-term outcomes after transanal and laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer. *Techniques in coloproctology*. 2016;4 (20):227-234.
21. Chouillard E, Regnier A, Vitte R-L. Transanal NOTES total mesorectal excision (TME) in patients with rectal cancer: Is anatomy better preserved? *Techniques in coloproctology*. 2016; 8(20):537-544.
22. Chang T-C, Kiu K-T. Transanal Total Mesorectal Excision in Lower Rectal Cancer: Comparison of Short-Term Outcomes with Conventional Laparoscopic Total Mesorectal Excision. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*. 2018;4(28): 365-369.
23. Mege D, Hain E, Lakkis Z. Is trans-anal total mesorectal excision really safe and better than laparoscopic total mesorectal excision with a perineal approach first in patients with low rectal cancer? A learning curve with case-matched study in 68 patients. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2018;6 (20):0143-0151.
24. Persiani R, Biondi A, Pennestri F. Transanal Total Mesorectal Excision vs Laparoscopic Total Mesorectal Excision in the Treatment of Low and Middle Rectal Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2018;7 (61):809-816.
25. Veltcamp Helbach M, Koedam TWA., Knol JJ. Quality of life after rectal cancer surgery: differences between laparoscopic and transanal total mesorectal excision. *Surgical endoscopy*. 2018;33(1):79-87.
26. Wu Y, Sun X, Qi J. Comparative study of short- and long-term outcomes of laparoscopic-assisted versus open rectal cancer resection during and after the learning curve period. *Medicine*. 2017;96(96): e6909.
27. Baik SH, Gincherman M, Mutch MG. Laparoscopic vs open resection for patients with rectal cancer: comparison of perioperative outcomes and long-term survival. *Diseases of the colon and rectum*. 2011; 1(54): 6-14.
28. Kang S-B, Jeong S-Y, Park JW. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2010;7 (11): 637-645.
29. Pas MH van der, Haglind E, Cuesta M. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2013;3 (14):210-218.
30. Stevenson ARL, Solomon MJ, Lumley JW. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;13 (314):1356-1363.
31. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;13(314):1346-1355.
32. Gouvas N, Tsiaoussis J, Pechlivanides G. Laparoscopic or open surgery for the cancer of the middle and lower rectum short-term outcomes of a comparative non-randomised study. *International journal of colorectal disease*. 2009;7(24):761-769.
33. Kim JH, Ahn BK, Park SJ. Long-term Outcomes of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer: A Singlecenter Retrospective Analysis. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2015;5 (65):273.
34. Cho MS, Kim CW, Baek SJ. Minimally invasive versus open total mesorectal excision for rectal cancer: Long-term results from a

- case-matched study of 633 patients. *Surgery*. 2015; 6(157): 1121-1129.
35. McKay GD, Morgan MJ, Wong S-KC. Improved short-term outcomes of laparoscopic versus open resection for colon and rectal cancer in an area health service: a multicenter study. *Diseases of the colon and rectum*. 2012;1 (55): 42-50.
 36. Breukink SO, Pierie JPEN, Grond AJK. Laparoscopic versus open total mesorectal excision: a case-control study. *International journal of colorectal disease*. 2005; 5(20):428-433.
 37. Khaikin M, Bashankaev B, Person B. Laparoscopic versus open proctectomy for rectal cancer: patients' outcome and oncologic adequacy. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2009;2 (19):118-122.
 38. Laurent C, Leblanc F, Wutrich P. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Annals of surgery*. 2009; 1(250):54-61.
 39. Law WL, Lee YM, Choi HK. Laparoscopic and open anterior resection for upper and mid rectal cancer: an evaluation of outcomes. *Diseases of the colon and rectum*. 2006;8(49):1108-1115.
 40. Lelong B, Bege T, Esterni B. Short-term outcome after laparoscopic or open restorative mesorectal excision for rectal cancer: a comparative cohort study. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;2 (50):176-183.
 41. Leung KL, Kwok SPY., Lau WY. Laparoscopic-assisted abdominoperineal resection for low rectal adenocarcinoma. *Surgical endoscopy*. 2000;1 (14):67-70.
 42. Liang X, Hou S, Liu H. Effectiveness and safety of laparoscopic resection versus open surgery in patients with rectal cancer: a randomized, controlled trial from China. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*. 2011;5 (21):381-385.
 43. Lujan J, Valero G, Hernandez Q. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *The British journal of surgery*. 2009;9 (96):982-989.
 44. Lujan J, Valero G, Biondo S. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surgical endoscopy*. 2013;1 (27):295-302.
 45. Morino M, Allaix M, Giraudo G. Laparoscopic versus open surgery for extraperitoneal rectal cancer: a prospective comparative study. *Surgical endoscopy*. 2005;11 (19):1460-1467.
 46. Strohlein MA, Grutzner K-U, Jauch K-W. Comparison of laparoscopic vs. open access surgery in patients with rectal cancer: a prospective analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2008;4 (51):385-391.
 47. Veenhof AAFA, Engel AF, Craanen ME. Laparoscopic versus open total mesorectal excision: a comparative study on short-term outcomes. A single-institution experience regarding anterior resections and abdominoperineal resections. *Digestive surgery*. 2007;5 (24):367-374.
 48. Braga M, Frasson M, Vignali A. Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;4(50):464-471.
 49. Ng SSM, Leung KL, Lee JFY. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Annals of surgical oncology*. 2008; 9 (15):2418-2425.
 50. Ng SSM, Lee JFY, Yiu RYC. Laparoscopic-assisted versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for mid and low rectal cancer: a prospective, randomized trial. *Surgical endoscopy*. 2014;1 (28):297-306.
 51. Garcia-Granero E, Faiz O, Munoz E. Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cancer: a useful tool for improving quality control in a multidisciplinary team. *Cancer*. 2009;15 (115):3400-3411.
 52. Quirke P, Steele R, Monson J. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2009; 9666 (373):821-828.
 53. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ. Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open Resection of Stage II to III Rectal Cancer: Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*. 2019;269(4):589-595.
 54. Motson R, Whiteford M, Hompes R. Current status of transanal total mesorectal excision (TaTME) following the Second International Consensus Conference. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2016;1 (18):13-18.
 55. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;2 (221):415-423.
 56. Veltcamp Helbach M, Koedam TWA, Knol JJ. Residual mesorectum on postoperative magnetic resonance imaging following transanal total mesorectal excision (TaTME) and laparoscopic total mesorectal excision (LapTME) in rectal cancer. *Surgical endoscopy*. 2019;33(1):94-102.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-37-85>

OPEN, LAPAROSCOPIC AND TRANSANAL TOTAL MESORECTAL EXCISION: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND NETWORK META ANALYSIS

Khilkov Yu.S., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G., Shelygin Yu.A.

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

AIM: to compare the effectiveness of different methods of total mesorectumectomy (TME).

MATERIALS AND METHODS: the systematic review performed in accordance with PRISMA practice and recommendations.

RESULTS: Forty-one papers were included in the analysis. Fourteen studies were for transanal total mesorectumectomy (TA TME) (n=480) compared with laparoscopic (LA TME), 26 – for LA TME vs open (n=6820), 1 – for open vs TA TME. There was no significant difference between open TME, LA TME and TA TME in grade 3 quality of mesorectumectomy by Quirke. The positive circular resection margin (CRM) is less often in TA TME group, then LA TME (OR=2.58, CI 1.34-4.97, p=0.005). There was significantly lower positive CRM rate in LA TME then open TME (OR=0.73, CI 0.63-0.85, p<0.0001). There were no significant differences in postoperative complications rates between LA TME and TA TME (p=0.72). Network meta-analysis showed less postoperative complications followed LA TME than open TME (OR=0.75, CI 0.65-0.84).

CONCLUSION: TA TME is comparable with laparoscopic and open TME in short term results. Rates of positive CRM, the quality of Grade 1 mesorectal excision, the conversion rate, the postoperative urinary dysfunction, may have better results in TA TME.

[Key words: rectal cancer, surgery, mesorectum, total mesorectal excision, TME, laparoscopy, transanal, TATME]

For citation: Khilkov Yu.S., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G., Shelygin Yu.A. Open, laparoscopic and transanal total mesorectal excision: a systematic literature review and network meta analysis. *Koloproktologia*. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 37-85.

Address for correspondence: Khilkov Yu.S., State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, 123423, Moscow, str. Salyama Adilya, 2; e-mail: yurii.hilkov@mail.ru

INTRODUCTION

Total mesorectumectomy (TME) is currently the accepted standard for rectal cancer surgery. The use of TME technique can reduce the local recurrence rate from 17% to 6% and increase 5-year and 10-year survival by 50% [1]. The use of laparoscopic technique for TME in rectal resection showed comparable results of pathomorphological quality of removed specimen, the recurrence rate, 3-year and 5-year survival compared with open surgery in randomized multicenter studies [2,3,4]. Such factors as: locally advanced nature of the tumor, narrow pelvis, obesity create difficulties in performing open and laparoscopic rectal resection with TME. For laparoscopic resections, obesity and locally advanced nature of the tumor may be relative contraindications. However, a number of authors perform laparoscopic resections in locally advanced rectal cancer [5,6] and/or obesity with body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² [7]. Another feature of open and laparoscopic procedures is poor visualization of the distal rectal resection boundaries.

In 2010, a method of transanal TME (the technique of rectal mobilization «from the bottom to the top») was proposed, which provides a more precise technique of

mesorectumectomy in the distal rectum, especially in the anterior rectal wall.

In the studies [8,9] transanal TME demonstrated comparable results on the quality of the removed rectal specimen vs. laparoscopic and open resections [10-12]. The studies showed that TME is technically more convenient when using transanal technique in comparison with open or laparoscopic ones. According to a comparative study by Velthuis S. et al. (2014), the quality of the removed specimen of Grade 3 in the TA TME group was observed in 24 patients versus 18 in the laparoscopic TME group (p<0.05) [13].

AIM

The purpose of this meta-analysis is to compare the short term results of all TME techniques.

MATERIALS AND METHODS

Systematic review and meta-analysis were performed in accordance with the practice and recommenda-

tions of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) [14]. Literature search was carried out using the electronic database of medical literature Medline for the entire period till November 9, 2018. The search terms used were: «rectal cancer», «surgery», «mesorectum», «total mesorectal excision», «TME», «laparoscopy», «transanal», «TATME». Animal studies were excluded from the study. In addition, a literature search was conducted on the bibliographic data of selected studies in order to identify unrecognized articles in the initial search. The systematic review and meta-analysis included full-text articles in English comparing the performance of total mesorectumectomy by transanal, laparoscopic or open techniques.

Statistical analyses

Statistical analysis in direct comparison of the techniques was performed using the Review Manager 5.3 program. Network meta-analysis was performed using WinBugs version 1.6.1 (NetMetaXL: Dichotomous data An Excel Tool for WinBugs). When choosing a fixed or random comparison model, the value of the DIC (deviance information criterion) parameter in WinBugs version 1.6.1 [15] was estimated. The total value of the dichotomous data is described as the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI). OR was calculated using the Peto method if one of the values of the two-field table was 0. Statistical heterogeneity among studies was assessed using χ^2 test. Statistically

significant heterogeneity was considered as $I^2 > 50\%$ and $p < 0.1$.

Search results

After compiling the query in PubMed, 9,722 publications were found in the Medline database. After screening, 221 full-text studies remained. At the next stage, literature reviews and clinical cases were excluded. Additionally, there was the search among the articles selected for analysis in the literature for those which allowed to identify 10 studies. As a result, the analysis includes 42 articles comparing the methods of total mesorectumectomy among themselves, of which 14 studies compare transanal TME with laparoscopic one, 26 studies compare laparoscopic TME with open one and 1 study compares the open TME technique with transanal one. One study by Perdawood, S.K. et al. [12] was excluded from the analysis, as there were duplication of data [9].

Data acquisition

The data of interest included in the analysis were: author, year of publication, study design, number of patients in the groups (transanal TME, laparoscopic TME and open TME), gender, age, BMI, history of surgical procedures, tumor size, neoadjuvant ChRT history, surgery duration, conversion rate, blood loss, intra- and postoperative complications rate and structure, TME quality, lateral and distal resection margins.

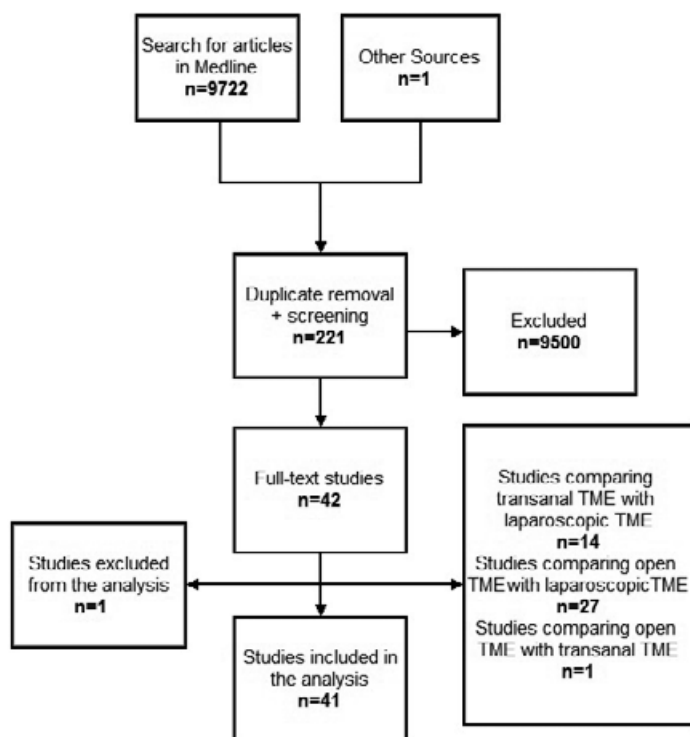


Diagram 1. Search for literature sources

Table 1. Characteristics of studies comparing laparoscopic total mesorectumectomy with transanal one

Author	Year	Period	Country	Type	Quality scale	N		Sex M/F	
						LA TME	TA TME	LA TME	TA TME
Velthuis et al. [13]	2014	2012-2013	The Netherlands	prosp	8	25	25	18/7	18/7
Denost et al. [16]	2014	2008-2012	France	rand	7	50	50	32/18	37/13
Perdawood et al. [9]	2015	2013-2015	Denmark	prosp	7	25	25	19/6	19/6
De' Angelis et al. [17]	2015	2011-2014	Germany	prosp	7	32	32	21/11	21/11
Fernandez-Hevia et al. [18]	2015	2011-2013	Spain	prosp	7	37	37	22/15	24/13
Chen et al. [11]	2015	2013-2015	China	prosp	7	100	50	76/24	38/12
Lelong et al. [8]	2016	2008-2013	France	prosp	7	38	34	22/16	23/11
Marks et al. [19]	2016	2012-2014	The USA	prosp	8	17	17	n/d	n/d
Rasulov et al. [20]	2016	2013-2015	Russia	prosp	8	23	22	14/9	11/11
Chouillard et al. [21]	2016	2011-2014	Italy	prosp	8	15	18	7/8	6/12
Chang et al. [22]	2017	2014-2017	China	prosp	7	23	23	13/10	13/10
Mege et al. [23]	2018	2014-2017	France	prosp	8	34	34	23/11	23/11
Persiani et al. [24]	2018	2007-2017	Italy	prosp	8	46	46	31/15	30/16
Veltcamp Helbach et al. [25]	2018	2009-2015	The Netherlands	prosp	7	32	32	20/12	22/10

Table 2. Characteristics of studies comparing transanal total mesorectumectomy with open one

Author	Year	Period	Country	Type	Quality scale	N		Sex M/F	
						TA TME	Open TME	TA TME	Open TME
Kazieva et al. [10]	2016	2013-2016	Russia	prosp	8	35	35	22/13	21/14

Inclusion and exclusion criteria

Criteria for inclusion in the analysis: rectal surgeries for cancer with total mesorectumectomy performed by one of the three described techniques, comparison of the quality of mesorectumectomy, circular and distal resection margins, comparison of the rate and structure of complications.

Exclusion criteria: data duplication.

Quality of research

All the studies were analyzed by the quality assessment system of comparative studies of Newcastle – Ottawa Score (NOS) (see tables 1, 2, 3). The quality

rating was determined for each study. High-quality research is considered the one done in the presence of 7 of 9 stars level.

RESULTS

According to age, body mass index, neoadjuvant chemoradiotherapy, the presented studies had no statistically significant differences. Given that the prevalence of the tumor determines the immediate and long-term results of treatment, and may also be the cause of rejection of laparoscopic surgery, a compari-

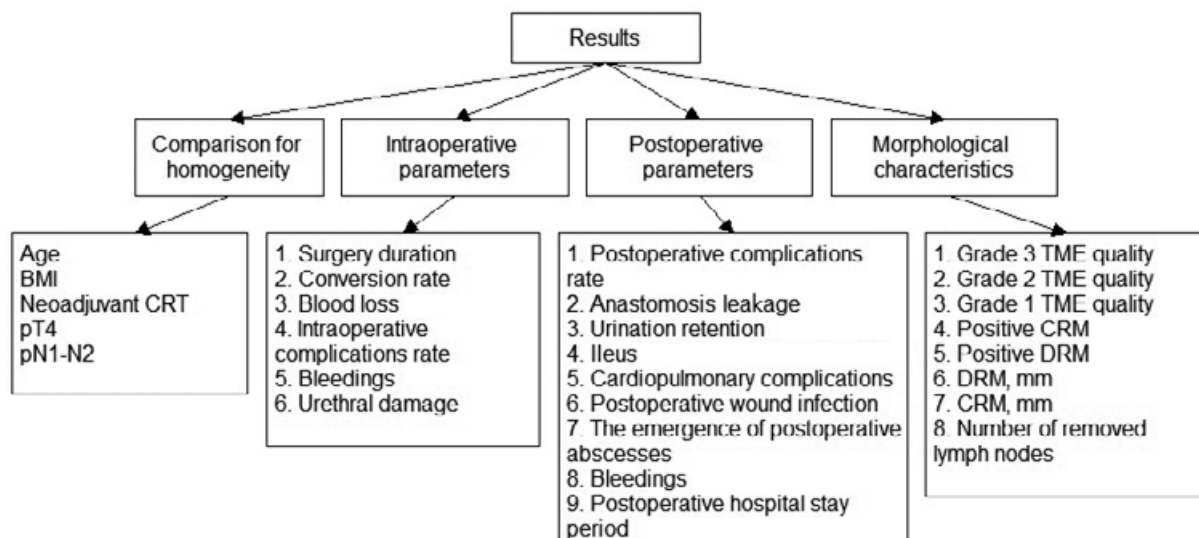


Diagram 2. The results description structure

Table 3. Characteristics of studies comparing laparoscopic total mesorectumectomy with open one

Author	Year	Period	Country	Type	Quality scale	N		Sex M/F	
						LA TME	Open TME	LA TME	Open TME
Wu et al. [26]	2016	2010-2015	China	retro	8	169	89	105/64	54/35
Baik et al. [27]	2011	2002-2005	The USA	prosp	9	54	108	37/17	62/46
Kang et al. (CoreanTrial) [28]	2010	2006-2009	Korea	rand	9	170	170	110/60-	110/60
Pas et al. (ColorII) [29]	2013	2004-2010	The Netherlands	rand	9	699	345	448/251	211/134
Stevenson et al. (ALaCaRT) [30]	2015	2010-2014	Australia	rand	9	238	235	160/78	151/84
Fleshman et al. (ACOSOGZ6051) [31]	2015	2008-2013	The USA	rand	9	242	239	156/86	158/81
Gouvas et al. [32]	2009	2004-2007	Greece	prosp	8	45	43	26/19	23/20
Kim et al. [33]	2015	2002-2011	Korea	retro	7	131	176	77/54	89/87
Cho et al. [34]	2015	2003-2008	Korea	retro	9	211	422	133/78	273/149
Kellokumpu et al. [6]	2012	1999-2006	Finland	prosp	9	100	91	65/35	65/26
McKay et al. [35]	2012	2001-2008	Australia	retro	8	157	388	n/d	n/d
Breukink et al. [36]	2005	1996-2003	The Netherlands	prosp	8	41	41	25/16	23/18
Khaikin et al. [37]	2008	2004-2006	The USA	retro	9	32	50	13/19	30/20
Laurent et al. [38]	2007	1994-2006	France	retro	9	238	233	140/98	156/77
Law et al. [39]	2006	2000-2004	China	prosp	8	98	167	68/30	112/55
Lelong et al. [40]	2006	1998-2004	France	prosp	8	104	68	n/d	n/d
Leung et al. [41]	1998	1993-1996	China	prosp	9	25	34	15/10	21/13
Liang et al. [42]	2011	2004-2008	China	rand	9	169	174	104/65	92/82
Lujan et al. [43]	2009	2002-2007	Spain	rand	9	101	103	64/39	62/39
Lujan et al. [44]	2012	no 2010	Spain	prosp	9	1387	3018	903/484	2022/996
Morino et al. [45]	2005	n/d	Italy	prosp	9	98	93	59/39	57/36
Strohlein et al. [46]	2008	1998-2005	Germany	prosp	9	114	275	72/42	163/112
Veenhof et al. [47]	2007	1999-2005	The Netherlands	prosp	9	50	50	28/22	32/18
Braga et al. [48]	2007	n/d	Italy	rand	9	83	85	55/28	64/21
Ng et al. [49]	2008	1994-2005	China	rand	8	51	48	31/20	30/18
Ng et al. [50]	2013	2001-2007	The USA	rand	8	40	40	24/16	22/18

Table 4. Comparison of homogeneity studies

	LA TME vs TA TME	LA TME vs Open TME
Age	OR=2,06, CI 0.39-4.50, p=0,10	OR=0,28, CI 0.95-0.40, p=0,42
BMI	OR=0,28, CI 0.42-0.98, p=0,43	OR=0,10, CI 0.46-0.26, p=0,57
Neoadjuvant chemotherapy	OR=0,81, CI 0.50-1.30, p=0,38	OR=1,09, CI 0.94-1.26, p=0,27
pT4	OR=1,49, CI 0.80-2.77, p=0,21	OR=1,01, CI 0.49-2.07, p=0,98
pN1-N2	OR=0,74, CI 0.53-1.04, p=0,08	OR=1,09, CI 0.82-1.44, p=0,56

son was made on the homogeneity of pT4 and pN1-N2, no statistically significant differences were obtained (Table 4).

Intraoperative parameters

1. The surgery duration when comparing LA TME with TA TME (Fig. 1) did not differ statistically ($p=0.41$), but there was a tendency that it may be less in TA TME ($OR=13.64$, CI 2.94-30.22, $p=0.11$), and when comparing LA TME with open TME (Fig. 2) it was lower in group open TME ($OR=43.26$, CI 29.65-56.86, $p<0.00001$).
2. The conversion rate into open surgery was lower in the TA TME group (Fig. 3) than in the LA TME group ($OR=4.05$, CI 2.11-7.76, $p<0.0001$).
3. Blood loss when comparing LA TME and TA TME (Fig. 4) did not differ statistically ($p=0.36$), but it was significantly less in LA TME (Fig. 5) in comparison with open TME ($OR=116.59$, CI 169.62-63.57, $p<0.0001$).

4. The intraoperative complications rate between LA TME and TA TME (Fig. 6) was comparable ($p=0.22$); when comparing LA TME with open TME (Fig. 7) no differences were also obtained ($p=0.61$).

5. There was no statistical difference in intraoperative bleeding rate when comparing LA TME with TA TME (Fig. 8) ($p=0.35$), as well as when comparing LA TME with open TME (Fig. 9) ($p=0.54$).

6. Comparing LA TME with open TME on the intraoperative urethra damage rate (Fig. 10), no differences were obtained ($p=0.37$).

Postoperative parameters

1. The postoperative complications rate (Fig. 11) did not differ when comparing LA TME with TA TME ($p=0.72$), but it was less in LA TME (Fig. 12) in comparison with open TME ($OR=0.75$, CI 0.68-0.82, $p<0.00001$).

2. When comparing LA TME with TA TME the anasto-

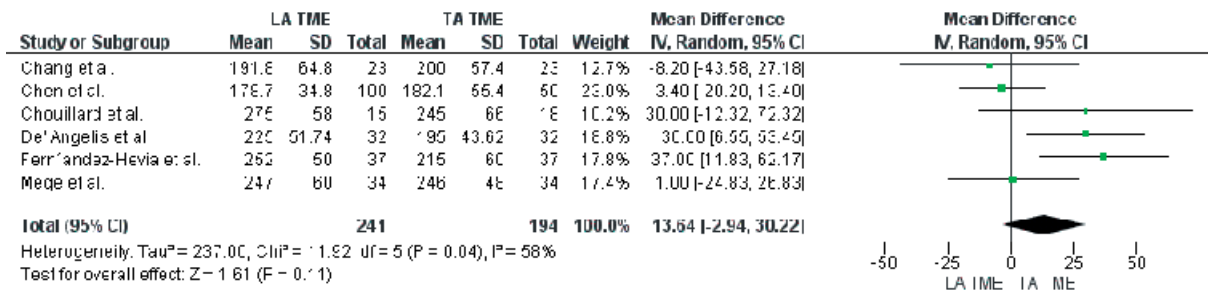


Figure 1. Surgery duration when comparing laparoscopic TME with transanal TME

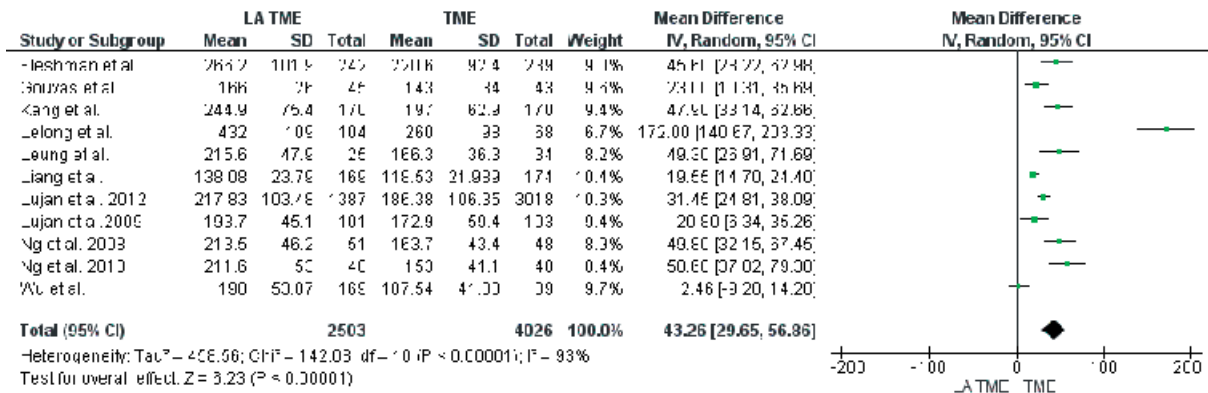


Figure 2. Surgery duration when comparing laparoscopic TME with open TME

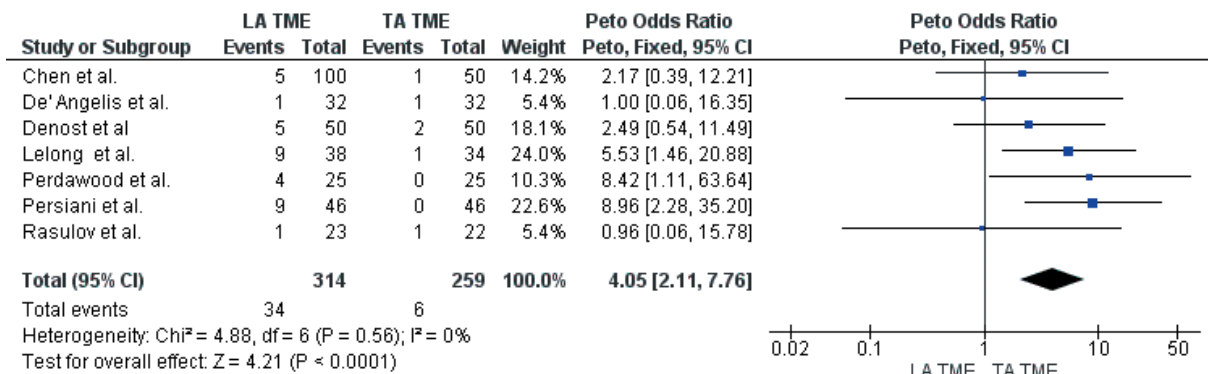


Figure 3. Conversion rate when comparing laparoscopic TME with transanal TME

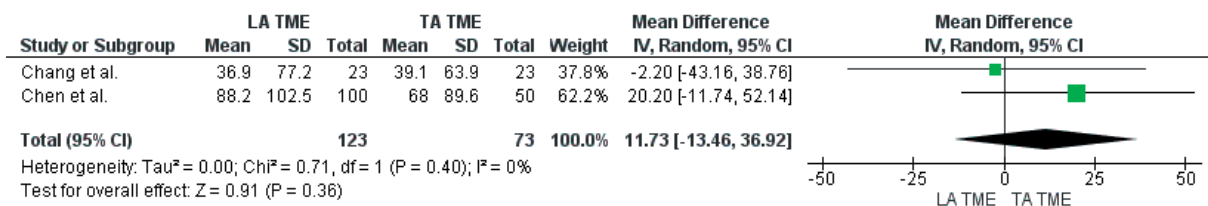


Figure 4. Intraoperative blood loss when comparing laparoscopic TME with transanal TME

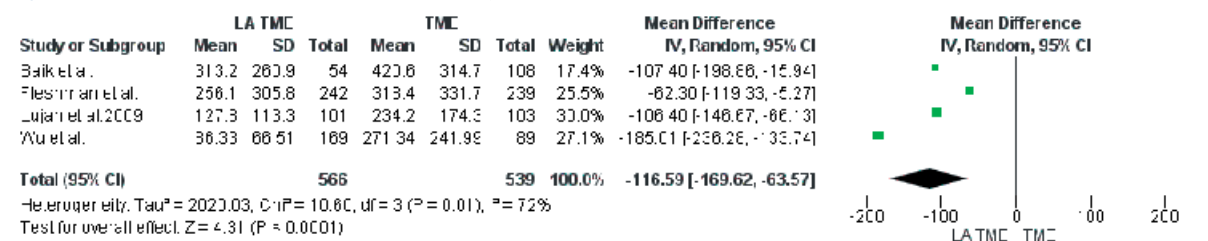


Figure 5. Intraoperative blood loss when comparing laparoscopic TME with open TME

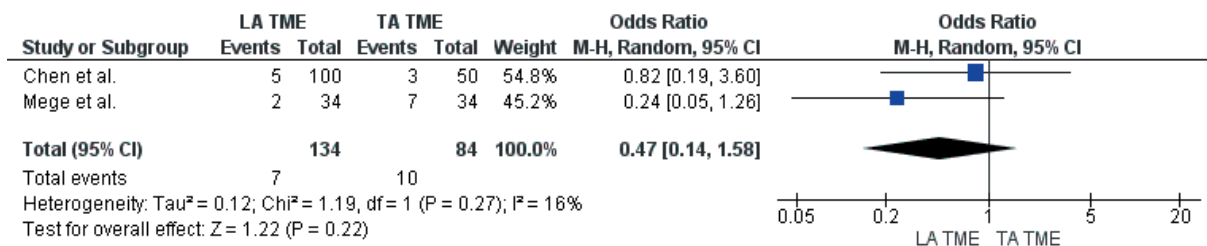


Figure 6. Intraoperative complications rate when comparing laparoscopic TME with transanal TME

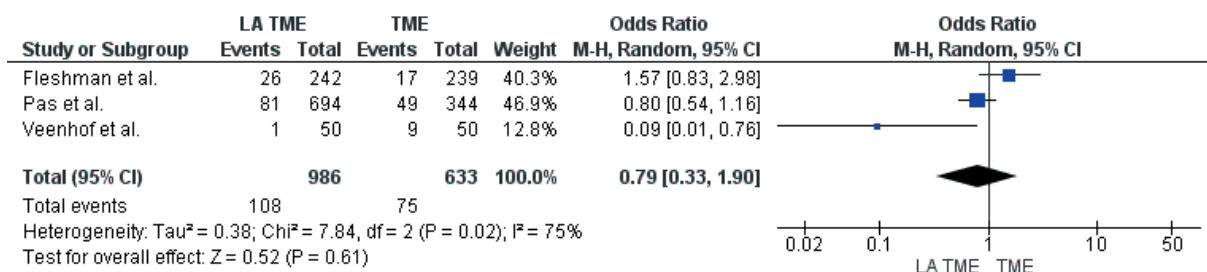


Figure 7. Intraoperative complications rate when comparing laparoscopic TME with open TME

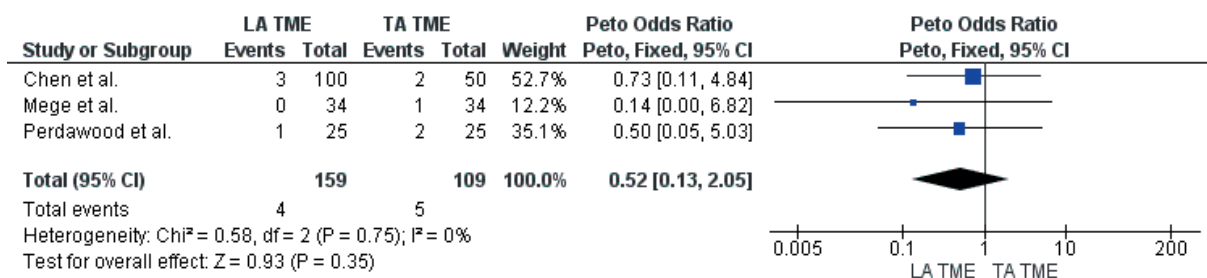


Figure 8. Intraoperative bleeding rate when comparing laparoscopic TME with transanal TME

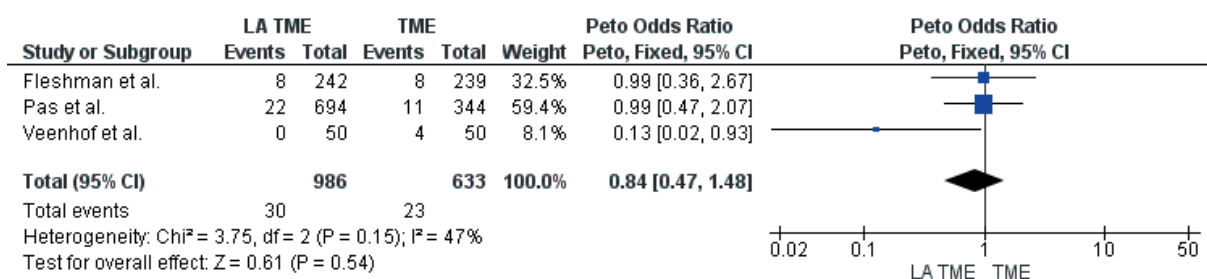


Figure 9. Intraoperative bleeding rate when comparing laparoscopic TME with open TME

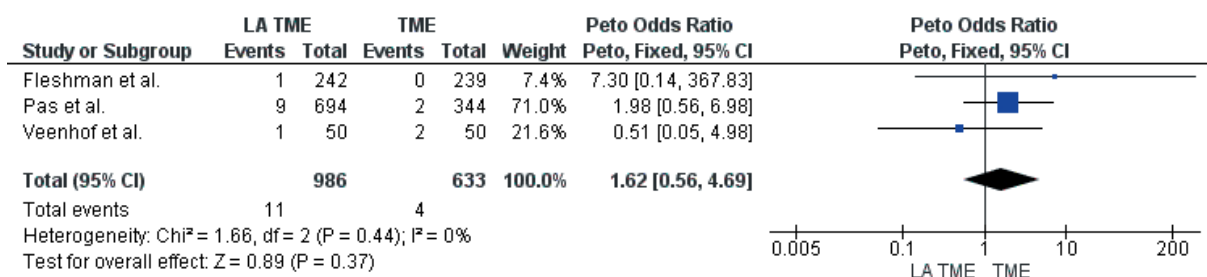


Figure 10. Intraoperative urethral damage rate when comparing laparoscopic TME with open TME

mosis leakage rate (Fig. 13) was close to the statistical difference, but there was a tendency to decrease it in TA TME (OR=2.04, CI 0.97-4.28, p=0.06). When comparing LA TME with open TME (Fig. 14) no statistical difference was obtained (p=0.90).

3. Postoperative urination retention is less common in TA TME (Fig. 15) in comparison with LA TME (OR=2.49, CI 1.12-5.54, p=0.03); when comparing LA TME with open TME (Fig. 16) no differences were obtained (p=0.33).

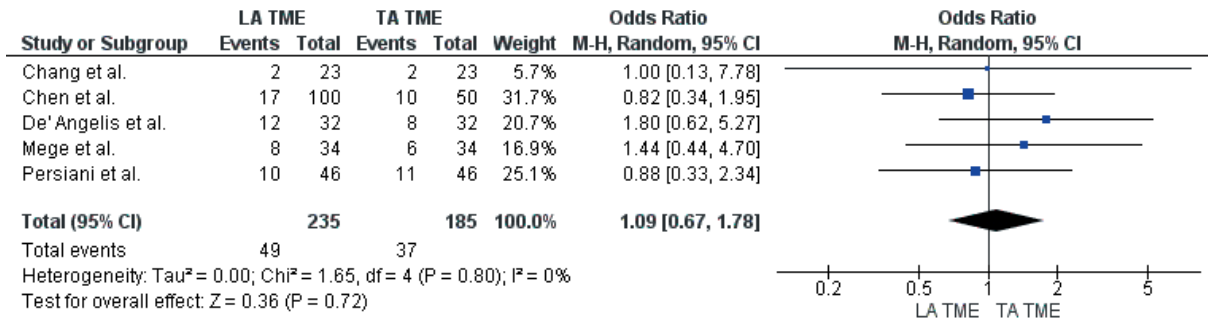


Figure 11. Postoperative complications rate when comparing laparoscopic TME with transanal TME

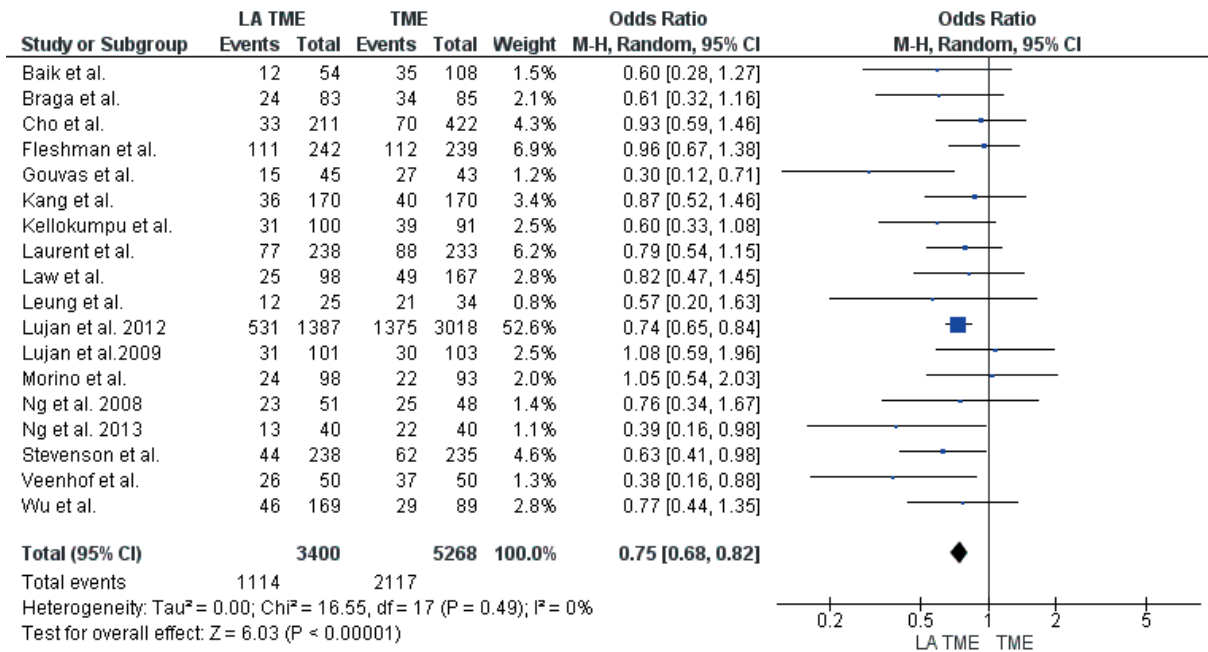


Figure 12. Postoperative complications rate when comparing laparoscopic TME with open TME

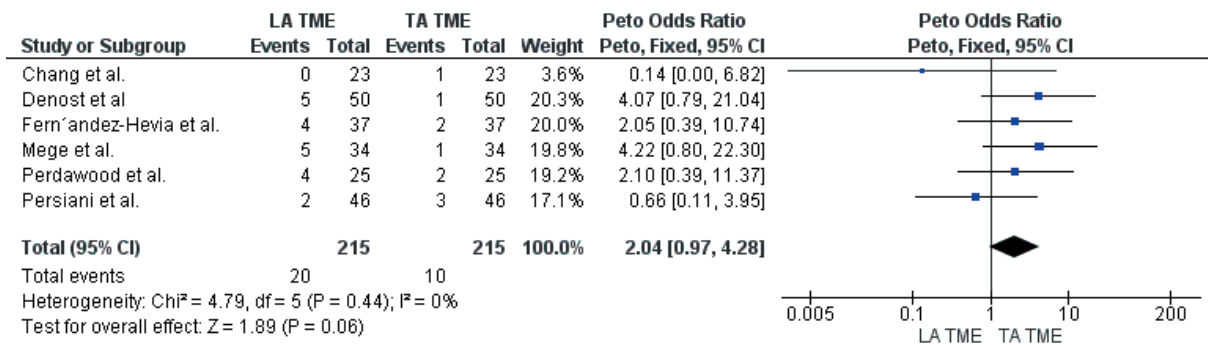


Figure 13. Anastomosis leakage rate when comparing laparoscopic TME with transanal TME

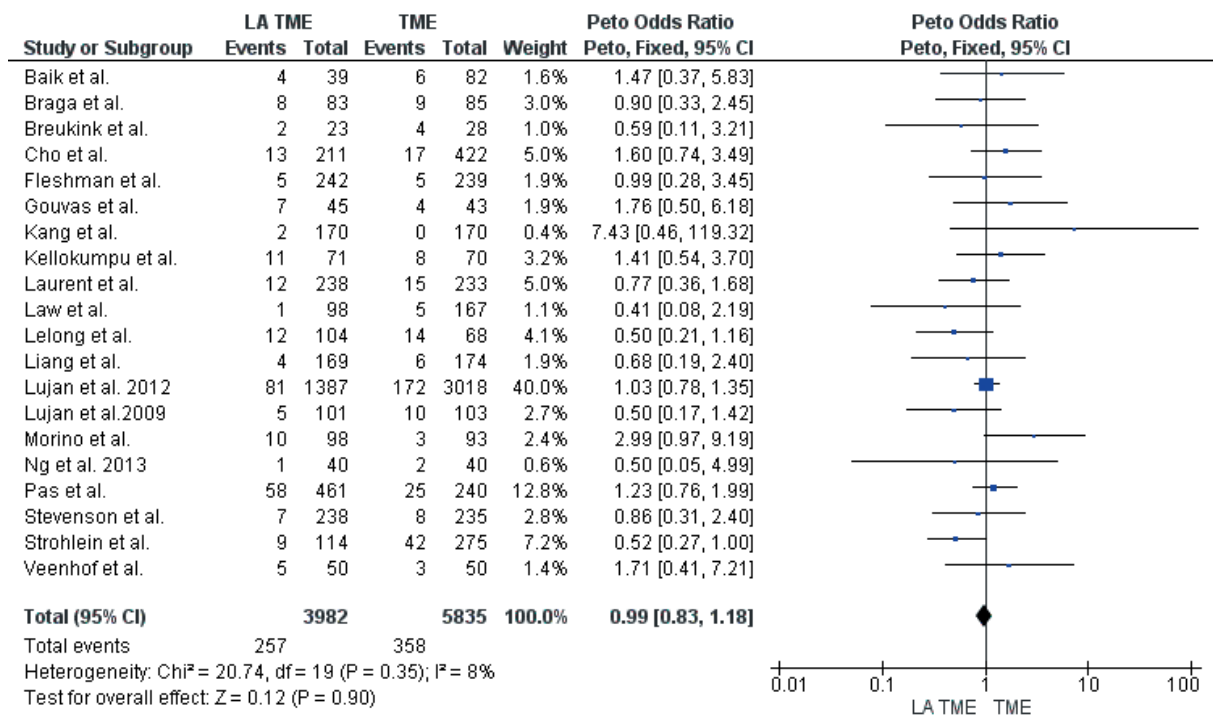


Figure 14. Anastomosis leakage rate when comparing laparoscopic TME with open TME

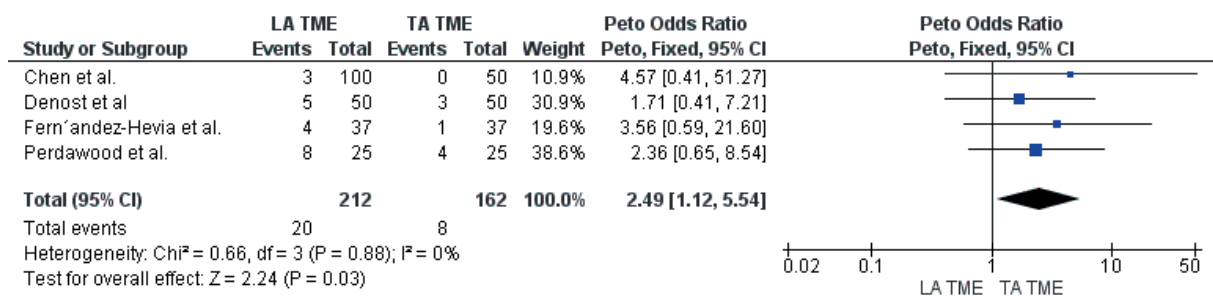


Figure 15. Postoperative urination retention rate when comparing laparoscopic TME with transanal TME

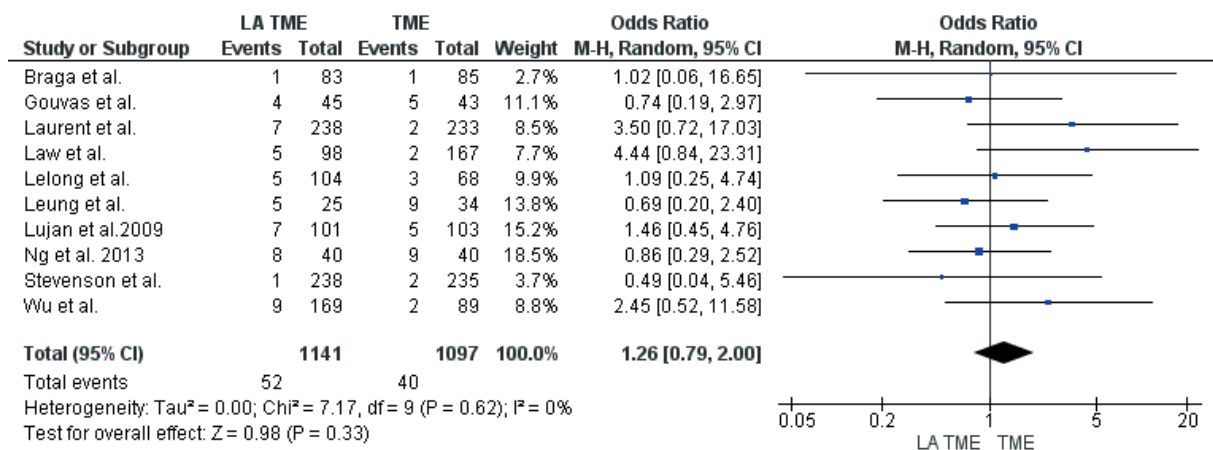


Figure 16. Postoperative urination retention rate when comparing laparoscopic TME with open TME

4. As for the ileus rate of the gastrointestinal tract, no differences were obtained when comparing LA TME with TA TME (Fig. 17) (p=0.39), as well as when comparing LA TME with open TME (Fig. 18) (p=0.83).
 5. Cardiopulmonary complications occurring in the postoperative period were less common in LA TME (Fig. 20) in comparison with open TME (OR=0.62, CI 0.48-0.81, p=0.0004), but no statistical difference was obtained when comparing LA TME (Fig. 19) with TA TME (p=0.56).

6. Postoperative wound infection was less common in LA TME (Fig. 21) in comparison with open TME (OR=0.64, CI 0.54-0.76, p<0.00001); when comparing LA TME and TA TME (Fig. 22) no differences were obtained (p=0.65).
 7. As for the postoperative abscesses rate, no difference was obtained, when both comparing LA TME with TA TME (Fig. 23) (p=0.29) and comparing LA TME with open TME (Fig. 24) (p=0.67).
 8. The postoperative bleeding rate did not reach a

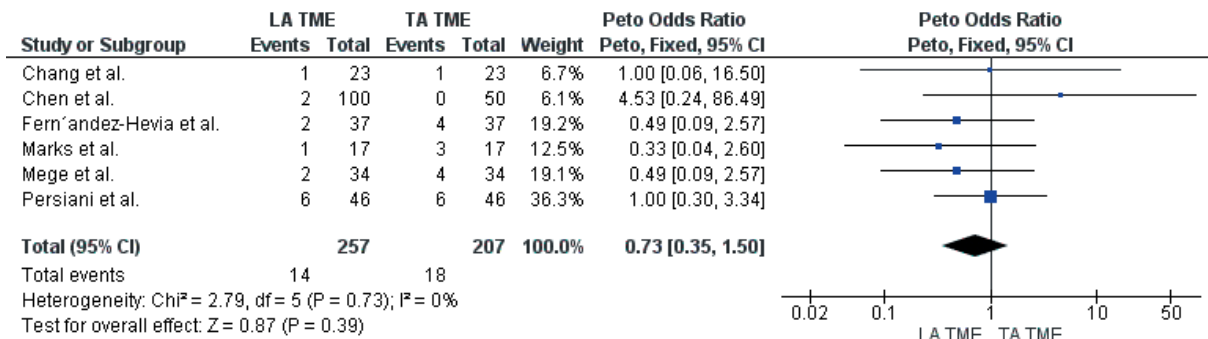


Figure 17. Postoperative ileus rate when comparing laparoscopic TME with transanal TME

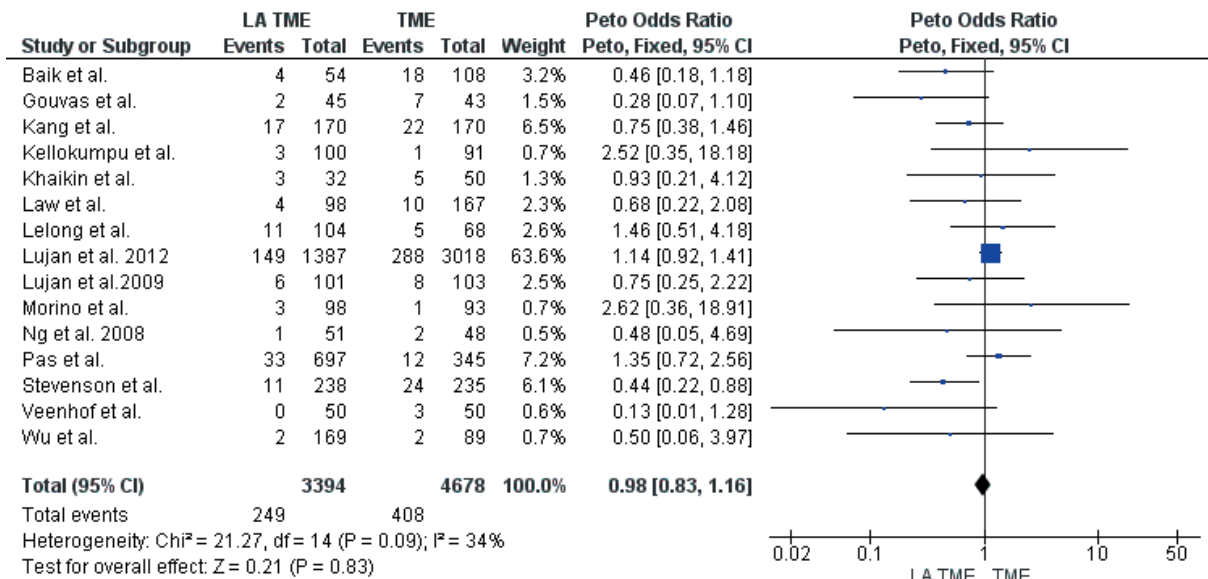


Figure 18. Postoperative ileus rate when comparing laparoscopic TME with open TME

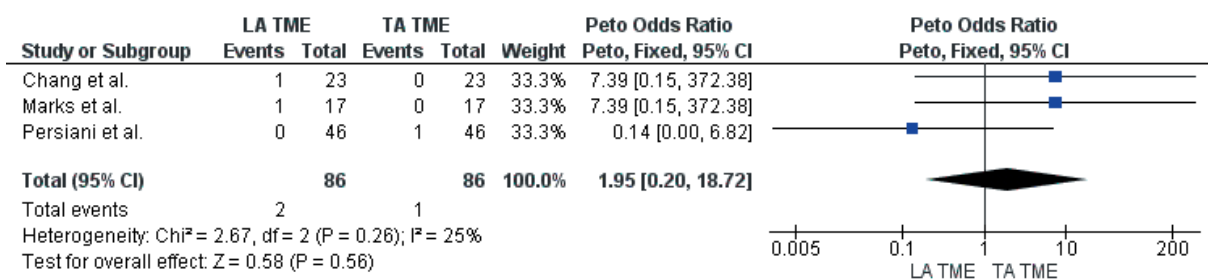


Figure 19. Postoperative cardiopulmonary complications rate when comparing laparoscopic TME with transanal TME

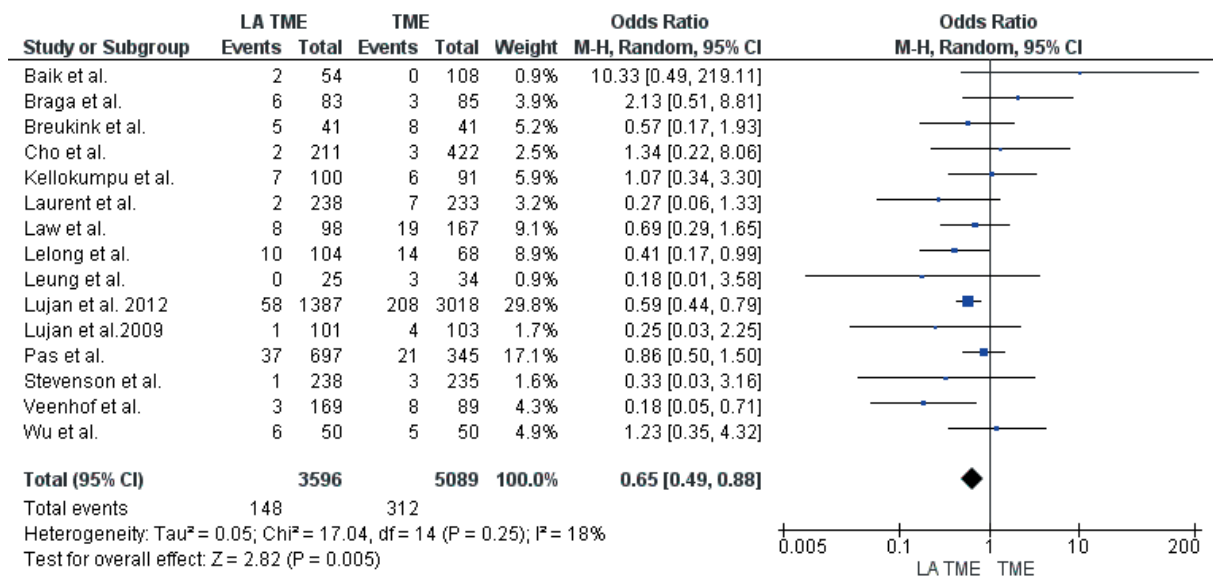


Figure 20. Postoperative cardiopulmonary complications rate when comparing laparoscopic TME with open TME

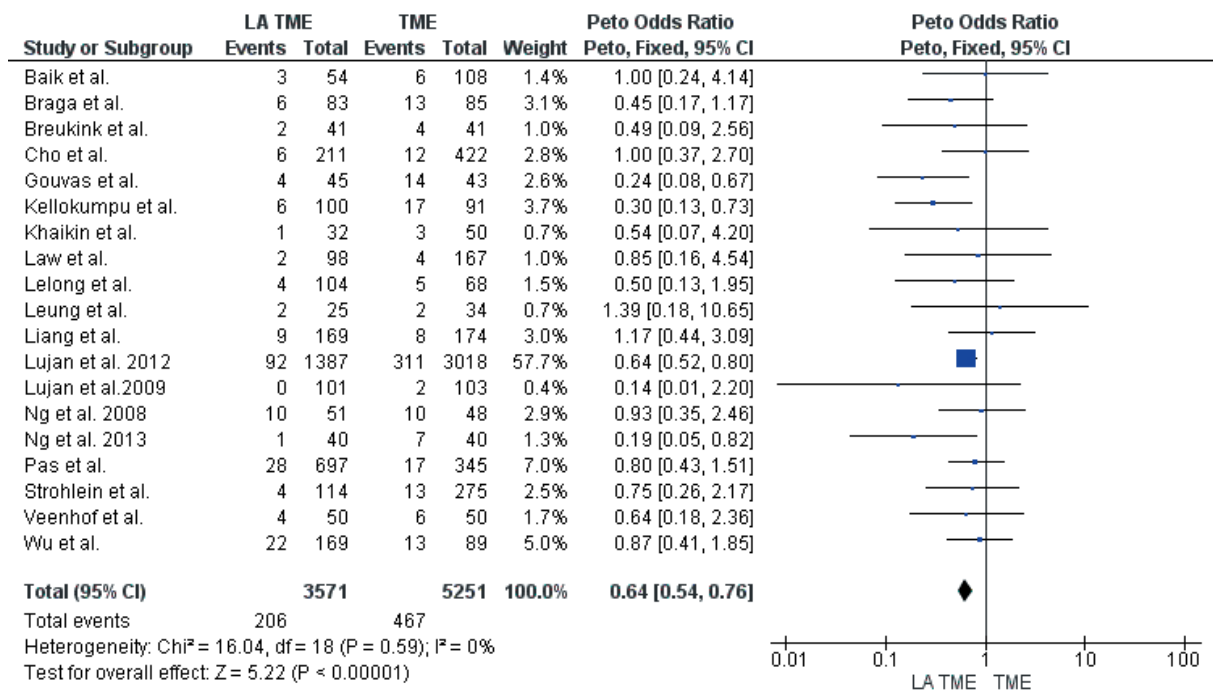


Figure 21. Postoperative wound infection rate when comparing laparoscopic TME with open TME

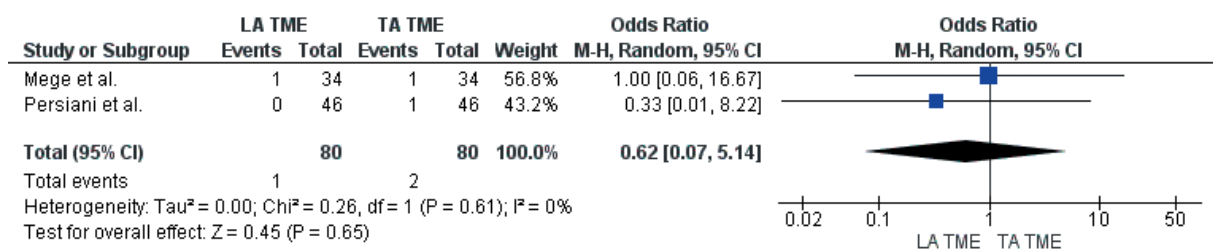


Figure 22. Postoperative wound infection rate when comparing laparoscopic TME with transanal TME

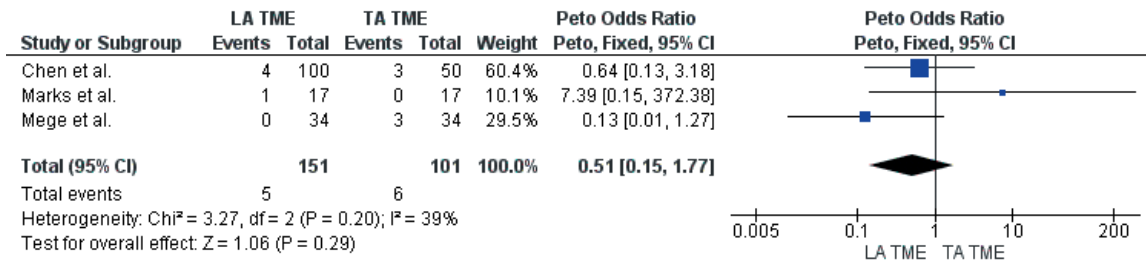


Figure 23. Postoperative abscesses rate when comparing laparoscopic TME with transanal TME

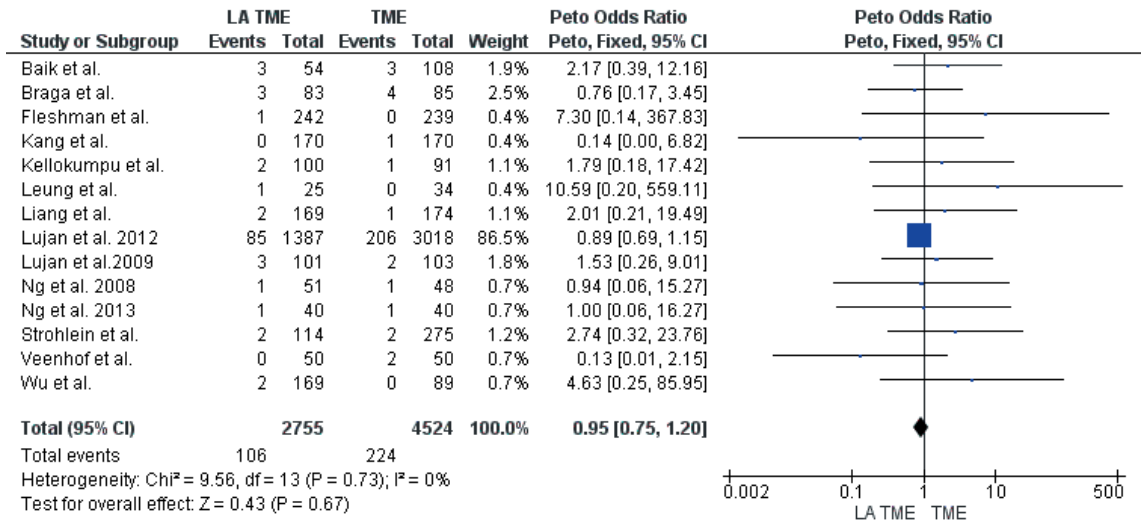


Figure 24. Postoperative abscesses rate when comparing laparoscopic TME with open TME

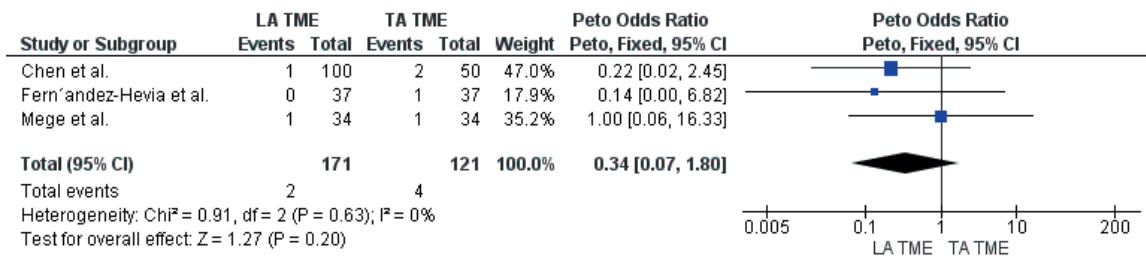


Figure 25. Postoperative bleeding rate when comparing laparoscopic TME with transanal TME

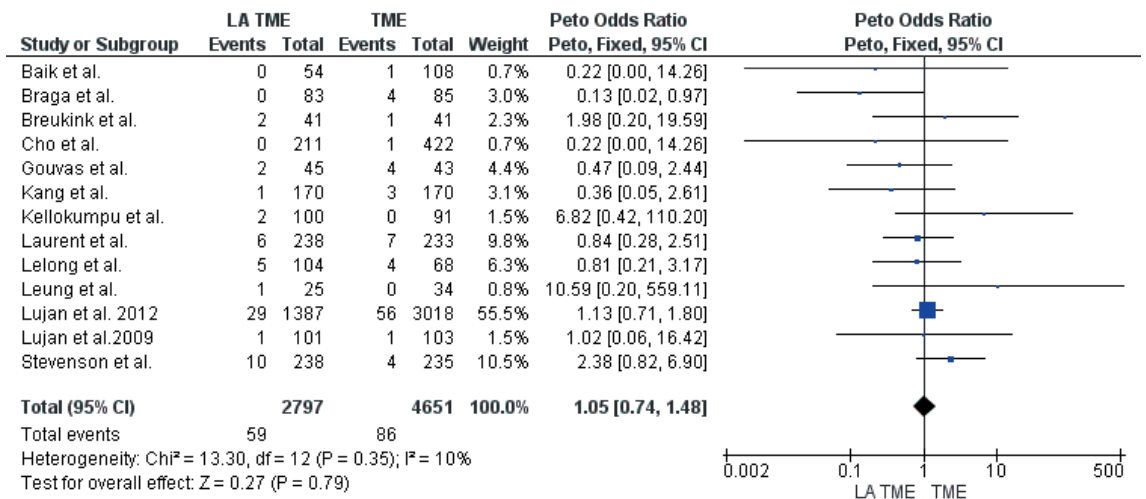


Figure 26. Postoperative bleeding rate when comparing laparoscopic TME with open TME

statistical difference when comparing LA TME with TA TME (Fig. 25) ($p=0.20$) and when comparing LA TME with open TME (Fig. 26) ($p=0.79$).

9. Postoperative hospital stay period was less in LA TME (Fig. 27) than in open TME ($OR=2.35$, $CI\ 3.87-0.83$, $p=0.002$); when comparing LA TME with TA TME (Fig. 28) no differences ($p=0.41$).

Morphological characteristics

1. The mesorectumectomy quality Grade 3 was statistically significantly more common in LA TME (Fig. 29) than in open TME ($OR=1.24$, $CI\ 1.09-1.40$, $p=0.001$); when comparing LA TME with TA TME (Fig. 30) no statistical difference was obtained ($p=0.36$).

2. As for the TME quality Grade 2, no difference was

obtained when comparing LA TME with TA TME (Fig. 31) ($p=0.95$), as well as when comparing LA TME with open TME (Fig. 32) ($p=0.98$).

3. The worst quality of TME Grade 1 when comparing LA TME with TA TME (Fig. 33) did not reach statistical difference. However, a shift towards TA TME can show that the worst quality of mesorectumectomy will be less common in TA TME than in LA TME ($OR=1.58$, $CI\ 0.93-2.70$, $p=0.09$); when comparing LA TME with open TME (Fig. 34) no difference was obtained ($p=0.83$).

4. Positive CRM was less common in TA TME in comparison with LA TME (Fig. 35) ($OR=2.58$, $CI\ 1.34-4.97$, $p=0.005$); when comparing LA TME with open TME (Fig. 36) positive CRM was less common in LA TME ($OR=0.73$, $CI\ 0.63-0.85$, $p<0.0001$).

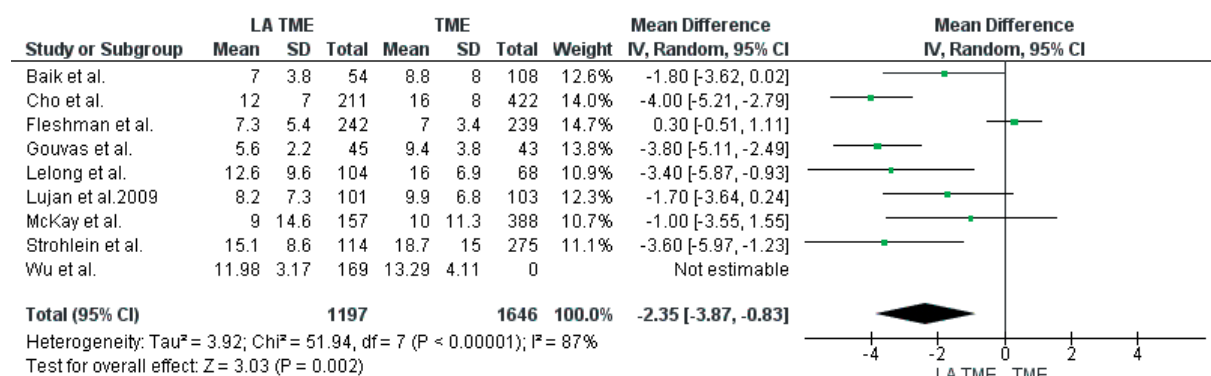


Figure 27. Postoperative hospital stay period when comparing laparoscopic TME with open TME

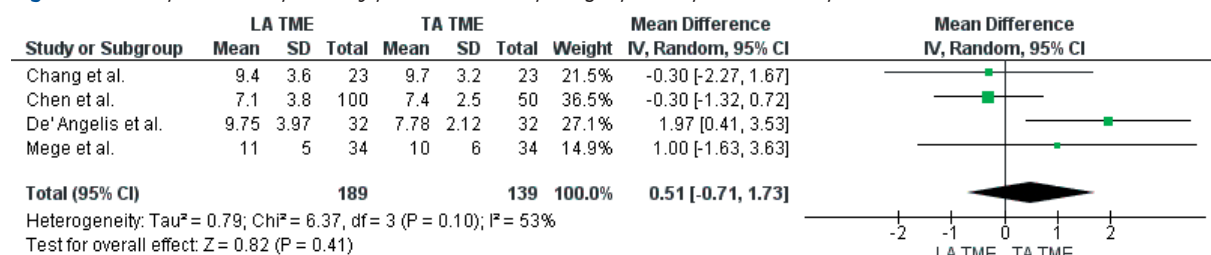


Figure 28. Postoperative hospital stay period when comparing laparoscopic TME with transanal TME

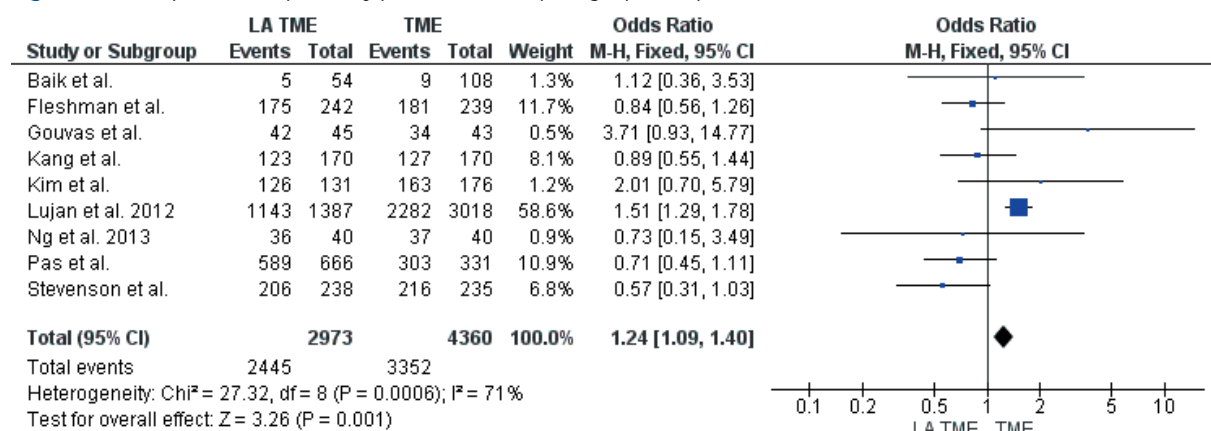


Figure 29. TME quality Grade 3 when comparing laparoscopic TME with open TME

Table 5. Results

	LA TME vs TA TME		LA TME vs Open TME	
	OR, CI	p	OR, CI	p
Intraoperative parameters				
Surgery duration	13,64 (2.94-30.22)	p=0,11	43,26 (29.65-56.86)	p<0,00001
Conversion rate	4,05 (2.11-7.76)	p<0,0001		
Blood loss	11,73 (13.46-36.92)	p=0,36	116,59 (169.62-63.57)	p<0,0001
Intraoperative complications	0,47 (0.14-1.58)	p=0,22	0,79 (0.33-1.90)	p=0,61
Bleeding	0,52 (0.13-2.05)	p=0,35	0,84 (0.47-1.48)	p=0,54
Urethral damage			1,62 (0.56-4.69)	p=0,37
Postoperative parameters				
Postoperative complications	1,09, (0.67-1.78)	p=0,72	0,75 (0.68-0.82)	p<0,00001
Anastomosis leakage	2,04 (0.97-4.28)	p=0,06	0,99(0.83-1.18)	p=0,90
Urination retention	2,49 (1.12-5.54)	p=0,03	1,26 (0.79-2.00)	p=0,33
Ileus	0,73 (0.35-1.50)	p=0,39	0,98 (0.83-1.16)	p=0,83
Cardiopulmonary complications	1,95 (0.20-18.72)	p=0,56	0,62 (0.48-0.81)	p=0,0004
Postoperative wound infection	0,62 (0.07-5.14)	p=0,65	0,64 (0.54-0.76)	p<0,00001
Postoperative abscesses rate	0,51 (0.15-1.77)	p=0,29	0,95 (0.75-1.20)	p=0,67
Bleedings	0,34 (0.07-1.80)	p=0,20	1,05 (0.74-1.48)	p=0,79
Postoperative hospital stay	0,51 (0.71-1.73)	p=0,41	2,35 (3.87-0.83)	p=0,002
Morphological characteristics				
TME quality Grade 3	0,81 (0.52-1.26)	p=0,36	1,24 (1.09-1.40)	p=0,001
TME quality Grade 2	1,01 (0.67-1.54)	p=0,95	1,00 (0.67-1.50)	p=0,98
TME quality Grade 1	1,58 (0.93-2.70)	p=0,09	1,04 (0.70-1.55)	p=0,83
Positive CRM	2,58 (1.34-4.97)	p=0,005	0,73 (0.63-0.85)	p<0,0001
Positive DRM	1,49 (0.42-5.24)	p=0,53	0,71 (0.43-1.19)	p=0,20
DRM, mm	3,05 (8.00-1.90)	p=0,23	0,07 (0.92-0.78)	p=0,87
CRM, mm	0,96 (1.30-0.62)	p<0,00001		
Number of lymphnodes removed	0,41 (1.10-1.92)	p=0,60	0,05 (0.83-0.74)	p=0,91

5. Positive distal resection margin (DRM) did not reach statistical differences when comparing LA TME with TA TME (Fig. 37) (p=0.53); when comparing LA TME with open TME (Fig. 38) no differences were also obtained (p=0.20).
 6. The DRM was not statistically different when comparing LA TME with TA TME (Fig. 39) (p=0.23), and when comparing LA TME with open TME (Fig. 40) no

differences were also obtained (p=0.87).
 7. The circular resection margins was significantly larger in TA TME (Fig. 41) in comparison with LA TME (OR=0.96, CI 1.30-0.62, p<0.00001).
 8. As for the number of removed lymphnodes, no difference was obtained when comparing LA TME with TA TME (Fig. 42) (p=0.60), as well as when comparing LA TME with open TME (Fig. 43) (p=0.91).

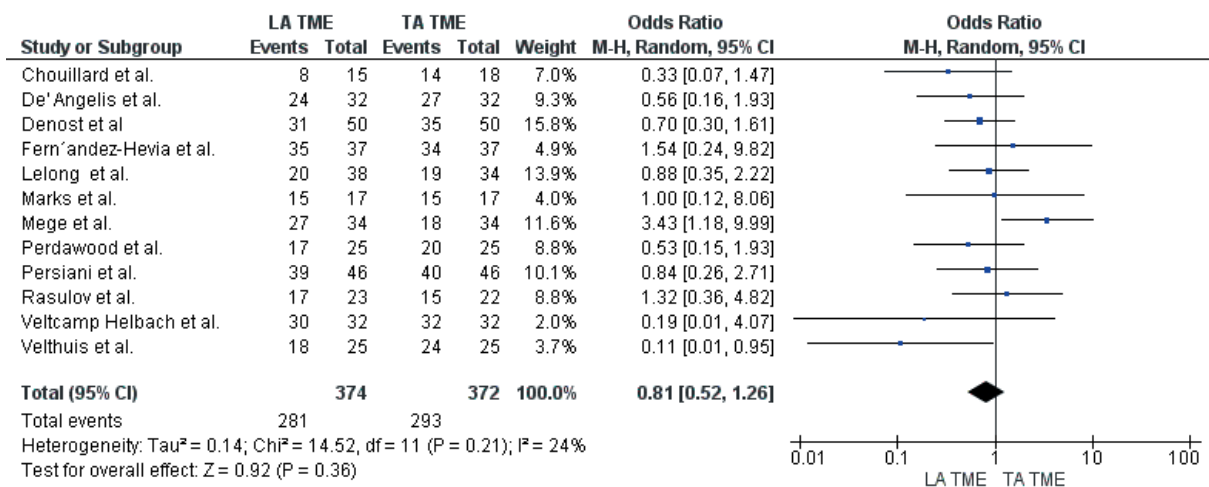


Figure 30. TME quality Grade 3 when comparing laparoscopic TME with transanal TME

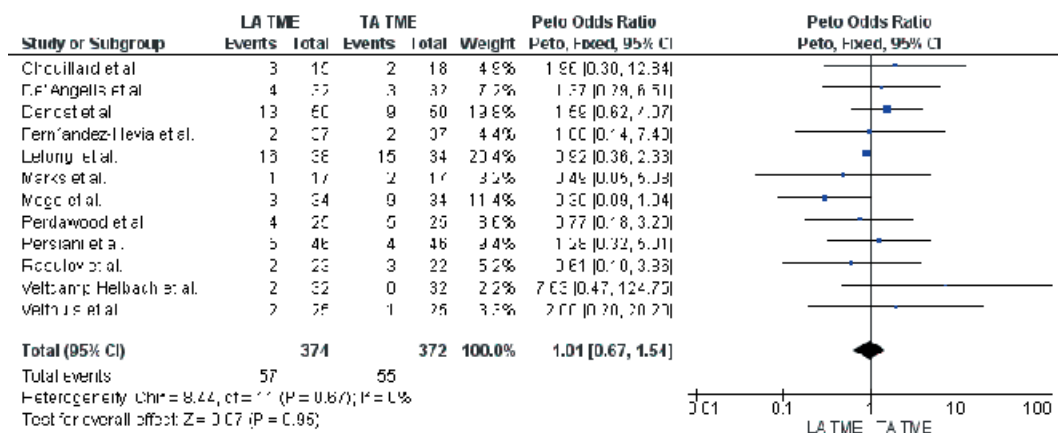


Figure 31. TME quality Grade 2 when comparing laparoscopic TME with transanal TME

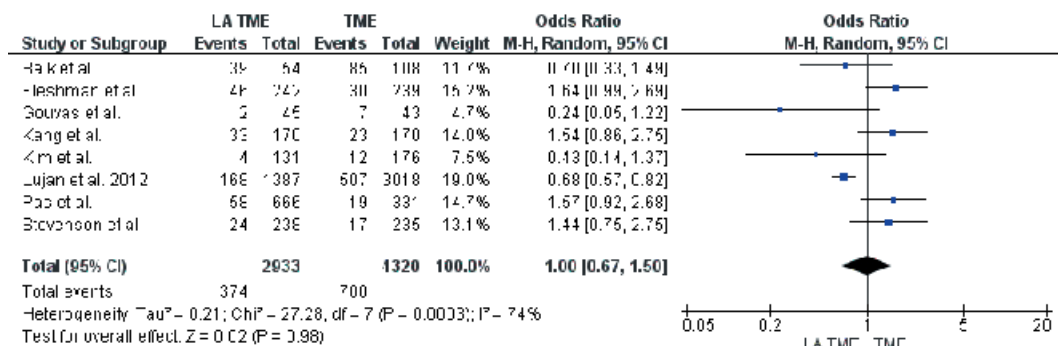


Figure 32. TME quality Grade 2 when comparing laparoscopic TME with open TME

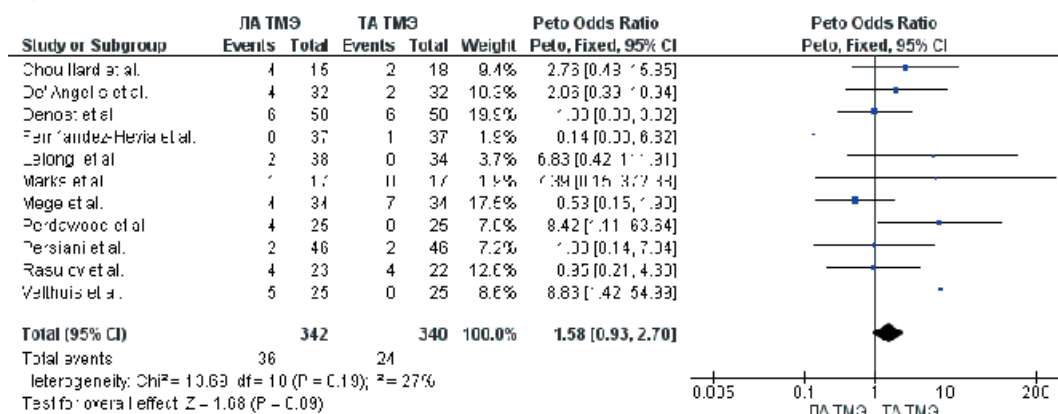


Figure 33. TME quality Grade 1 when comparing laparoscopic TME with transanal TME

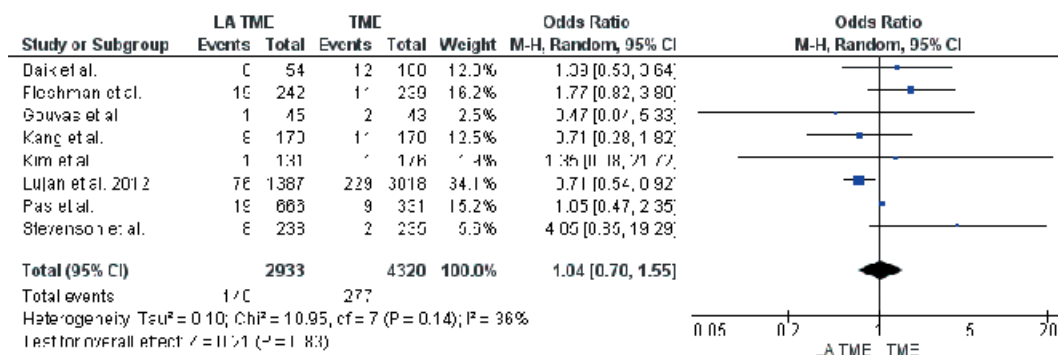


Figure 34. TME quality Grade 1 when comparing laparoscopic TME with open TME

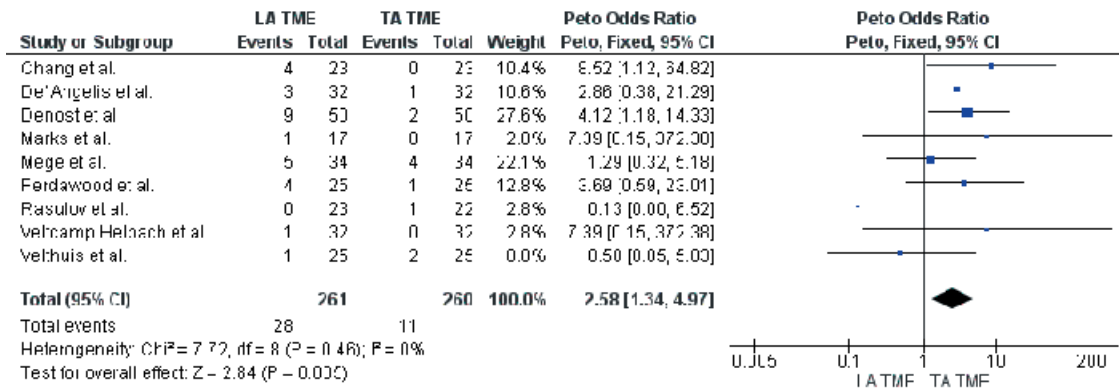


Figure 35. Positive circular resection margins when comparing laparoscopic TME with transanal TME

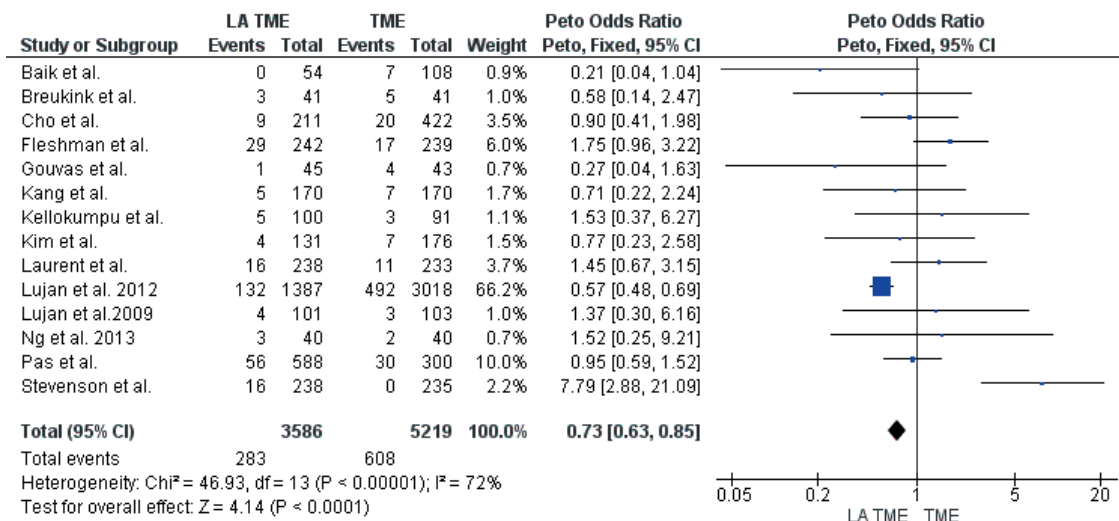


Figure 36. Positive circular resection margins when comparing laparoscopic TME with open TME

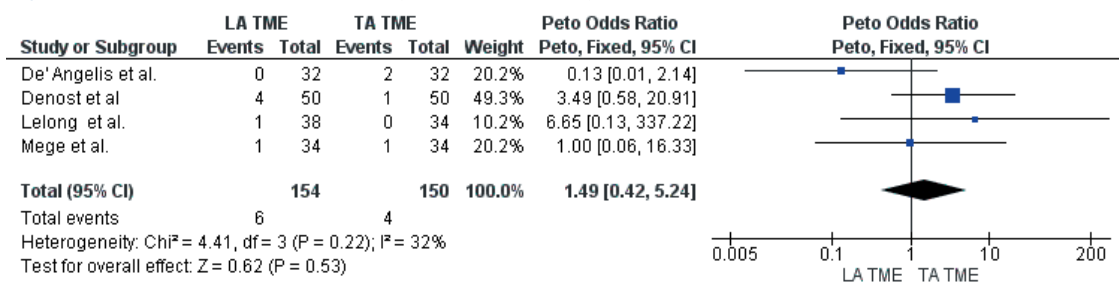


Figure 37. Positive distal resection margins when comparing laparoscopic TME with transanal TME

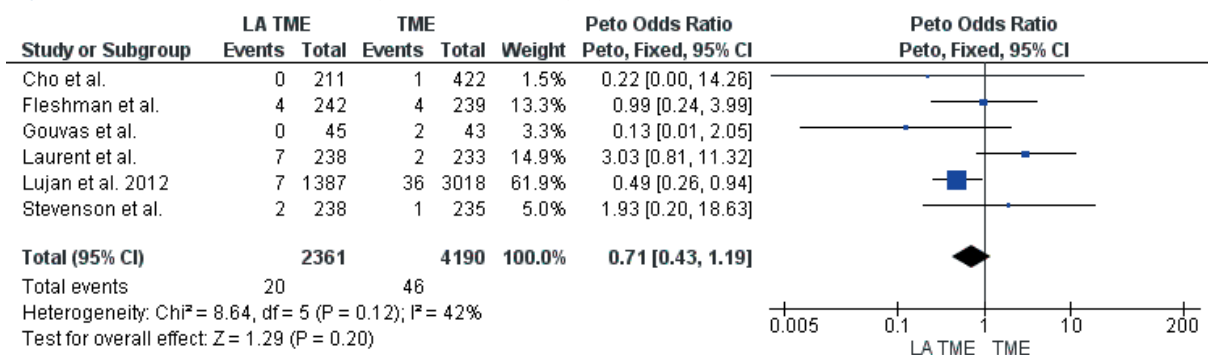


Figure 38. Positive distal resection margins when comparing laparoscopic TME with open TME

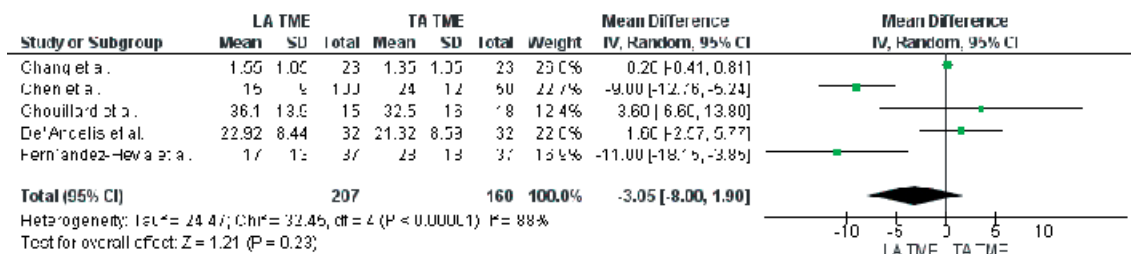


Figure 39. Distal resection margins in mm, when comparing laparoscopic TME with transanal TME

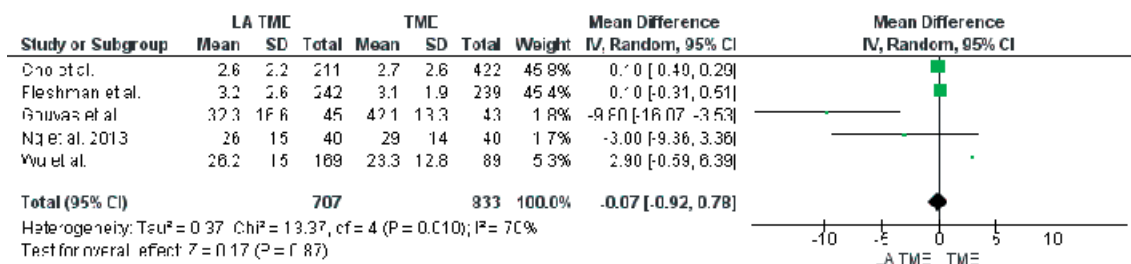


Figure 40. Distal resection margins in mm, when comparing laparoscopic TME with open TME

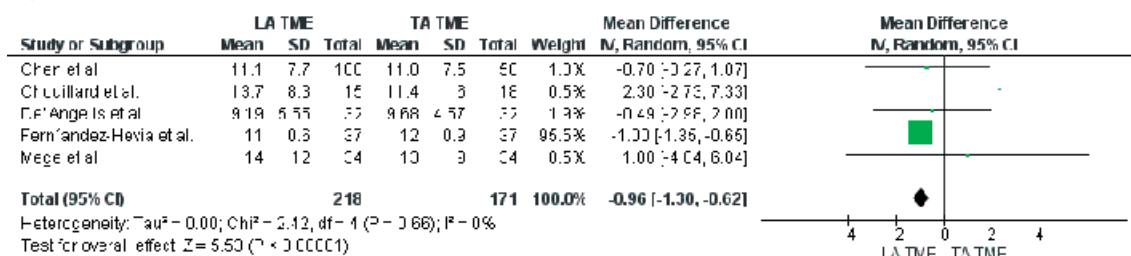


Figure 41. Circular resection margins in mm, when comparing laparoscopic TME with transanal TME

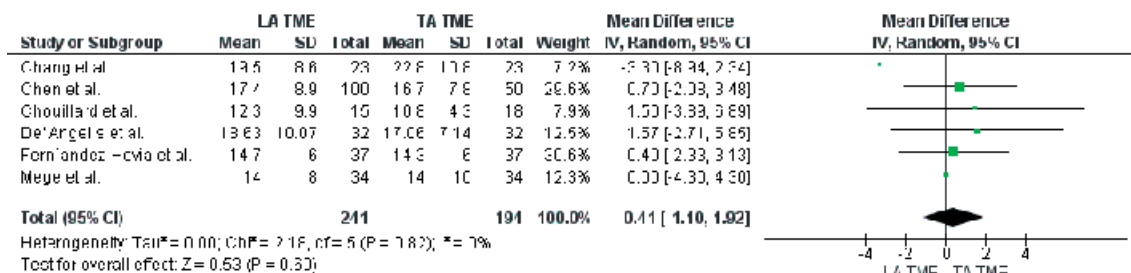


Figure 42. Number of removed lymphnodes when comparing laparoscopic TME with transanal TME

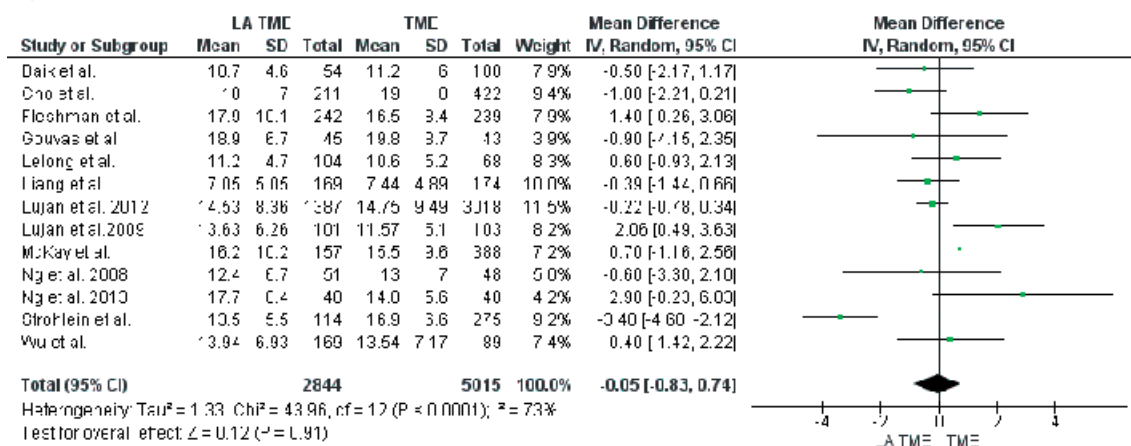


Figure 43. Number of removed lymphnodes when comparing laparoscopic TME with open TME

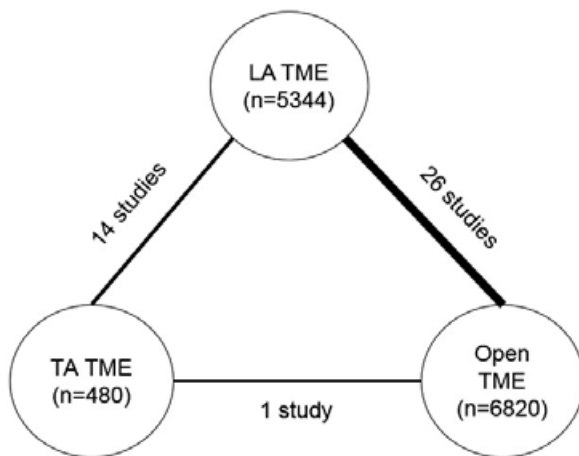


Figure 44. Diagram of total mesorectumectomy techniques

Network meta-analysis

It was very important to compare the advantages and disadvantages of all the three techniques at a comparable prevalence. In this regard, we conducted a network meta-analysis that will allow us to evaluate all the three techniques at the same time.

There were no statistically significant differences in the intraoperative complications rate between laparoscopic, transanal and open TME techniques (Fig. 45). No statistical differences in the intraoperative bleeding rate were obtained in the indirect comparison (Fig. 46).

The postoperative complications rate in network meta-analysis in LA TME (Fig. 47) is less by 25% than in open TME (OR=0.75, CI 0.65-0.84). Anastomosis leakage rate (Fig. 48) did not achieve a statistical difference when comparing all the three techniques. Chance of

LA TME		
0.81 (0.17 – 3.19)	Op TME	
0.27 (0.04 – 1.57)	0.34 (0.04 – 2.54)	TA TME

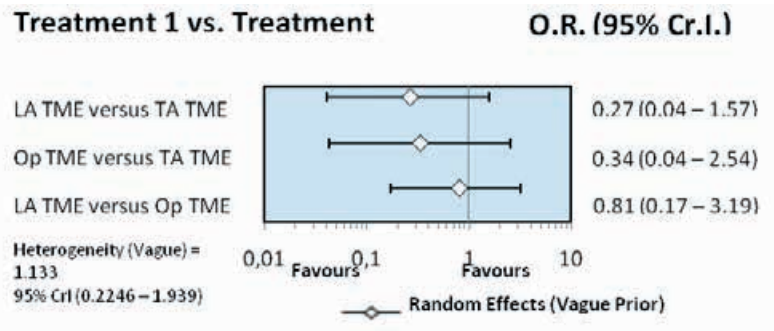


Figure 45. Intraoperative complications rate

LA TME		
0.68 (0.10 – 2.28)	Op TME	
0.44 (0.05 – 3.16)	0.69 (0.06 – 10.32)	TA TME

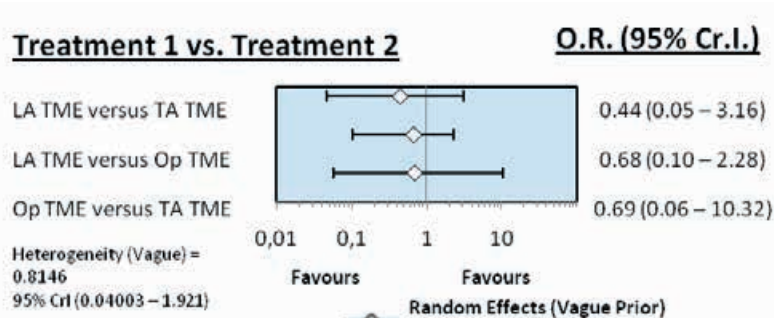


Figure 46. Intraoperative bleeding rate

TA TME		
0.92 (0.59 – 1.39)	LA TME	
0.68 (0.43 – 1.07)	0.75 (0.65 – 0.84)	Op TME

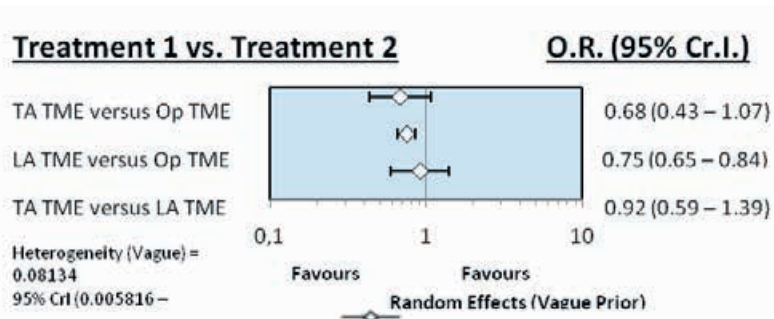


Figure 47. Postoperative complications rate

TA TME		
0.62 (0.30 – 1.27)	Op TME	
0.62 (0.31 – 1.25)	1.00 (0.77 – 1.29)	LA TME

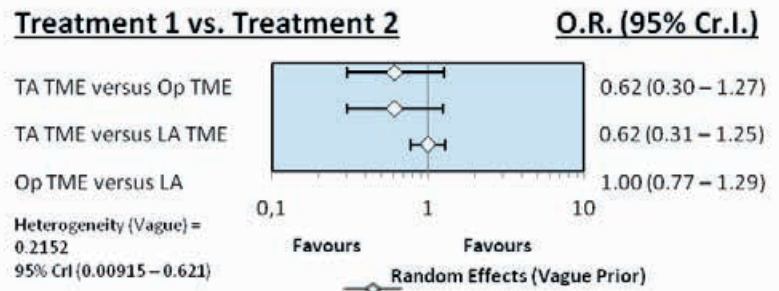


Figure 48. Anastomosis leakage rate

TA TME		
0.50 (0.19 – 1.33)	Op TME	
0.36 (0.14 – 0.91)	0.73 (0.43 – 1.21)	LA TME

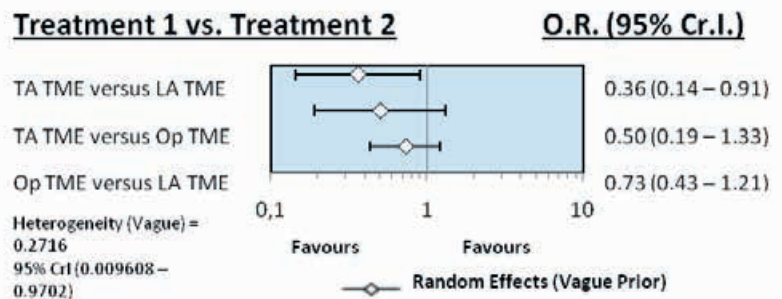


Figure 49. Postoperative urination retention rate

LA TME		
0.82 (0.55 – 1.12)	Op TME	
0.73 (0.36 – 1.48)	0.89 (0.43 – 1.92)	TA TME

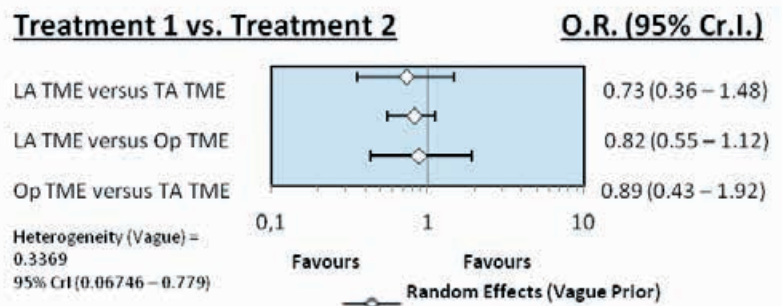


Figure 50. The rate of postoperative ileus

TA TME		
0.23 (0.01 – 2.18)	LA TME	
0.15 (0.00 – 1.37)	0.63 (0.42 – 0.91)	Op TME

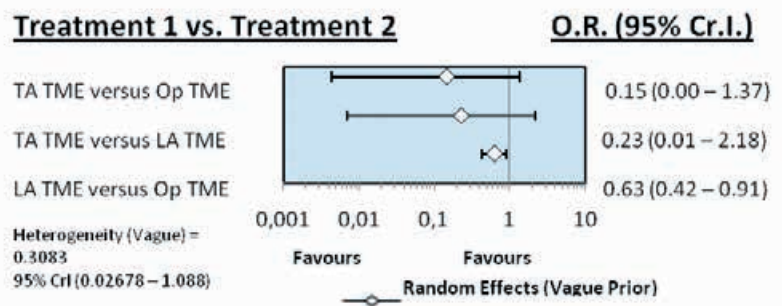


Figure 51. Cardiopulmonary complications rate

LA TME		
0.92 (0.44 – 1.59)	Op TME	
0.53 (0.08 – 3.37)	0.57 (0.09 – 4.16)	TA TME

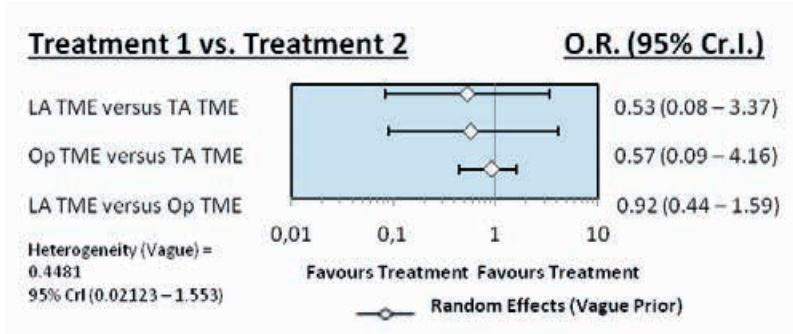


Figure 52. Postoperative bleeding rate

LA TME		
0.93 (0.52 – 1.58)	TA TME	
0.89 (0.52 – 1.47)	0.95 (0.47 – 2.02)	Op TME

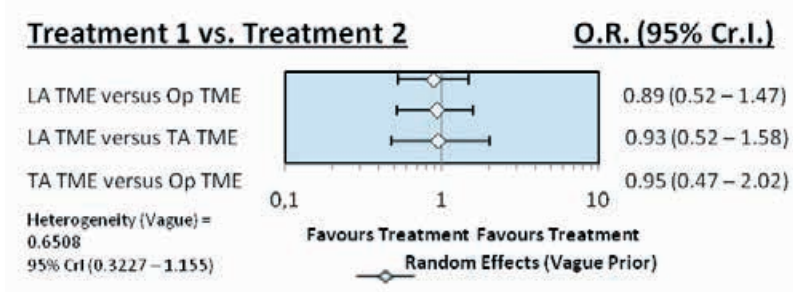


Figure 53. TME quality Grade 3

Op TME		
0.92 (0.60 – 1.42)	LA TME	
0.79 (0.42 – 1.55)	0.86 (0.52 – 1.46)	TA TME

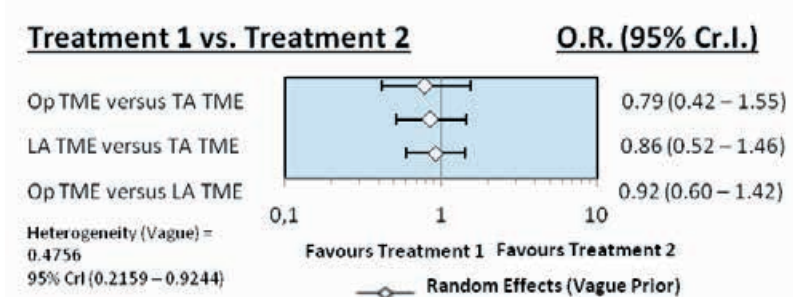


Figure 54. TME quality Grade 2

TA TME		
0.90 (0.33 – 2.53)	Op TME	
0.67 (0.29 – 1.40)	0.75 (0.33 – 1.41)	LA TME

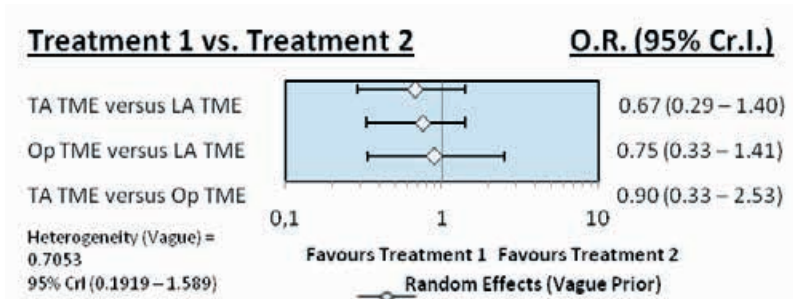


Figure 55. TME quality Grade 1

developing postoperative urination retention (Fig. 49) is statistically significantly lower in TA TME than in LA TME (OR=0.36, CI 0.14-0.91). There was no statistical difference in the postoperative ileus (Fig. 50). Cardiopulmonary complications were significantly less common in the LA TME group (Fig. 51) than in open TME group (OR=0.63, CI 0.42-0.91). Postoperative wound infection was by 39% less common in LA TEM (Fig. 52) in comparison with open TME (OR=0.61, CI 0.46-0.78). The postoperative bleeding rate did not reach the statistical difference in the indirect comparison. There were no statistical differences in the mesorectumectomy quality of Grade 3 (Fig. 53) when comparing laparoscopic, transanal and open techniques. The mesorectumectomy quality of Grade 2 (Fig. 54) did not reach the statistical difference as well. The mesorectumectomy quality of Grade 1 did not differ (Fig. 55). The CRM rate did not reach the statistical difference (Fig. 56). However, a shift towards TA TME showed that with a larger number of observations, the best result could potentially be in TA TME. The DRM rate did not differ statistically in any of the techniques (Fig. 57).

pelvis and in the presence of obesity in the patient both during laparoscopic and open resections. In turn, this avoids conversion, and better visualization when working on the distal rectum can provide a higher surgery radicalism.

The good quality of the removed specimen and intact CRM provide a reduction in the local recurrences rate and increase the duration of relapse-free survival [51,52].

Laparoscopic surgery for rectal cancer showed comparable with open surgery oncological results in terms of the removed specimen quality and intact resection margins, as well as in terms of survival [2,28,29,30,53]. The technique of transanal TME is quite new and requires a long learning curve.

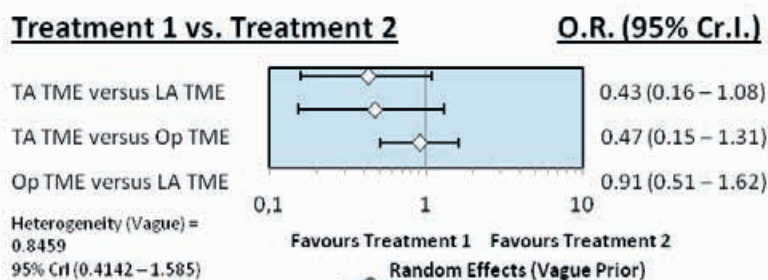
The consensus on transanal total mesorectumectomy, held in July 2014, determined the preferred indications for this technique, namely narrow or deep pelvis, male sex, BMI>30 kg/m², the tumor is located not further than 12 cm from the anal margin [54]. In most studies [17,19,20,23,24,55] the average body mass index of patients did not exceed 26 kg/m², which may indicate the selection of patients in the process of experience accumulation in this technique and its careful application, despite its obvious advantages. No large randomized multicenter studies comparing LA TME with TA TME are published. However, published comparative studies demonstrate comparability of the results on the quality of the removed specimens and

DISCUSSION

The technique of transanal TME is a progress in laparoscopic surgery, which allows to solve the technical difficulties faced by the surgeon working in a narrow

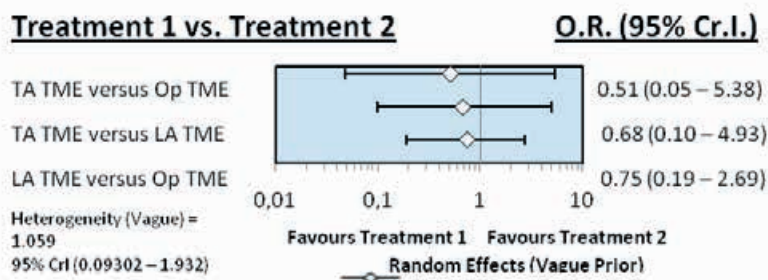
TA TME		
0.47 (0.15 – 1.31)	Op TME	
0.43 (0.16 – 1.08)	0.91 (0.51 – 1.62)	LA TME

Figure 56. Positive circular resection margin



TA TME		
0.68 (0.10 – 4.93)	LA TME	
0.51 (0.05 – 5.38)	0.75 (0.19 – 2.69)	Op TME

Figure 57. Positive distal resection margin



ensuring the resection margins [9,23,24,56], and in a randomized study by Denost et al. [16] in the TA TME group, the positive CRM was statistically significantly less common than in LA TME group. In the study by Lacy et al. [55], comprising 140 patients, the TME quality Grade 3 was in 97.1% of the patients and Grade 1- – 0.7%, positive CRM was in 6.4%. A meta-analysis of the data demonstrated that the specimen quality of Grade 3 was statistically significantly more common in LA TME than in open TME. This shift is most likely due to the fact that the nonrandomized studies included in the analysis the patients selected for the laparoscopic group. When comparing the TA TME and LA TME techniques on the quality of the removed specimens of Grade 3, no differences were obtained. Indirect comparison of all the three techniques also revealed no differences. As for the worst quality of the removed specimen, there is the trend indicating that it may be more common in LA TME than in TA TME ($p=0.09$); when comparing LA TME with open TME no differences were obtained. Network meta-analysis of the data also revealed no differences. Positive CRM in the meta-analysis was more common in LA TME than in TA TME ($p=0.005$), but less common than in Open TME ($p<0.0001$). Network meta-analysis demonstrated that with a larger number of observations, the TA TME technique may have a lower positive CRM rate.

Better visualization in the process of the distal rectum mobilization in the transanal technique can help to reduce the conversion rate [2,8,9,12]. The data meta-analysis also showed a lower conversion rate in TA TME than in LA TME ($p<0.0001$). Intraoperative blood loss was significantly lower in laparoscopic surgeries than in open ones [28,30,50], which was associated with less surgical trauma and the use of carboxyperitoneum. Meta-analysis also showed less blood loss in LA TME than in open TME ($p<0.0001$). The intraoperative complications rate is comparable when both comparing LA TME with open TME and LA TME with TA TME. The risk of intraoperative damage of adjacent organs and massive bleeding when using minimally invasive techniques correlates with the experience and learning curve of the surgeon. Laparoscopic surgeries because of the technical features of their implementation last longer than open ones, which may be the reason for refusal to perform them in elderly patients with comorbidities. However, Wu et al. [26] did not

obtain any differences in the duration of laparoscopic and open surgical procedures. Meta-analysis of the data showed a longer surgery duration in LA TME than in open TME ($p<0.0001$); when comparing LA TME with TA TME no differences were obtained.

Less surgical trauma and, as a consequence, early activation of patients with laparoscopic surgery, in comparison with open ones, in turn, is realized in a lower rate of complications that occur in the postoperative period, as shown in this meta-analysis. In LA TME, the complication rate is by 25% lower than in open TME. TA TME, as the number of observations increases, is likely to have an advantage over all the techniques. However, there is only a pronounced trend that is not reliable at the moment.

Limited working area in a small pelvis in laparoscopic surgery often requires the use of several endoscopic staplers, and the emerging angle between the suture lines in turn is a risk factor for anastomosis leakage [2]. A direct comparison of the techniques shows a tendency to reduce the anastomosis leakage rate in TA TME ($p=0.06$) in comparison with LA TME; with network meta-analysis of all the three techniques, no differences were obtained. Application of the TA TME technique provides less damage to the pelvic nerve plexus due to better visualization, which leads to a lower urination disorders rate. Urination retention in the postoperative period was less common in TA TME than in LA TME. Indirect comparison also showed a lower chance of their development in TA TME. Indirect comparison also revealed the advantages of the LA TME technique in comparison with open TME as to both cardiopulmonary complications rate and postoperative wound infection rate.

CONCLUSION

The technique of transanal TME is comparable in efficiency with laparoscopic and open ones, and in some parameters may exceed them. However, the presence of the bias in studies requires careful interpretation of the obtained data.

To determine the place of TA TME, the results of large randomized studies are necessary.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Heald RJ, Moran B, Ryall R. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*. 1998; 8(133):894-899.
2. Kazieva L.Yu. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer (review). *Koloproktologia*. 2016; no. 2(56), pp. 57-64. (in Russ.)
3. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *The British journal of surgery*. 2010;11 (97):1638-1645.
4. Jeong S-Y, Park JW, Nam BH. Open versus laparoscopic surgery

- for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2014;7 (15):767-774.
5. Gunka I, Dostalík J, Martinek L. Long-term results of laparoscopic versus open surgery for nonmetastatic colorectal cancer. *Acta chirurgica Belgica*. 2012;2(112):139-147.
 6. Kellokumpu IH, Kairaluoma MI, Nuorva KP. Short- and long-term outcome following laparoscopic versus open resection for carcinoma of the rectum in the multimodal setting. *Diseases of the colon and rectum*. 2012; 8 (55):854-863.
 7. Xia X, Huang C, Jiang T. Is laparoscopic colorectal cancer surgery associated with an increased risk in obese patients? A retrospective study from China. *World journal of surgical oncology*. 2014;(12):184.
 8. Lelong B, Meillat H, Zemmour C. Short- and Mid-Term Outcomes after Endoscopic Transanal or Laparoscopic Transabdominal Total Mesorectal Excision for Low Rectal Cancer: A Single Institutional Case-Control Study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;5 (224):917-925.
 9. Perdawood SK, Al Khefagie GA. Transanal vs laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: initial experience from Denmark. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2016;1(18):51-58.
 10. Kazieva L.Yu. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: dis. ... kand. med. nauk: 14.01.17: 27.10.16. (in Russ.)
 11. Chen C-C, Lai Y-L, Jiang J-K. Transanal Total Mesorectal Excision Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer Receiving Neoadjuvant Chemoradiation: A Matched Case-Control Study. *Annals of surgical oncology*. 2016;4(23): 1169-1176.
 12. Perdawood SK, Thinggaard BS, Bjoern MX. Effect of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: comparison of short-term outcomes with laparoscopic and open surgeries. *Surgical endoscopy*. 2017;32(5):2312-2321.
 13. Velthuis S, van den Boezem PB, van der Peet DL. Transanal versus traditional laparoscopic total mesorectal excision for rectal carcinoma. *Surgical endoscopy*. 2014;12 (28):3494-3499.
 14. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2009; (339), p. b2700.
 15. Wheeler DC, Hickson DA, Waller LA. Assessing Local Model Adequacy in Bayesian Hierarchical Models Using the Partitioned Deviance Information Criterion. *Computational statistics & data analysis*. 2010;6 (54):1657-1671.
 16. Denost Q, Loughlin P, Chevalier R. Transanal versus abdominal low rectal dissection for rectal cancer: long-term results of the Bordeaux' randomized trial. *Surgical endoscopy*. 2018;32(3):1486-1494.
 17. deAngelis N, Portigliotti L, Azoulay D. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a single center experience and systematic review of the literature. *Langenbeck's archives of surgery*. 2015;8(400):945-959.
 18. Fernandez-Hevia M, Delgado S, Castells A. Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. *Annals of surgery*. 2015;2(261):221-227.
 19. Marks JH, Montenegro GA, Salem JF. Transanal TATA/TME: a case-matched study of taTME versus laparoscopic TME surgery for rectal cancer. *Techniques in coloproctology*. 2016;7 (20):467-473.
 20. Rasulov AO, Mamedli ZZ, Gordeyev SS. Short-term outcomes after transanal and laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer. *Techniques in coloproctology*. 2016;4 (20):227-234.
 21. Chouillard E, Regnier A, Vitte R-L. Transanal NOTES total mesorectal excision (TME) in patients with rectal cancer: Is anatomy better preserved? *Techniques in coloproctology*. 2016; 8(20):537-544.
 22. Chang T-C, Kiu K-T. Transanal Total Mesorectal Excision in Lower Rectal Cancer: Comparison of Short-Term Outcomes with Conventional Laparoscopic Total Mesorectal Excision. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*. 2018;4(28): 365-369.
 23. Mege D, Hain E, Lakkis Z. Is trans-anal total mesorectal excision really safe and better than laparoscopic total mesorectal excision with a perineal approach first in patients with low rectal cancer? A learning curve with case-matched study in 68 patients. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2018;6 (20):0143-0151.
 24. Persiani R, Biondi A, Pennestri F. Transanal Total Mesorectal Excision vs Laparoscopic Total Mesorectal Excision in the Treatment of Low and Middle Rectal Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2018;7 (61):809-816.
 25. Veltcamp Helbach M, Koedam TWA., Knol JJ. Quality of life after rectal cancer surgery: differences between laparoscopic and transanal total mesorectal excision. *Surgical endoscopy*. 2018;33(1):79-87.
 26. Wu Y, Sun X, Qi J. Comparative study of short- and long-term outcomes of laparoscopic-assisted versus open rectal cancer resection during and after the learning curve period. *Medicine*. 2017;19 (96): e6909.
 27. Baik SH, Gincherman M, Mutch MG. Laparoscopic vs open resection for patients with rectal cancer: comparison of perioperative outcomes and long-term survival. *Diseases of the colon and rectum*. 2011; 1(54): 6-14.
 28. Kang S-B, Jeong S-Y, Park JW. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2010;7 (11): 637-645.
 29. Pas MH van der, Haglind E, Cuesta M. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2013;3 (14):210-218.
 30. Stevenson ARL, Solomon MJ, Lumley JW. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;13 (314):1356-1363.
 31. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;13(314):1346-1355.
 32. Gouvas N, Tsiaoussis J, Pechlivanides G. Laparoscopic or open surgery for the cancer of the middle and lower rectum short-term outcomes of a comparative non-randomised study. *International journal of colorectal disease*. 2009;7(24):761-769.
 33. Kim JH, Ahn BK, Park SJ. Long-term Outcomes of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer: A Singlecenter Retrospective Analysis. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2015;5 (65):273.
 34. Cho MS, Kim CW, Baek SJ. Minimally invasive versus open total mesorectal excision for rectal cancer: Long-term results from a case-matched study of 633 patients. *Surgery*. 2015; 6(157): 1121-1129.
 35. McKay GD, Morgan MJ, Wong S-KC. Improved short-term outcomes of laparoscopic versus open resection for colon and rectal cancer in an area health service: a multicenter study. *Diseases of the colon and rectum*. 2012;1 (55): 42-50.
 36. Breukink SO, Pierie JPEN, Grond AJK. Laparoscopic versus open total mesorectal excision: a case-control study. *International journal of colorectal disease*. 2005; 5(20):428-433.
 37. Khaikin M, Bashankaev B, Person B. Laparoscopic versus open proctectomy for rectal cancer: patients' outcome and oncologic adequacy. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2009;2 (19):118-122.
 38. Laurent C, Leblanc F, Wutrich P. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Annals of surgery*. 2009; 1(250):54-61.

39. Law WL, Lee YM, Choi HK. Laparoscopic and open anterior resection for upper and mid rectal cancer: an evaluation of outcomes. *Diseases of the colon and rectum*. 2006;8(49):1108-1115.
40. Lelong B, Bege T, Esterni B. Short-term outcome after laparoscopic or open restorative mesorectal excision for rectal cancer: a comparative cohort study. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;2(50):176-183.
41. Leung KL, Kwok SPY., Lau WY. Laparoscopic-assisted abdominoperineal resection for low rectal adenocarcinoma. *Surgical endoscopy*. 2000;1(14):67-70.
42. Liang X, Hou S, Liu H. Effectiveness and safety of laparoscopic resection versus open surgery in patients with rectal cancer: a randomized, controlled trial from China. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*. 2011;5(21):381-385.
43. Lujan J, Valero G, Hernandez Q. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *The British journal of surgery*. 2009;9(96):982-989.
44. Lujan J, Valero G, Biondo S. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surgical endoscopy*. 2013;1(27):295-302.
45. Morino M, Allaix M, Giraudo G. Laparoscopic versus open surgery for extraperitoneal rectal cancer: a prospective comparative study. *Surgical endoscopy*. 2005;11(19):1460-1467.
46. Strohlein MA, Grutzner K-U, Jauch K-W. Comparison of laparoscopic vs. open access surgery in patients with rectal cancer: a prospective analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2008;4(51):385-391.
47. Veenhof AAFA, Engel AF, Craanen ME. Laparoscopic versus open total mesorectal excision: a comparative study on short-term outcomes. A single-institution experience regarding anterior resections and abdominoperineal resections. *Digestive surgery*. 2007;5(24):367-374.
48. Braga M, Frasson M, Vignali A. Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;4(50):464-471.
- comparison with laparoscopic surgery. *Annals of surgery*. 2015;2(261): 221-227.
49. Ng SSM, Leung KL, Lee JFY. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Annals of surgical oncology*. 2008; 9(15):2418-2425.
50. Ng SSM, Lee JFY, Yiu RYC. Laparoscopic-assisted versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for mid and low rectal cancer: a prospective, randomized trial. *Surgical endoscopy*. 2014;1(28):297-306.
51. Garcia-Granero E, Faiz O, Munoz E. Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cancer: a useful tool for improving quality control in a multidisciplinary team. *Cancer*. 2009;15(115):3400-3411.
52. Quirke P, Steele R, Monson J. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2009; 9666(373):821-828.
53. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ. Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open Resection of Stage II to III Rectal Cancer: Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*. 2019;269(4):589-595.
54. Motson R, Whiteford M, Hompes R. Current status of transanal total mesorectal excision (TaTME) following the Second International Consensus Conference. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2016;1(18):13-18.
55. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;2(221):415-423.
56. Veltcamp Helbach M, Koedam TWA, Knol JJ. Residual mesorectum on postoperative magnetic resonance imaging following transanal total mesorectal excision (TaTME) and laparoscopic total mesorectal excision (LapTME) in rectal cancer. *Surgical endoscopy*. 2019;33(1):94-102.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА В ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Белоусова Е.А.¹, Абдулганиева Д.И.², Алексеева О.П.³, Бакулин И.Г.⁴,
Васильева О.В.⁵, Веселов А.В.^{1,2}, Каграманова А.В.⁶, Кашников В.Н.^{1,2},
Князев О.В.⁶, Королева М.В.⁷, Мищенко Е.В.⁸, Никитина Н.В.¹,
Николаева Н.Н.⁹, Ткачев А.В.¹⁰, Чашкова Е.Ю.¹¹, Шапина М.В.¹²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия

³ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Россия

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

⁵ ГБУЗ Областная клиническая больница, г. Владимир, Россия

⁶ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Россия

⁷ ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», г. Волгоград, Россия

⁸ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

¹¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», г. Иркутск, Россия

¹² ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Тофацитиниб (ТОФА) – первый представитель нового класса таргетных синтетических противовоспалительных препаратов, зарегистрированный для лечения язвенного колита (ЯК), является перспективной терапевтической опцией в стратегии терапии воспалительных заболеваний кишечника и других иммуновоспалительных заболеваний. В статье представлен первый российский опыт применения ТОФА для лечения умеренного и тяжелого ЯК в условиях реальной клинической практики.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. 85 пациентам с ЯК (средний возраст 41,4±14,7 года, средняя длительность болезни – 9,6±5,3 года, легкий ЯК – 3 (3,5%), среднетяжелый ЯК – 35 (41,2%), тяжелый ЯК – 45 (52,9%), сверхтяжелый ЯК – 2 (2,4%)), резистентных к терапии кортикостероидами – 31 (36,5%) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) – 52 (61,2%), был назначен ТОФА в индукционной дозе 10 мг 2 раза в день с последующим снижением дозы до поддерживающей (5 мг 2 раза в сутки). Оценивались раннее достижение клинического ответа (первая неделя терапии), достижение клинической и эндоскопической ремиссии, распространенность и динамика внекишечных проявлений на 8 и 12 неделе лечения, а также параметры безопасности и переносимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 85 пациентов, включенных в исследование, 68 завершили индукционный курс ТОФА терапии в течение 8 недель, остальные продолжают получать лечение в рамках индукционного курса. Быстрый ответ в течение одной недели был зафиксирован у 41 (50,6%) пациента, в среднем, на 5 день терапии. По окончании индукции 52 (76,5%) пациента достигли клинической ремиссии, 3 (4,4%) достигли клинического ответа, 13 (19,1%) пациентов не продемонстрировали положительной динамики. Из 53 пациентов, наблюдавшихся в течение 12 недель, у 41 (77,4%) была отмечена клиническая ремиссия, у 6 (11,3%) было клиническое улучшение, и 6 (11,3%) пациентов не ответили на терапию. Динамика внекишечных проявлений была положительной: на 8 неделе терапии у 55,2%, а на 12 неделе – у 77,8% пациентов отмечено уменьшение клинических симптомов, в основном суставного синдрома. Один эпизод инфекции опоясывающего герпеса, один случай анемии были отмечены в период 12 недель наблюдения пациентов.

ВЫВОДЫ. Применение ТОФА при ЯК эффективно в отношении достижения быстрого клинического ответа, клинической ремиссии и заживления слизистой у больных, недостаточно отвечающих на терапию базисными, а также биологическими препаратами. Назначение препарата позволяет контролировать активность ЯК при достаточной безопасности и хорошей переносимости, добиться клинического ответа и ремиссии у большинства больных, в том числе у пациентов с множественной лекарственной резистентностью.

[**Ключевые слова:** язвенный колит; воспалительные заболевания кишечника; тофацитиниб; ингибиторы янус-киназ]

Для цитирования: Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Бакулин И.Г., Васильева О.В., Веселов А.В., Каграманова А.В., Кашников В.Н., Князев О.В., Королева М.В., Мищенко Е.В., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Ткачев А.В., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В. Опыт применения тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики. *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 4(70), с. 86-99.

EXPERIENCE OF TOFACITINIB USING IN THERAPY OF ULCERATIVE COLITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE

Belousova E.A.¹, Abdulganieva D.I.², Alekseeva O.P.³, Bakulin I.G.⁴, Vasilyeva O.V.⁵, Veselov A.V.^{1,2}, Kagramanova A.V.⁶, Kashnikov V.N.^{1,2}, Knyazev O.V.⁶, Koroleva M.V.⁷, Mishchenko E.V.⁸, Nikitina N.V.¹, Nikolaeva N.N.⁹, Tkachev A.V.¹⁰, Chashkova E.Yu.¹¹, Shapina M.V.¹²

AIM: to demonstrate the first Russian experience with the use of tofacitinib (TOFA) for the treatment of moderate and severe UC in real clinical practice.

PATIENTS AND METHODS: eighty-five patients with UC (aged 41.38±14.69 years, average disease duration 9.55±5.27 years, mild UC – 3.5%, moderate UC – 41.2%, severe – 52.9%, acute severe UC – 2.6%), resistant to corticosteroid therapy (36.5%) and biological agents (61.2%), were prescribed with TOFA at an induction dose of 10 mg 2 times a day, followed by a decrease in the dose to a maintenance dose (5 mg 2 times a day). Early clinical response, clinical and endoscopic remission, prevalence and dynamic of extraintestinal manifestations were assessed at 8 and 12 weeks of treatment, as well as safety and tolerability.

RESULTS: Sixty-eight (80.0%) patients completed induction treatment with TOFA for 8 weeks, other patients continue to receive TOFA. A quick response within one week was detected in 41 (50.6%) patients, on average, on the 5th day of therapy. At the end of induction, 52 (76.5%) patients achieved clinical remission, 3 (4.4%) achieved a clinical response, 13 (19.1%) patients showed no positive changes. Of the 53 patients observed over 12 weeks, 41 (77.4%) had clinical remission, 6 (11.3%) had clinical improvement, and 6 (11.3%) patients had no response to the treatment. The changes of extraintestinal manifestations were positive: 55.2% of patients at week 8 and 77.8% of patients at week 12 showed clinical improvement, mainly in relation to the joint syndrome. One episode of herpes zoster infection, one case of anemia, were identified during 12 weeks of follow-up.

CONCLUSION: TOFA in UC is effective in achieving a rapid clinical response, clinical remission and mucosal healing in patients who do not adequately respond to therapy with basic as well as biological drugs. Tofacitinib is an effective and safe therapeutic option for this challenging patient population.

[**Key words:** Ulcerative colitis, Inflammatory bowel disease, Tofacitinib, JAK inhibitors]

For citation: Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Bakulin I.G., Vasilyeva O.V., Veselov A.V., Kagramanova A.V., Kashnikov V.N., Knyazev O.V., Koroleva M.V., Mishchenko E.V., Nikitina N.V., Nikolaeva N.N., Tkachev A.V., Chashkova E.Yu., Shapina M.V. Experience of tofacitinib using in therapy of ulcerative colitis in real clinical practice. *Koloproktologia*. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 86-99.

Адрес для переписки: Шапина М.В., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 1234234, Россия;
e-mail: shapina.mv@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии. Медикаментозное лечение ЯК включает препараты 5-аминосалициловой кислоты

(5-АСК), системные и/или местные глюкокортикостероиды (ГКС), иммуномодуляторы (азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин) и биологические препараты, в том числе антитела к фактору некроза опухоли альфа (анти-ФНО) (инфликсимаб, голимумаб и адалимумаб) и антиинтегрины (ведолизумаб) [1]. Несмотря на широкий арсенал лекарственных препаратов, возможности медикаментозного лечения сред-

нетяжелого и тяжелого ЯК остаются ограниченными. Значительная доля пациентов является первичными неответчиками на терапию биологическими агентами и от 10% до 20% пациентов утрачивает ответ в течение года, что приводит к необходимости оптимизации дозы или перехода на другой препарат [2-4]. Отсутствие или потеря ответа на кортикостероиды при ВЗК в сумме отмечены практически у половины пациентов в России [5]. Это послужило стимулом к разработке новых подходов к фармакотерапии ВЗК, среди которых – использование низкомолекулярных синтетических препаратов (так называемые малые молекулы), ингибирующих JAK (Janus) киназы, действие которых основано на других патофизиологических механизмах [6-9]. Первым представителем нового класса ингибиторов янус-киназ стал тофацитиниб (ТОФА), зарегистрированный впервые в мире в России в мае 2018 года для лечения пациентов с умеренным и тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна, 6-меркаптопурина или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО).

Высокая эффективность ТОФА у разных категорий больных язвенным колитом у «бионаивных» пациентов и у пациентов с неадекватным ответом на ФНО была показана в рамках обширной программы регистрационных клинических исследований [10-12], в том числе, в продленных фазах [13]. Кроме того, уже опубликован ряд работ, касающихся применения ТОФА в клинической практике [14-16].

Тем не менее, сейчас мы находимся на начальном этапе изучения ТОФА при ЯК, поскольку практический опыт его использования в России и в мире невелик. Данная работа представляет собой первое многоцентровое, открытое, проспективное, неконтролируемое, когортное исследование эффективности и безопасности ТОФА у больных активным ЯК.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и безопасность терапии ТОФА в реальной клинической практике у больных активным ЯК, не ответивших на различные варианты базисной и биологической терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Характеристика исследования: многоцентровое, открытое, проспективное, неконтролируемое, когортное исследование.

Характеристика пациентов: в группу наблюдения в период с июня 2018 года по июнь 2019 года включе-

но 85 пациентов с активным ЯК из 12 исследовательских центров в 10 городах Российской Федерации. Демографические, клинические, лабораторные и эндоскопические данные были получены с помощью анализа Регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на территории Российской Федерации (ROSMED.INFO – российская онлайн-платформа, направленная на улучшение качества оказываемой медицинской помощи пациентам различных терапевтических профилей). Следующие характеристики были проанализированы: особенности пациента (возраст пациента на момент начала терапии ТОФА, возраст на момент постановки диагноза), особенности заболевания (длительность заболевания, тяжесть и протяженность ЯК, эндоскопическая активность, наличие осложнений, наличие и локализация внекишечных проявлений) (Табл. 1), предшествующее лечение (терапия препаратами 5-АСК, иммуномодуляторами, глюкокортикоидами, биологическими агентами и причины их отмены) (Табл. 2).

Характеристика лечения: показанием для назначения ТОФА служили стероидрезистентность – у 31 (36,5%) пациента, стероидозависимость – у 59 (69,4%), первичная неэффективность или потеря ответа к генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) – у 52 (61,2%). ТОФА назначали по стандартной схеме: для индукционного курса по 10 мг × 2 раза в сутки в течение 8 недель, с последующим снижением дозы до поддерживающей (5 мг × 2 раза в сутки).

Критерии оценки лечения:

- а) быстрый клинический ответ (частота уменьшения или исчезновения клинических симптомов после первой недели лечения),
- б) ранний клинический ответ (динамика клинических симптомов и эндоскопической картины и внекишечных проявлений после индукционного курса на 8 неделе лечения),
- в) динамика клинических симптомов и эндоскопической картины на 12 неделе лечения.

Таким образом, большинство пациентов, включенных в исследование, имели длительный анамнез ЯК (более 9 лет), высокую клиническую и эндоскопическую активность заболевания, у 78,8% диагностировано тотальное поражение кишечника, у трети пациентов отмечались внекишечные проявления.

В табл. 2 представлена терапия, применявшаяся для лечения ЯК до включения пациентов в исследование. До начала исследования большинство больных получали препараты 5-АСК, иммуносупрессоры и кортикостероиды. При этом, стероидозависимость отмечена у 69,4% пациентов, а резистентность к гормональной терапии – у 36,5%. Различные ГИБП в анамнезе получали более половины пациентов – 52 (62,2%), в том числе, 23 (27,2%) — два или три препарата. Наиболее

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ЯК ($n=85$)

Показатель	Значение
Возраст, годы (M \pm s)*	41,4 \pm 14,7
Возраст на момент постановки диагноза, (M \pm s)	31,9 \pm 15,4
Длительность заболевания, (M \pm s)	9,6 \pm 5,3
Оценка по общей шкале Мейо, п (%)	
0-3	8 (9,4)
4-6	24 (28,2)
7-9	42 (49,4)
10-12	11 (12,9)
Оценка по эндоскопической субшкале Мейо, п (%)	
0	2 (2,4)
1	7 (8,2)
2	40 (47,1)
3	36 (42,3)
Степень тяжести заболевания, п (%)	
Легкая	3 (3,5)
Среднетяжелая	35 (41,2)
Тяжелая	45 (52,9)
Сверхтяжелая	2 (2,4)
Протяженность заболевания, п (%)	
Левосторонний колит	18 (21,2)
Тотальный колит	67 (78,8)
Наличие кишечных осложнений, п (%)	5 (5,9)
Внекишечные проявления, п (%)	
Всего	29 (34,1)
Мышечно-скелетные	17 (20,0)
Поражение кожи и слизистых	6 (7,1)
Поражение ЖКТ	6 (7,1)

*M – среднее значение, s – стандартное отклонение.

Таблица 2. Характеристика терапии у пациентов с ЯК ($n=85$) до включения в исследование

Показатель	Значение
5-АСК, п (%)	84 (98,8%)
Иммуномодуляторы, п (%)	71 (83,5%)
Кортикостероиды, п (%)	82 (96,5%)
Стероидозависимость, п (%)	59 (69,4%)
Стероидорезистентность, п (%)	31 (36,5%)
ГИБП, п (%) в том числе:	52 (61,2%)
Инфликсимаб	35 (41,2%)
Адалimumаб	17 (20,0%)
Голimumаб	21 (24,7%)
Ведолизумаб	5 (5,9%)
Количество ГИБП в анамнезе, п (%)	
1	29 (34,1)
2	19 (22,3)
3	4 (4,8)

часто назначался инфликсимаб (42,6%), другие ингибиторы ФНО применялись вдвое реже (22,1-23,5%), в основном во 2 и 3 линиях биологической терапии. Ведолизумаб использовался у 4 (5,9%) пациентов. Среди причин отмены биологических агентов потеря терапевтического эффекта была наиболее распространена при лечении инфликсимабом (48,1%), как первого ГИБП в большинстве случаев, тогда как при использовании других ингибиторов ФНО α – адалimumаба и голimumаба – составила 26,7% и 37,5%, соответственно. Первичная неэффективность в каче-

стве причины прекращения терапии инфликсимабом была указана у 22,2% пациентов, в то время как для адалimumаба и голimumаба доля таких пациентов была почти в два раза выше (47,6% и 43,7%, соответственно). У большинства пациентов эти препараты применялись во 2-3 линии лечения, что, вероятно, обусловило снижение терапевтического ответа. Нежелательные явления послужили причиной отмены биологических препаратов у 6 (11,5%) пациентов. Кроме того, значительная часть пациентов (17,3%, $n=9$) прекратила терапию по административным причинам.

Таким образом, исследуемая группа представлена, в основном, пациентами со среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом, у большинства пациентов – тотальным, с высокой эндоскопической активностью, у трети пациентов – с развившейся стероидорезистентностью, а также неэффективностью предшествующей терапии, в том числе, биологической.

Примечательно, что характеристики пациентов в изучаемой когорте сопоставимы с аналогичными у пациентов, включенных в клиническую программу OCTAVE [10].

Ответ на лечение оценивался как уменьшение оценки по шкале Мейо не менее, чем на 30%, а ремиссия была определена как оценка по шкале Мейо 0-3 баллов. Эндоскопическая ремиссия оценивалась как значения эндоскопической подшкалы Мейо 0 баллов. Отсутствие значительного улучшения симптомов, прекращение лечения тофацитинибом или оперативное вмешательство определялось как неудача терапии.

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 24.0. Анализ качественных параметров проводился по частотам встречаемости. Количественные переменные были проверены на нормальность распределения. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартное отклонение (Std. Deviation).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем больным был назначен ТОФА в индукционной дозе 10 мг 2 раза в сутки. Ранний ответ на терапию тофацитинибом оценивался на 1 неделе. Быстрый клинический ответ на первой неделе лечения был отмечен у 41 (50,6%) из 85 пациентов, включенных в исследование, в среднем, эффект наступал на 5 день приема препарата. 68 (80,0%) из 85 пациентов завершили индукционный курс лечения, остальные 17 пациентов продолжают индукционный курс и в дальнейший анализ пока не включены.

У 52 (76,5%) пациентов на 8 неделе терапии была отмечена клиническая ремиссия, 3 (4,4%) пациента

достигли клинического ответа, у 13 (19,1%) – не выявлено положительной динамики (Рис. 1).

Из 68 пациентов, получивших полный индукционный курс, 53 (62,3%) пациента к моменту анализа данных завершили 3 месяца терапии. Из них у 41 (77,4%) – сохранялась достигнутая клиническая ремиссия, у 6 (11,3%) – отмечен клинический эффект, у 6 (11,3%) – клиническая картина не улучшилась (Рис. 1).

Большинство пациентов с клинической ремиссией на 8 и 12 неделе достигли также заживления слизистой оболочки. На 8 неделе эндоскопическое исследование было проведено 38 пациентам, из них у 24 (63,2%) была диагностирована ремиссия. На 12 неделе обследовано 36 пациентов, и у 22 (61,1%) из них зафиксировано заживление слизистой (Рис. 2). Следует отметить, что все пациенты, достигшие эндоскопической ремиссии после индукционного курса, сохранили ее к 12 неделе.

Внекишечные манифестации ЯК до начала терапии ТОФА были отмечены у 29 (34,1%) из 85 пациен-

тов. У большинства (17 пациентов, 20,0%) это были мышечно-скелетные проявления (периферические артриты, аксиальные поражения), по 6 (7,1%) пациентов имели поражения кожи и слизистых и заболевания печени (первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит (АИГ)). На 8 неделе терапии уменьшение симптомов внекишечных проявлений отмечено у 16 (55,2%) из 29 пациентов, без динамики – у 13 (44,8%) пациентов. К 12 неделе положительная динамика наблюдалась уже у 77,8% пациентов (14 из 18), не отмечено улучшения у 4 (22,2%) из 18 пациентов. Утяжеления симптомов внекишечных проявлений любой локализации не наблюдалось ни у одного пациента (Рис. 3).

В целом препарат характеризовался хорошей переносимостью. Нежелательные явления стали причиной отмены препарата в рамках 12 недель у 2 (2,9%) из 68 пациентов: у одного – герпетическая инфекция, у второго – снижение уровня гемоглобина ниже 80 г/л.



Рисунок 1. Клинические результаты терапии ТОФА (8 и 12 недель)



Рисунок 2. Эндоскопическая ремиссия на фоне терапии ТОФА на 8 и 12 неделе

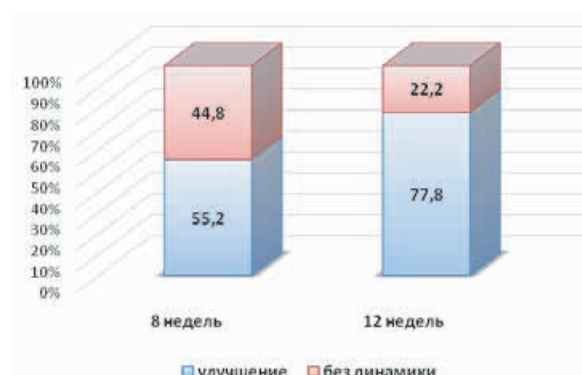


Рисунок 3. Динамика внекишечных проявлений на 8 и 12 неделе

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование ТОФА у больных ЯК показало достаточно высокую эффективность препарата у больных со стероидозависимостью и стероидорезистентностью, недостаточной эффективностью базисной и биологической терапии. У значительного числа больных клинический ответ был отмечен уже на первой неделе (в среднем, на 5 день лечения) и характеризовался существенным уменьшением основных симптомов – снижением частоты стула и ректального кровотечения. Скорость достижения клинического ответа в нашем анализе коррелирует с данными, полученными при анализе анкет пациентов, включенных в исследование OStAVE Induction 1,2 – на 3 день терапии статистически значимо ниже были показатели частоты стула и ректального кровотечения у пациентов, получавших ТОФА по сравнению с получавшими плацебо [17]. Положительная динамика после индукционного курса была отмечена у большинства (80,9%) пациентов, в том числе, у 76,5% наступила клиническая ремиссия. Более половины больных (63,1%) достигли также эндоскопической ремиссии в рамках индукции и сохранили ее к 3 месяцу терапии. К 12 неделе терапии общее количество ответивших на лечение увеличилось до 88,7%, из них достигших клинической ремиссии было 77,4%. Из 13 пациентов, не ответивших на стандартный режим индукции, 7 (53,8%) пациентов в дальнейшем достигли клинического ответа, а 3 пациента из них также и ремиссии на 12 неделе. Это согласуется с данными клинической программы OStAVE, в которой пациентов, не ответивших на индукцию, переводили в открытую фазу исследования (OStAVE Open), и они получали тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки еще 8 недель. Через 2 недели продолженной индукции 60,1%, 25,7% и 16,2% пациентов достигли клинического ответа, ремиссии и заживления слизистой, соответственно [18]. 2 (15,4%) пациента не ответили на терапию к 12 неделе и продолжили ее получать, 2 (15,4%) пациента пока не закончили 12 недель терапии, и у 2 (15,4%) пациентов препарат был отменен вследствие нежелательных явлений (анемия, активация вируса герпеса). Двум пациентам после потери эффекта при переводе на поддерживающую дозу потребовалась оптимизация терапии до 10 мг 2 раза в сутки. Данные опубликованных в настоящее время наблюдений в условиях реальной клинической практики не позволяют провести сравнение с нашим анализом, в связи с различиями в популяциях пациентов и анализируемых параметров эффективности [14-16].

В отношении уменьшения симптомов внекишечных проявлений отмечалась положительная динамика у 56,7% пациентов – через 8 недель и у 72,2% – через

12 недель.

Проведенные систематические обзоры и мета-анализы показали, что частота побочных эффектов и серьезных нежелательных явлений не различалась между тофацитинибом и другими методами лечения [19-21]. В нашем анализе профиль безопасности ТОФА был приемлемым, частота и спектр нежелательных явлений соответствовал данным, ранее полученным в регистрационных исследованиях и клинической практике [10, 14-16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тофацитиниб, как первый зарегистрированный для терапии ЯК препарат в классе ингибиторов янускиназ, представляет собой новую перспективную альтернативу в лечении ЯК. Данные нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата в индукционной и поддерживающей терапии в когорте больных с тяжелыми и средне-тяжелыми, резистентными к базисным и генно-инженерным препаратам формами ЯК. Лечение ТОФА характеризовалось хорошей переносимостью. Новых, ранее не зарегистрированных сигналов по безопасности выявлено не было. Необходимы дальнейшие исследования для изучения долгосрочной эффективности и безопасности ТОФА в реальной клинической практике.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования – Белоусова Е.А., Шапина М.В.

Сбор материала – В программе приняли участие 14 гастроэнтерологов из 12 городов Российской Федерации.

Организация сбора и обработки данных – Веселов А.В., Кашников В.Н.

Обработка материала – Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И.

Статистическая обработка – Белоусова Е.А., Шапина М.В.

Написание текста – Белоусова Е.А., Шапина М.В.

Редактирование – Белоусова Е.А., Шапина М.В.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и соавт. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; №28(3), с. 54-62. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62.
2. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:644-659 (quiz 660).
3. Шапина М.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. и соавт. Особенности течения язвенного колита на фоне терапии инфликсимабом. *Фарматека*. 2015; № 15, с. 40-43.
4. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:310-321.
5. Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Абдулганиева Д.И. с соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018; №46(6), с. 445-463. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-6-445-463.
6. Banerjee S, Biehl A, Gadina M et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521-546. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9.
7. Neurath M. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:269-78.
8. Шапина М.В., Халиф И.Л. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите (обзор литературы). *Колопроктология*. 2018; № 3, с. 94-102. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-94-102>.
9. Насонов Е.Л., Абдулганиева Д.И., Файрушина И.Ф. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2019; № 91(2), с. 101-108. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000155.
10. Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-1736.
11. Panes J, Su C, Bushmakin AG, Capperelli JC, et al. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15(1): 15:14.
12. Panes J, Vermeire S, Lindsay JO et al. Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health-related quality of life in Phase 3 randomized controlled induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis*. 2017; 12(2):145-156.
13. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1541-1550. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.035.
14. Weissshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH et al. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1945-1951. doi: 10.1007/s10620-019-05492-y. Epub 2019 Feb 7.
15. Ungaro R, Fenster M, Dimopoulos C et al. Real-world effectiveness of tofacitinib in ulcerative colitis: a multi-centre study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13:S274-S275, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy222.468>.
16. Lair-Mehiri L, Stefanescu S, Vaysse T et al. Real-world tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019; 13:S478-S479, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy222.839>.
17. Hanauer S, Panaccione R, Danese S et al. Tofacitinib achieves symptomatic improvement within 3 days in moderately to severely active ulcerative colitis, regardless of prior tumour necrosis factor inhibitor treatment status: results from OCTAVE induction 1 and 2. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12:S046-S048, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.061>.
18. Feagan BG, Dubinsky MC, Lukas et al. Efficacy and safety of an additional 8 weeks of tofacitinib induction therapy: Results of the OCTAVE open study for tofacitinib 8-week induction non-responders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018; 12:S050, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.064>.
19. Rubin DT, Ashaye AO, Zhang Y et al. Comparative efficacy and safety of tofacitinib and biologics as induction therapy for moderately-to-severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Presented at: 25th United European Gastroenterology Week 2017*. Barcelona, Spain, 28 October, 2017(1).
20. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):454-465. doi:10.1111/apt.14449. Epub 2017 Dec 4.
21. Singh S, Fumery M, Sandborn W et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):162-175. doi: 10.1111/apt.14422. Epub 2017 Dec 4.

REFERENCE

1. Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O. et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; no. 28(3), pp. 54-62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62>. (In Russ.).
2. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:644-659 (quiz 660).
3. Shapina M.V., Khalif I.L., Golovenko A.O. et al. Features of the course of ulcerative colitis during therapy with infliximab. *Farmateka*. 2015; no. 15, pp. 40-43. (In Russ.).
4. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:310-321.
5. Belousova E.A., Khalif I.L., Abdulganieva D.I. et al. Socio-demographic characteristics, features of the course and treatment patterns for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanach of Clinical Medicine*. 2018; no. 46 (6), pp. 445-463. doi: 10.18786 / 2072-0505-2018-46-6 - 445-463. (In Russ.).
6. Banerjee S, Biehl A, Gadina M et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521-546. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9.
7. Neurath M. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:269-78.
8. Shapina M.V., Khalif I.L. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis (review). *Koloproktologia*. 2018; no. 3, pp. 94-102.

DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-94-102. (In Russ.)

9. Nasonov E.L., Abdulganieva D.I., Fairushina I.F. The use of Tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (2): 26–. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000155. (In Russ.).
10. Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723–1736.
11. Panes J, Su C, Bushmakina AG, Capperelli JC, et al. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15(1): 15:14.
12. Panes J, Vermeire S, Lindsay JO et al. Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health-related quality of life in Phase 3 randomized controlled induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis*. 2017; 12(2):145–156.
13. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1541–1550. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.035.
14. Weissshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH et al. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1945–1951. doi:10.1007/s10620-019-05492-y. Epub 2019 Feb 7.
15. Ungaro R, Fenster M, Dimopoulos C et al. Real-world effectiveness of tofacitinib in ulcerative colitis: a multi-centre study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13:S274–S275,https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.468.
16. Lair-Mehiri L, Stefanescu S, Vaysse T et al. Real-world tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019; 13:S478–S479, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.839.
17. Hanauer S, Panaccione R, Danese S et al. Tofacitinib achieves symptomatic improvement within 3 days in moderately to severely active ulcerative colitis, regardless of prior tumour necrosis factor inhibitor treatment status: results from OCTAVE induction 1 and 2. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12:S046–S048, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.061.
18. Feagan BG, Dubinsky MC, Lukas et al. Efficacy and safety of an additional 8 weeks of tofacitinib induction therapy: Results of the OCTAVE open study for tofacitinib 8-week induction non-responders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018; 12:S050, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.064.
19. Rubin DT, Ashaye AO, Zhang Y et al. Comparative efficacy and safety of tofacitinib and biologics as induction therapy for moderately-to-severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Presented at: 25th United European Gastroenterology Week 2017*. Barcelona, Spain, 28 October, 2017(1).
20. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):454–465. doi:10.1111/apt.14449. Epub 2017 Dec 4.
21. Singh S, Fumery M, Sandborn W et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):162–175. doi: 10.1111/apt.14422. Epub 2017 Dec 4.

EXPERIENCE OF TOFACITINIB USING IN THERAPY OF ULCERATIVE COLITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE

Belousova E.A.¹, Abdulganieva D.I.², Alekseeva O.P.³, Bakulin I.G.⁴, Vasilyeva O.V.⁵, Veselov A.V.^{1,2}, Kagrananova A.V.⁶, Kashnikov V.N.^{1,2}, Knyazev O.V.⁶, Koroleva M.V.⁷, Mishchenko E.V.⁸, Nikitina N.V.¹, Nikolaeva N.N.⁹, Tkachev A.V.¹⁰, Chashkova E.Yu.¹¹, Shapina M.V.¹²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

³ The Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital n.a. N.A. Semashko; Nizhny Novgorod, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁵ Regional Clinical Hospital, Vladimir, Russia

⁶ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁷ City Clinical Emergency Hospital №25, Volgograd, Russia

⁸ Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia

⁹ Krasnoyarsky State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

¹⁰ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

¹¹ Research Surgical and Traumatology Center (Irkutsk), Irkutsk, Russia

¹² State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

AIM: to demonstrate the first Russian experience with the use of tofacitinib (TOFA) for the treatment of moderate and severe UC in real clinical practice.

PATIENTS AND METHODS: eighty-five patients with UC (aged 41.38±14.69 years, average disease duration 9.55±5.27 years, mild UC – 3.5%, moderate UC – 41.2%, severe – 52.9%, acute severe UC – 2.6%), resistant to corticosteroid therapy (36.5%) and biological agents (61.2%), were prescribed with TOFA at an induction dose of 10 mg 2 times a day, followed by a decrease in the dose to a maintenance dose (5 mg 2 times a day). Early clinical response, clinical and endoscopic remission, prevalence and dynamic of extraintestinal manifestations were assessed at 8 and 12 weeks of treatment, as well as safety and tolerability.

RESULTS: Sixty-eight (80.0%) patients completed induction treatment with TOFA for 8 weeks, other patients continue to receive TOFA. A quick response within one week was detected in 41 (50.6%) patients, on average, on the 5th day of therapy. At the end of induction, 52 (76.5%) patients achieved clinical remission, 3 (4.4%) achieved a clinical response, 13 (19.1%) patients showed no positive changes. Of the 53 patients observed over 12 weeks, 41 (77.4%) had clinical remission, 6 (11.3%) had clinical improvement, and 6 (11.3%) patients had no response to the treatment. The changes of extraintestinal manifestations were positive: 55.2% of patients at week 8 and 77.8% of patients at week 12 showed clinical improvement, mainly in relation to the joint syndrome. One episode of herpes zoster infection, one case of anemia, was identified during 12 weeks of follow-up.

CONCLUSION: TOFA in UC is effective in achieving a rapid clinical response, clinical remission and mucosal healing in patients who do not adequately respond to therapy with basic as well as biological drugs. Tofacitinib is an effective and safe therapeutic option for this challenging patient population.

[Key words: Ulcerative colitis, Inflammatory bowel disease, Tofacitinib, JAK inhibitors]

For citation: Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Bakulin I.G., Vasilyeva O.V., Veselov A.V., Kagrananova A.V., Kashnikov V.N., Knyazev O.V., Koroleva M.V., Mishchenko E.V., Nikitina N.V., Nikolaeva N.N., Tkachev A.V., Chashkova E.Yu., Shapina M.V. Experience of tofacitinib using in therapy of ulcerative colitis in real clinical practice. *Koloproktologia*. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 86-99.

Address for correspondence: Shapina M.V., State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia;

e-mail: shapina.mv@yandex.ru

INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases (IBD) such as ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) represent one of the most serious and unsolved problems in current gastroenterology. Medical treatment of UC includes 5-aminosalicylic acid (5-ASA) drugs, systemic and/or topical glucocorticoids (GCs), immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine and cyclosporine) and biological agents including antibodies to tumor necrosis factor alpha (anti-TNF) (infliximab, golimumab and adalimumab) and anti-integrins (vedolizumab) [1]. Despite a wide drug array, the possibilities of medical treatment of moderate to severe UC remain limited. Significant number of patients do not primarily respond to therapy with biological agents and from 10% to 20% of patients lose their response during a year which leads to the need of dose optimization or switch to the other drug [2-4]. Lack or loss of response to corticosteroids are noted in approximately a half of patients in Russia in total [5]. This served as stimulus for the development of new approaches to the pharmacotherapy of IBD, including the use of low molecular weight synthetic drugs (the so-called small molecules) that inhibit JAK (Janus) kinases, which action is based on other pathophysiological mechanisms [6-9]. The first representative of a new class of Janus-kinases inhibitors was tofacitinib (TOFA) first in the world registered in Russia on May 2018 for the treatment of patients with moderate and severe active UC with insufficient response, loss of response, or intolerance to corticosteroids, azathioprine, 6-mercaptopurine, or biologics. TOFA shows high efficiency in different types of patients with ulcerative colitis in «bio-naive» patients and patients with inadequate response to TNF within wide program of clinical trials [10-12] including prolonged phases [13]. There are also several publications regarding the use of TOFA in clinical practice [14-16]. Nevertheless, we are at the initial stage of TOFA usage in UC since the practical experience of it in Russia and in the world is small.

This article presents the first multicenter, open-label, prospective, uncontrolled, cohort study of TOFA efficiency and safety in patients with active UC.

AIM

To evaluate the efficacy and safety of TOFA therapy in real clinical practice in patients with active UC who did not respond to various options of basic and biological therapy.

PATIENTS AND METHODS

Study characteristics: multicenter, open-label, prospective cohort study.

Patient characteristics: 85 patients with active UC from 12 centers in 10 cities of the Russian Federation are enrolled into the observation group. Demographic, clinical, laboratory and endoscopic data were obtained from the Registry of patients with inflammatory bowel diseases in the Russian Federation (ROSMED. INFO – Russian online-platform targeted to quality improvement of medical care service for patients of different therapeutic profiles). Follow in characteristics were analyzed: patient features (age at baseline, age at diagnosis), disease features (disease duration, severity and extension of UC, endoscopic activity, presence of complications, presence and location of extraintestinal manifestation) (Table 1), prior treatment (therapy with 5-ASA, immunomodulators, GCs, biological agents and reasons for their discontinuation) (Table 2).

Treatment characteristic: the reasons for the TOFA administration were steroid resistance 31 (36.5%), steroid dependence 59 (69.4%), primary inefficiency or loss of response to biological agents 52 (61.2%). TOFA was prescribed according to the standard scheme: for induction course 10 mg BID for 8 weeks with further dose reduction up to maintenance dose 5 mg BID.

Criteria for treatment assessment: a) early clinical response (frequency of reduction or disappearing of clinical symptoms after the first treatment week), b) clinical response (dynamics of clinical and endoscopic symptoms, extraintestinal signs after induction course at 8 weeks), c) dynamics of clinical symptoms and endoscopic pattern at 12 treatment weeks.

The study was approved by the institutional ethics review board. None of the patients participated in other tofacitinib clinical trials (including the OCTAVE program).

Thus, majority of patients enrolled in the study had long-term UC history (more than 9 years), high clinical and endoscopic disease activity, 78.8% of patients were diagnosed with total UC, the third of patients showed extraintestinal signs.

Table 2 shows the therapy used for UC treatment before enrolling patients in the study. Majority of patients were treated with 5-ASA, immunosuppressants and GCs. Steroid dependence was noted in 69.4% of patients and resistance to corticosteroid therapy was in 36.5%. More than a half of patients – 52 (62.2%) were treated with biologics, including 23 (27.2%) – with two or three biological agents. Among the biologics more often infliximab (42.6%) was prescribed as a first line therapy, other TNF inhibitors were administered twice less frequent (22.1-

23.5%) mostly in 2 and 3 lines of biological therapy. Vedolizumab was used in 4 (5.9%) patients. Among reasons of biological therapy termination, the loss of therapeutic effect was most common during treatment with infliximab (48.1%) as the first biologic medication in majority of cases, while it was 26.7% and 37.5% in using of other TNF inhibitors – adalimumab and golimumab, respectively. Primary inefficiency as a reason of discontinuation with infliximab treatment was identified in 22.2% of patients while percentage of such patients was almost twice bigger for adalimumab and golimumab (47.6% and 43.7% respectively). These drugs were administered in 2-3 treatment line for majority of patients which is likely resulted from decrease of therapeutic response. Adverse events became a reason for biological therapy termination in 6 (11.5%) of patients. Besides, significant part of patients stopped the therapy due to administrative reasons (17.3%, n=9).

Thus, examined group is mainly presented with patients with moderate and severe ulcerative colitis, majority of patients has total colitis with high endoscopic activity, the third of patients has developed steroid resistance and a half of them had previously failed biological therapy.

It is notable that characteristics of patients in examined cohort are comparable to analogous ones in patients enrolled in clinical program OCTAVE [10].

Response to treatment was assessed as Mayo score reduction not less than 30%, remission was defined as Mayo score of 0-3 points. Endoscopic remission was assessed as Mayo endoscopic subscale value of 0 points. Lack of significant improvement of symptoms, termination of tofacitinib treatment or surgery were defined as a therapy failure.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 24.0 program. Analysis of qualitative parameters was performed according to frequency incidence. Quantitative variables were checked at normality of distribution. To describe the quantitative variables, descriptive statistics methods were used: mean, standard deviation.

RESULTS

TOFA was prescribed for all patients in induction dose of 10 mg 2 BID. Early response to therapy with tofacitinib was assessed at 1 week. Rapid clinical response at the first treatment week was identified in 41 (50.6%) of 85 patients enrolled in the study, the effect was noted at 5-th day of drug intake on average. Sixty-eight (80.0%) of 85 patients completed induction course of treatment, other 17 patients continue induction course and they are not included in this analysis.

Table 1. *Clinical characteristic of patients with UC (n=85)*

Rate	Value
Age, years (M±s)*	41.4±14.7
Age at the diagnosis (M±s)	31.9±15.4
Disease duration, (M±s)	9.6±5.3
Total Mayo score, n (%)	
0-3	8 (9.4)
4-6	24 (28.2)
7-9	42 (49.4)
10-12	11 (12.9)
Endoscopic Mayo subscale, n (%)	
0	2 (2.4)
1	7 (8.2)
2	40 (47.1)
3	36 (42.3)
Disease severity, n (%)	
Mild	3 (3.5)
Moderate	35 (41.2)
Severe	45 (52.9)
Acute severe	2 (2.4)
Disease extent, n (%)	
Left-sided colitis	18 (21.2)
Total colitis	67 (78.8)
Presence of intestinal complications, n (%)	5 (5.9)
Extraintestinal manifestations, n (%)	
Total	29 (34.1)
Musculoskeletal	17 (20.0)
Skin and mucosal lesions	6 (7.1)
Gastrointestinal tract damage	6 (7.1)

* M – meanvalue, s – standard deviation.

Table 2. *Characteristic of therapy in patients with UC (n=85) before included in study*

Rate	Value
5-ASA, n (%)	84 (98.8%)
Immunomodulators, n (%)	71 (83.5%)
Corticosteroids, n (%)	82 (96.5%)
Steroid dependence, n (%)	59 (69.4%)
Steroid resistance, n (%)	31 (36.5%)
Biological drugs, n (%) including:	52 (61.2%)
Infliximab	35 (41.2%)
Adalimumab	17 (20.0%)
Golimumab	21 (24.7%)
Vedolizumab	5 (5.9%)
Number of previous biological drugs, n (%)	
1	29 (34.1)
2	19 (22.3)
3	4 (4.8)

Clinical remission was observed in 52 (76.5%) patients at the 8th week of therapy, three patients (4.4%) achieved a clinical response, and 13 (19.1%) patients showed no positive changes (Fig. 1).

Of the 68 patients who received a full induction course, 53 (62.3%) completed 3 months of therapy by the time the data were analyzed. In 41 (77.4%) patients the achieved clinical remission was preserved, in 6 (11.3%) the clinical effect was noted, in 6 (11.3%) the clinical symptoms did not improve (Fig. 1).

Majority of patients achieved clinical remission at 8 and

12 weeks also achieved mucosal healing. Endoscopy was performed for 38 patients at 8 weeks, 24 (63.2%) of them were diagnosed with remission. Thirty-six patients were examined at 12 week and 22 (61.1%) of them registered mucosal healing (Fig. 2). It is notable that all patients achieved endoscopic remission after induction course maintained it by 12 weeks.

Extraintestinal manifestations of UC before the start of therapy with TOFA were noted in 29 of 85 patients (34.1%). Majority of them (17 patients 20.0%) had musculoskeletal lesions (peripheral arthritis, axial damage), per 6 (7.1%) had skin and mucosal lesions and liver diseases (primary sclerosing cholangitis (PSC), autoimmune hepatitis (AIH)). Reduction of symptoms of extraintestinal disease was identified in 16 (55.2%) of 29 patients, without any changes – in 13 (44.8%) at 8 weeks of therapy. Positive changes were observed in 77.8% patients (14 of 18) by 12 weeks, there was no improvement in 4 (22.2%) of 18 patients. No increase in symptoms of extraintestinal manifestations of any

localization was observed in any patient (Fig. 3).

In general the agent was characterized by good tolerability. Adverse events were the reason of therapy termination within 12 weeks in 2 (2.9%) of 68 patients, activation of herpes infection (1 patient) and hemoglobin decrease lower than 80 g/L (1 patient).

DISCUSSION

This study of TOFA in patients with UC showed high agent efficiency in patients with steroid dependence and steroid resistance, inadequate response to basic and biological therapy. Significant number of patients noted a clinical response at the first week (at the 5 day of treatment on average) and it was characterized by reduction of main symptoms – decrease of stool frequency and rectal bleeding. Time to clinical response achievement in this analysis correlates with data obtained by analyzing questionnaires of patients

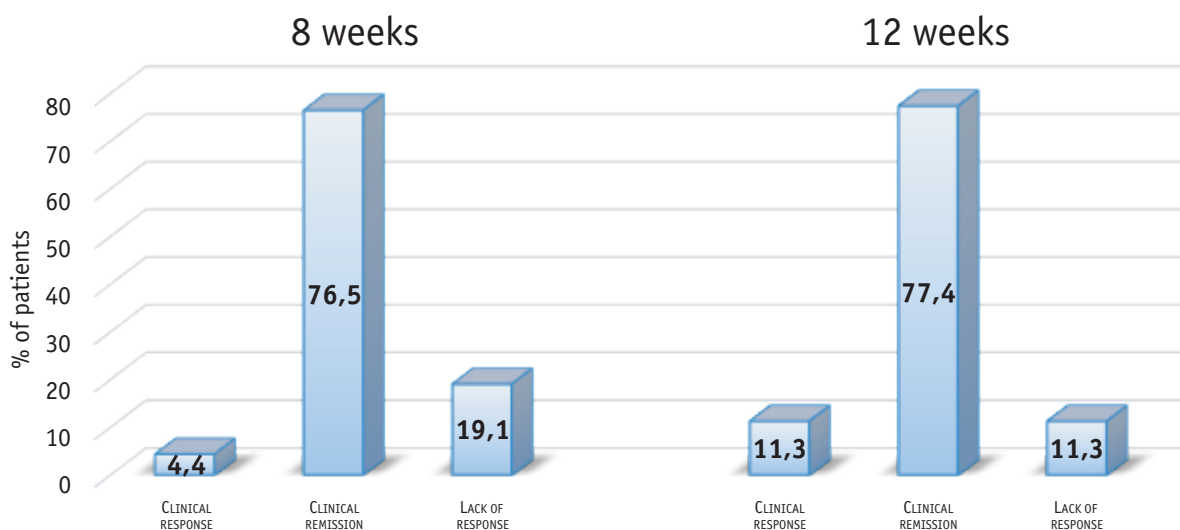


Figure 1. Clinical results of therapy with TOFA (8 and 12 weeks)

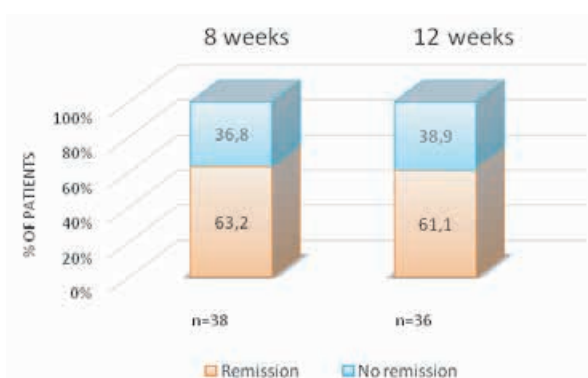


Figure 2. Endoscopic remission within therapy with TOFA at 8 and 12 weeks

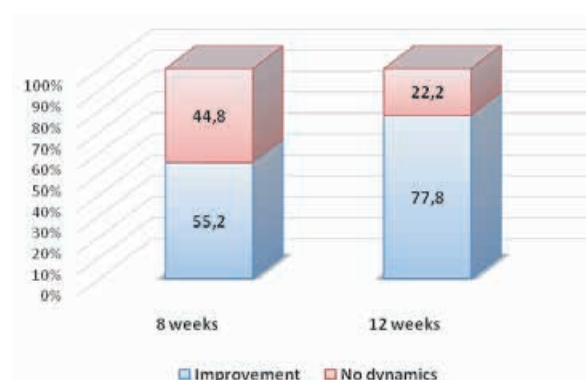


Figure 3. Dynamics of extraintestinal manifestations at 8 and 12 weeks

included in study OCTAVE Induction 1,2 in which rates of stool frequency and rectal bleeding at the third day of therapy were statistically significantly lower in patients received TOFA compared with patients who received placebo [17]. Response after induction course was noted in majority of patients (80.9%) and 76.5% among them achieved clinical remission. More than a half of patients (63.1%) also attained endoscopic remission during induction and maintained it by 3 months of therapy.

By 12 week of therapy total number of «responders» was increased up to 88.7%, there was 77.4% of achieved clinical remission among them. 7 of 13 patients (53.8%) who did not respond to standard induction regime achieved clinical response at 12 weeks, furthermore 3 of them achieved not only clinical response but also remission. It is consistent with data of clinical program OCTAVE where patients who did not respond to induction were transferred to the open phase of study (OCTAVE Open) and they received tofacitinib in a dose of 10 mg BID for 8 additional weeks. After 2 weeks of continuing induction 60.1%, 25.7% and 16.2% of patients achieved clinical response, remission and mucosal healing respectively [18]. 2 (15.4%) patients did not respond to therapy by 12 week and continued treatment, 2 (15.4%) patients have not complete 12 weeks of therapy yet and for 2 (15.4%) patients drug was cancelled due to adverse events (anemia, Herpes virus activation). Two patients required therapy optimization up to 10 mg BID after the lost of efficacy on maintaining dose. The data of the currently published observations in real clinical

practice do not allow a comparison with this analysis, since they have a population bias and different treatment efficiency criteria and further study in this area is required [14-16].

Positive changes of extraintestinal manifestations was noted in 56.7% patients in 8 weeks and in 72.2% in 12 weeks.

Performed systematic reviews and meta-analysis showed that frequency of side effects and serious adverse events did not differ between tofacitinib and other treatment modalities [19-21].

In this analysis, the safety profile of TOFA was acceptable, the frequency and spectrum of adverse events corresponded to data previously obtained in registration studies and clinical practice [10,14-16].

CONCLUSION

Tofacitinib as the first in class Janus-kinases inhibitor for UC therapy is a new promising alternative in UC treatment. Data of our study have demonstrated high efficiency in induction and maintenance therapy in patient with severe and moderate UC, resistant to basic and biological treatment. Treatment with TOFA was characterized by good tolerability. There were no new safety signals revealed. Further investigations are necessary to study long-term TOFA efficiency and safety in real clinical practice.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCE

1. Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O. et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; no. 28(3), pp. 54-62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62>. (In Russ.).
2. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:644-659 (quiz 660).
3. Shapina M.V., Khalif I.L., Golovenko A.O. et al. Features of the course of ulcerative colitis during therapy with infliximab. *Farmateka*. 2015; no. 15, pp. 40-43. (In Russ.).
4. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:310-321.
5. Belousova E.A., Khalif I.L., Abduganieva D.I. et al. Socio-demographic characteristics, features of the course and treatment patterns for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanach of Clinical Medicine*. 2018; no. 46 (6), pp. 445-463. doi: 10.18786 / 2072-0505-2018-46-6 – 445-463. (In Russ.).
6. Banerjee S, Biehl A, Gadina M et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521-546. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9.
7. Neurath M. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:269-78.
8. Shapina M.V., Khalif I.L. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis (review). *Koloproktologiya*. 2018; no. 3, pp. 94-102. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-94-102. (In Russ.).
9. Nasonov E.L., Abduganieva D.I., Fairushina I.F. The use of Tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (2): 26-. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000155. (In Russ.).
10. Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-1736.
11. Panes J, Su C, Bushmakin AG, Capperelli JC, et al. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15(1): 15:14.
12. Panes J, Vermeire S, Lindsay JO et al. Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health-related quality of life in Phase 3 randomized controlled induction and maintenance studies. *J Crohns*

Colitis. 2017; 12(2):145-156.

13. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1541-1550. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.035.

14. Weisshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH et al. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1945-1951. doi: 10.1007/s10620-019-05492-y. Epub 2019 Feb 7.

15. Ungaro R, Fenster M, Dimopoulos C et al. Real-world effectiveness of tofacitinib in ulcerative colitis: a multi-centre study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13:S274-S275, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.468>.

16. Lair-Mehiri L, Stefanescu S, Vaysse T et al. Real-world tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019; 13:S478-S479, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.839>.

17. Hanauer S, Panaccione R, Danese S et al. Tofacitinib achieves symptomatic improvement within 3 days in moderately to severely active ulcerative colitis, regardless of prior tumour necrosis factor inhibitor treatment status: results from OCTAVE induction 1 and

2. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12:S046-S048, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.061>.

18. Feagan BG, Dubinsky MC, Lukas et al. Efficacy and safety of an additional 8 weeks of tofacitinib induction therapy: Results of the OCTAVE open study for tofacitinib 8-week induction non-responders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018; 12:S050, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.064>.

19. Rubin DT, Ashaye AO, Zhang Y et al. Comparative efficacy and safety of tofacitinib and biologics as induction therapy for moderately-to-severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Presented at: 25th United European Gastroenterology Week 2017*. Barcelona, Spain, 28 October, 2017(1).

20. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):454-465. doi:10.1111/apt.14449. Epub 2017 Dec 4.

21. Singh S, Fumery M, Sandborn W et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):162-175. doi: 10.1111/apt.14422. Epub 2017 Dec 4.

ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРОИДАЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ (РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ RE-VISION)

Загрядский Е.А.¹, Богомазов А.М.², Головки Е.Б.³

¹ МЦ «ОН КЛИНИК», г. Москва, Россия

² МЦ «Южный», г. Москва, Россия

³ Клиники «МЕДСИ МСК 12», г. Москва, Россия

ЦЕЛЬ. Анализ подходов к лечению пациентов с различными стадиями геморроя. Чем руководствуется специалист в том или ином клиническом случае, выбирая методику лечения?

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. Исследование основано на анализе клинико-инструментального обследования 804 пациентов с I-IV стадией геморроя. Возраст больных 44,8±13,2 (19-83) лет. В исследование вошло 392 (48,8) мужчин и 412 (51,2) женщин.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Системная терапия МОФФ (Детралекс, Сервье) в сочетании с приемом пищевых волокон и топическим лечением эффективно снижает выраженность основных клинических проявлений геморроя. Благодаря этому, 200 (24,8%) пациентам с I-IV стадией геморроя врачи выбрали консервативное лечение в связи с достигнутым положительным клиническим эффектом. Сочетание системной флеботропной терапии (МОФФ) с минимально инвазивным и хирургическим лечением было проведено у 355 (44,2%) и 249 (31,0%) больных с II-IV стадиями геморроя, соответственно. Минимально инвазивное лечение выполнялось у пациентов с не выраженным наружным геморроидальным комплексом. В 210 (54,7%) случаях хирургическое лечение выполнено у пациентов с выраженным наружным геморроидальным комплексом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комплексная терапия геморроя с применением МОФФ (Детралекс), показывает свою эффективность для купирования основных клинических проявлений заболевания у пациентов I-II стадии геморроя. Пациенты с III и IV стадией геморроя требуют использования минимально инвазивного и хирургического лечения. На выбор характера лечения влияет не только стадия геморроя, но и особенности его анатомического статуса. Использование МОФФ (Детралекс) позволяет снять обострение заболевания и выбрать адекватный метод малоинвазивного или хирургического лечения для каждого конкретного пациента.

[Ключевые слова: боль, кровотечение, запор, геморроидальная болезнь, микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ), Детралекс]

.....
Для цитирования: Загрядский Е.А., Богомазов А.М., Головки Е.Б. Выбор метода лечения пациентов с геморроидальной болезнью (результаты наблюдательной программы re-vision). *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 4(70), с. 100-109.
.....

THE CHOICE OF TREATMENT IN PATIENTS WITH HEMORRHOIDAL DISEASE (THE RESULTS OF THE OBSERVATIONAL PROGRAM RE-VISION)

Zagriadskiy E.A.¹, Bogomazov A.M.², Golovko E.B.³

¹ Medical Center «ON-CLINIC», Moscow, Russia

² Medical Center «South», Moscow, Russia

³ Clinic «MEDSI MSK 12», Moscow, Russia

AIM: analysis of approaches to the treatment of different stages of hemorrhoids to clarify what factors provides the choice of a method of treatment modality.

PATIENTS AND METHODS: the study is based on the analysis of clinical and instrumental examination of 804 patients with stage I-IV hemorrhoids. It included 412 (51.2%) females aged 19-83 (44.8±13.2) years.

RESULTS: micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in combination with dietary fiber intake and topical treatment effectively reduces the severity of the main clinical manifestations of hemorrhoids. Due to this, in 200 (24.8%) cases of stage I-IV hemorrhoids, doctors chose conservative treatment in connection with the achieved positive clinical effect. The combination of systemic phlebotropic therapy (MPFF) with minimally invasive and surgery was carried out in 355(44.2%) and 249 (31.0%) cases of stage II-IV hemorrhoids, respectively. Minimally invasive procedures were performed in patients with a minimal changes of external hemorrhoidal piles. In 210 (54.7%) cases, surgery was performed in patients with a significant changes of external hemorrhoidal piles.

CONCLUSION: multimodal treatment of hemorrhoids with the use of MPFF, shows its effectiveness for elimination of the main clinical manifestations of the disease in hemorrhoids stage I-II. Patients with stage III and IV hemorrhoids require the use of a minimally invasive procedures and excisional surgery. The choice of the method is influenced not only by the hemorrhoid stage, but also by the anatomical features. The use of MPFF allows to remove the acute changes and to select an optimal method of minimally invasive or surgical procedure individually.

[Key words: Anal pain; Bleeding; Constipation; Hemorrhoidal disease; Micronized purified flavonoid fraction (MPFF), Detrale]

For citation: Zagriadskiy E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B. The choice of treatment of patients with hemorrhoidal disease (the results of the observational program re-vision). *Koloproktologia*. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 100-109.

Адрес для переписки: Загрядский Е.А., ООО «ОН КЛИНИК», ул. Большая Молчановка, д. 32, строение 1, Москва, 121069;
e-mail: proctolog52@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Геморрой является наиболее распространенным аноректальным заболеванием. Удельный вес геморроя среди болезней прямой кишки составляет от 34 до 41% [1-4]. Однако точная частота этого заболевания не может быть оценена, так как многие пациенты переносят обострение геморроя, не обращаясь за медицинской консультацией к врачам-колопроктологам, полагаясь на препараты, представленные в свободном доступе в аптеках.

Несмотря на достигнутые успехи в понимании патогенеза заболевания и совершенствовании методов лечения, проблема геморроидальной болезни остается актуальной, в связи с растущей распространенностью геморроя в XXI веке. Отмечен рост заболеваемости геморроем в Юго-Восточной Азии и Австрии среди взрослого населения, который, составил, соответственно, 14,4% и 38,9% [5,6]. Аналогичная тенденция роста заболеваемости отмечена в Великобритании и США [7,8]. В связи с этим проблема выбора оптимального метода лечения у пациентов с геморроидальной болезнью остается весьма актуальной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ подходов к лечению пациентов с различными стадиями геморроя.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В рамках Российского многоцентрового наблюдательного исследования «RE-VISION» проведен анализ выбора метода лечения в зависимости от стадии геморроя и его клинко-анатомического статуса. В программе приняли участие 79 колопроктологов из 48 городов Российской Федерации. Исследование длилось 5 месяцев (первый пациент был включен 1 ноября 2017 года, последний – 10 марта 2018 г.). Исследование проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинской декларации (версия, принятая в Форталезе, Бразилия, в 2013 г.) [9].

Все пациенты, включенные в исследования, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) письменное информирование пациента о включении в программу и согласие принять в ней участие;
- 3) отсутствие патологии, требующей неотложной медицинской помощи и не связанной с геморроем;
- 4) пациенты с диагностированным геморроем: выпадение внутренних геморроидальных узлов, кровотечение, набухание и отек узлов.

Критерии исключения

- 1) Острый геморрой (тромбоз наружных и (или) внутренних геморроидальных узлов);
- 2) Подозрение на неотложную патологию, не связанную с геморроем;
- 3) Тяжелые системные заболевания, в том числе:
 - воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит);
 - сопутствующие заболевания анального канала (трещина, свищи, парапроктит, др.);
 - предшествующие аноректальные операции;
 - прием антикоагулянтов;
 - неспособность понять смысл программы и следовать рекомендациям врача.

Исследование основано на анализе данных клинко-инструментального обследования 804 пациентов с геморроем, которые удовлетворяли критериям отбора.

При описании локализации внутренних геморроидальных узлов, была использована схема локализации внутренних геморроидальных узлов Thomson WH. (1975) [10]. Стадии внутреннего геморроя оценивались на основании классификации Goligher [11]. Степень увеличения внутреннего геморроидального сплетения оценивалась при аноскопии: до 1 см; от 1-2 см; более 2 см., относительно сектора аноскопа [12]. Степень увеличения наружного геморроидального сплетения определяли относительно сектора окружности перианальной области: 0 – нет наружных узлов; А (до 1 см); Б (1-2 см); В (более 2 см); С множественные наружные геморроидальные узлы, более 2 см.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы SPSS (v. 18.0, Chicago, IL). Цифровые данные, отвечающие нормальному распределению,

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметры n (%)	Консервативное лечение N=200 (24,8)	Миниинвазивное лечение N=355 (44,2)	Хирургическое лечение N=249 (31,0)	Total N=804	Chi-Square Tests Asymp. Sig. (2-sided)
Возраст (лет) mean \pm SD min; max	44,6 \pm 12,08 20; 80	45,4 \pm 12,8 21;83	45,0 \pm 13,1 24;79	44,8 \pm 13,2 19; 83	0,785*
Пол					
мужчины, n (%)	99 (49,5)	162 (45,6)	131 (52,6)	392 (48,8)	0,233*
женщины, n (%)	101 (50,5)	193 (54,4)	118 (47,4)	412 (51,2)	
Goligher hemorrhoid grade, n (%)					
I	58 (29,0)	50 (14,1)	–	108 (13,4)	<0,001
II	75 (37,5)	211 (59,4)	12 (4,8)	298 (37,1)	
III	51 (25,5)	84 (23,7)	151 (60,6)	286 (35,6)	
IV	16 (8,0)	10 (2,8)	86 (34,5)	112 (13,9)	
Пациенты с факторами риска ГБ, n (%)					
Запоры	103 (51,5)	146 (41,8)	140 (54,9)	389 (48,4)	0,004
12 мес. – 5 лет	124 (62,0)	227 (65,0)	173 (67,8)	524 (65,2)	0,024
5-10 лет	11 (5,5)	30 (8,6)	9 (3,5)	50 (6,2)	
Более 10 лет	65 (32,5)	92 (26,3)	73 (28,6)	230 (28,6)	
Регулярный прием слабительных	10 (5,0)	14 (4,0)	11 (4,3)	35 (4,4)	0,531
Длительность дефекации более 5 мин.	138 (69,0)	220 (63,0)	161 (63,1)	519 (64,6)	0,650
Стул по Бристольской шкале 1-2 тип	31 (15,5)	44 (12,6)	30 (11,8)	105 (13,1)	0,554

* Wilcoxon signed-ranks test

Таблица 2. Частота клинических проявлений у пациентов, включенных в исследование (%)

Клинические проявления	стадия n (%)					*Asymp. Sig. (2-sided)
	I n=108	II n=298	III n=286	IV n=112	Итого n=804	
Пролапс n (%)	21 (19,4)	198 (66,4)	264 (92,3)	108 (96,4)	591 (73,5)	<0,001
Кровотечение n (%)	77 (71,3)	250 (83,9)	248 (86,7)	107 (95,5)	682 (84,8)	<0,001
Боль n (%)	39 (36,1)	85 (28,5)	133 (46,5)	62 (46,5)	319 (39,7)	<0,001
Отечность n (%)	23 (21,3)	76 (25,5)	191 (66,8)	98 (87,5)	388 (48,3)	<0,001
Зуд n (%)	64 (59,3)	193 (64,8)	208 (72,7)	83 (74,1)	548 (68,2)	0,018

* Chi-Square Tests

представлены как среднее со стандартным отклонением или медиана и диапазон. CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) анализ – использовался для построения прогностической модели проведенного лечения. Для сравнения результатов лечения использован тест Wilcoxon для двух зависимых выборов. Тест считали статистически значимым при $p < 0,005$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ были включены 804 пациента с геморроем, которые удовлетворяли критериям отбора. Средний возраст составил 44,8 \pm 12,7 (18-83) лет. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Все пациенты, включенные в исследования, обратились в период обострения геморроидальной болезни. Клинические проявления представлены в таблице 2. С целью купирования обострения заболевания все пациенты, включенные в исследование, полу-

чали системную флеботропную терапию (МОФФ, Детралекс) в сочетании с приемом пищевых волокон на основе семян подорожника («Мукофальк», «Фитомуцил-норм») 543 (68,0%). Местная терапия проводилась у 658 (82,2%) пациентов. Характер лечения представлен в таблице 3.

Системная терапия МОФФ длительностью от 16 до 30 дней проводилась у 637 (79,2%) пациентов трех групп (Табл. 4).

В результате предварительного консервативного лечения (В0-В2) 200 (24,8%) у пациентов с I-IV стадией заболевания клинические проявления геморроя были купированы, поэтому врачи продолжали лечить пациентов консервативно.

Миниинвазивное и хирургическое лечение проведено 355 (44,2%) и 249 (31,0%) пациентам, соответственно, при I-IV стадиях (Рис. 1).

Миниинвазивное и хирургическое лечение проведено в соответствии с национальными рекомендациями по колопроктологии [13]. У пациентов с III и IV стадией геморроя геморроидэктомия выполнена

Таблица 3. Частота применения системных местных препаратов (%)

Параметры n%	Консервативное лечение n=200	Миниинвазивное лечение n=349	Хирургическое лечение n=255	Total N=804
МОФФ (Детралекс)	196 (98,0)	347 (99,4)	248 (97,2)	791 (98,4)
Троксевазин	2 (1,0)	1 (0,3)	3 (1,2)	6 (0,7)
Флебодия 600	2 (1,0)	1 (0,3)	4 (1,6)	7 (0,9)
Пищевые волокна	123 (63,1)	235 (66,2)	185 (74,3)	543 (68,0)
НПВС	53 (26,5)	85 (23,9)	61 (24,5)	199 (24,8)
Топическая терапия	162 (81,8)	293 (82,5)	203 (82,2)	658 (82,2)

Таблица 4. Характер и длительность флеботропной терапии

Параметры n%	Консервативное лечение n=200	Миниинвазивное лечение n=349	Хирургическое лечение n=255	Total N=804
Детралекс	196 (98,0)	347 (99,4)	248 (97,2)	791 (98,4)
Троксевазин	2 (1,0)	1 (0,3)	3 (1,2)	6 (0,7)
Флебодия 600	2 (1,0)	1 (0,3)	4 (1,6)	7 (0,9)
Длительность флеботропной терапии МОФФ				
10-14 дней	33 (16,5)	42 (12,0)	29 (11,4)	104 (12,9)
15-20 дней	24 (12,0)	26 (7,4)	13 (5,1)	63 (7,8)
16-30 дней	143 (71,5)	281 (80,5)	213 (83,5)	637 (79,2)

в 129 (45,1%) и 82 (73,2%) наблюдениях, соответственно (Рис. 2).

Следует отметить, что на выбор хирургической тактики влияло состояние наружного геморроидального комплекса. В 210 (54,7%) случаях хирургическое лечение выполнено у пациентов с наличием увеличенных наружных геморроидальных узлов размером более 2 см. В то же время, малоинвазивное лечение проведено у пациентов либо с изолированной патологией (внутренним геморроем), либо в тех случаях,

когда наружный геморроидальный комплекс выражен незначительно (А до 1 см; Б 1-2 см) (Рис. 3).

К окончанию лечения отмечена регрессия симптомов геморроя во всех исследуемых группах (Рис. 4).

Анализ анкет по степени удовлетворенности результатами лечения, как пациентов, так и врачей, показывает, что в более чем 80% случаев врачи и пациенты были удовлетворены проведенным лечением. Однако полученные результаты не имеют статистической достоверности ($p < 0,001$) (Рис. 5, 6).

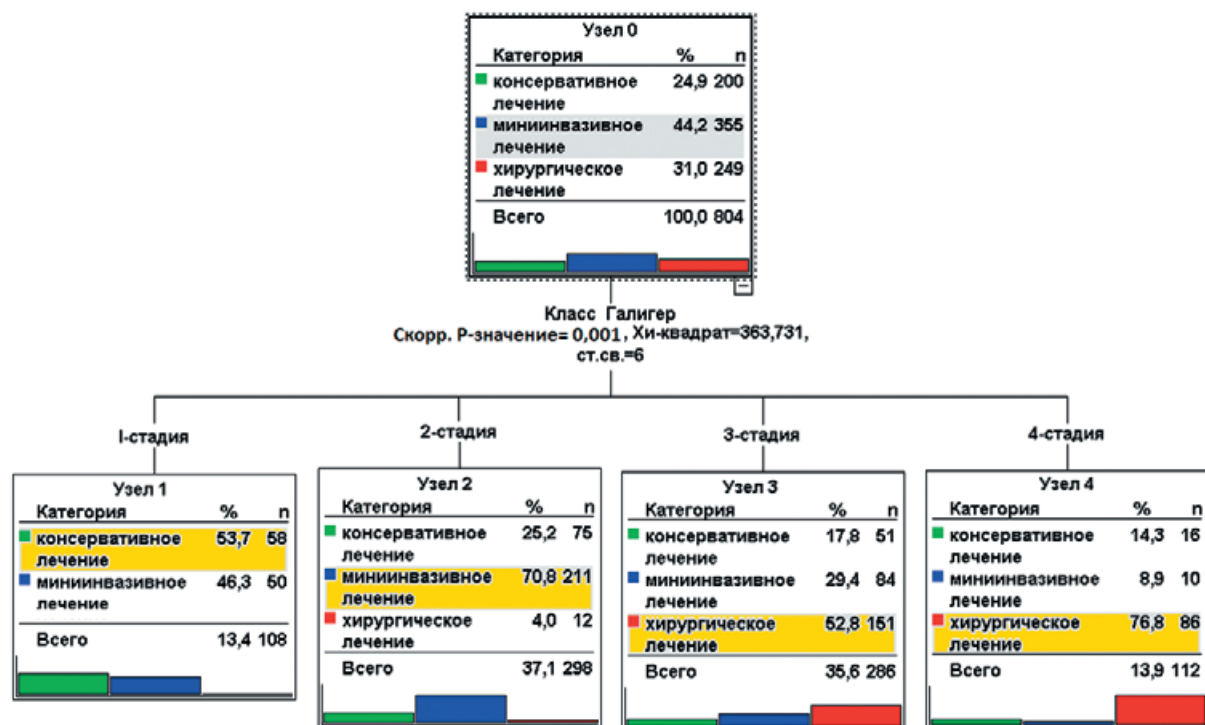


Рисунок 1. Характер проведенного лечения в зависимости от стадии хронического геморроя

ОБСУЖДЕНИЕ

Геморрой является распространенной патологией аноректальной области взрослого населения земного шара, занимая в структуре проктологических заболеваний одно из первых мест [14,15]. Значительное количество пациентов теряют трудоспособность, связанную с обострением заболевания, а около 20% пациентов нуждается в хирургической реабилитации, что требует времени для восстановления трудоспособности [15]. В связи с этим, лечение пациентов с геморроидальной болезнью является значимой медицинской и социально-экономической проблемой. До настоящего времени патогенез развития геморроидальной болезни до конца не изучен, однако выделяют два основных патологических фактора, приводящих к развитию заболевания. Прежде всего, это прогрессирующая дилатация сосудов и недостаточность венозного оттока, что связано с нарушением вегетативной регуляции подслизистых ано-

ректальных сосудов, инициирующей порочный круг [16,17]. Развитие дисбаланса между артериальным притоком и венозным оттоком из кавернозной ткани внутреннего геморроидального сплетения, приводит к аномальной дилатации веток ВПА и прогрессирующей гиперплазии кавернозной ткани [16,18,19]. Второй патологический фактор связан с развитием дегенеративных процессов в соединительной ткани геморроидального сплетения. Прогрессирующее разрушение связки Паркса и мышцы Трейца ведет к смещению «геморроидальной подушки» в анальный канал [20,21].

Нарушение внутренней регуляции кровотока и разрушение связочного аппарата геморроидального сплетения являются ключевыми факторами в патогенезе геморроидальной болезни [16,17].

Одним из факторов риска развития геморроя являются запоры и длительное натуживание. Эвакуация твердого калового болюса, вызывает повышение внутрибрюшного давления, приводя к усилению артериального притока к внутреннему геморроидальному

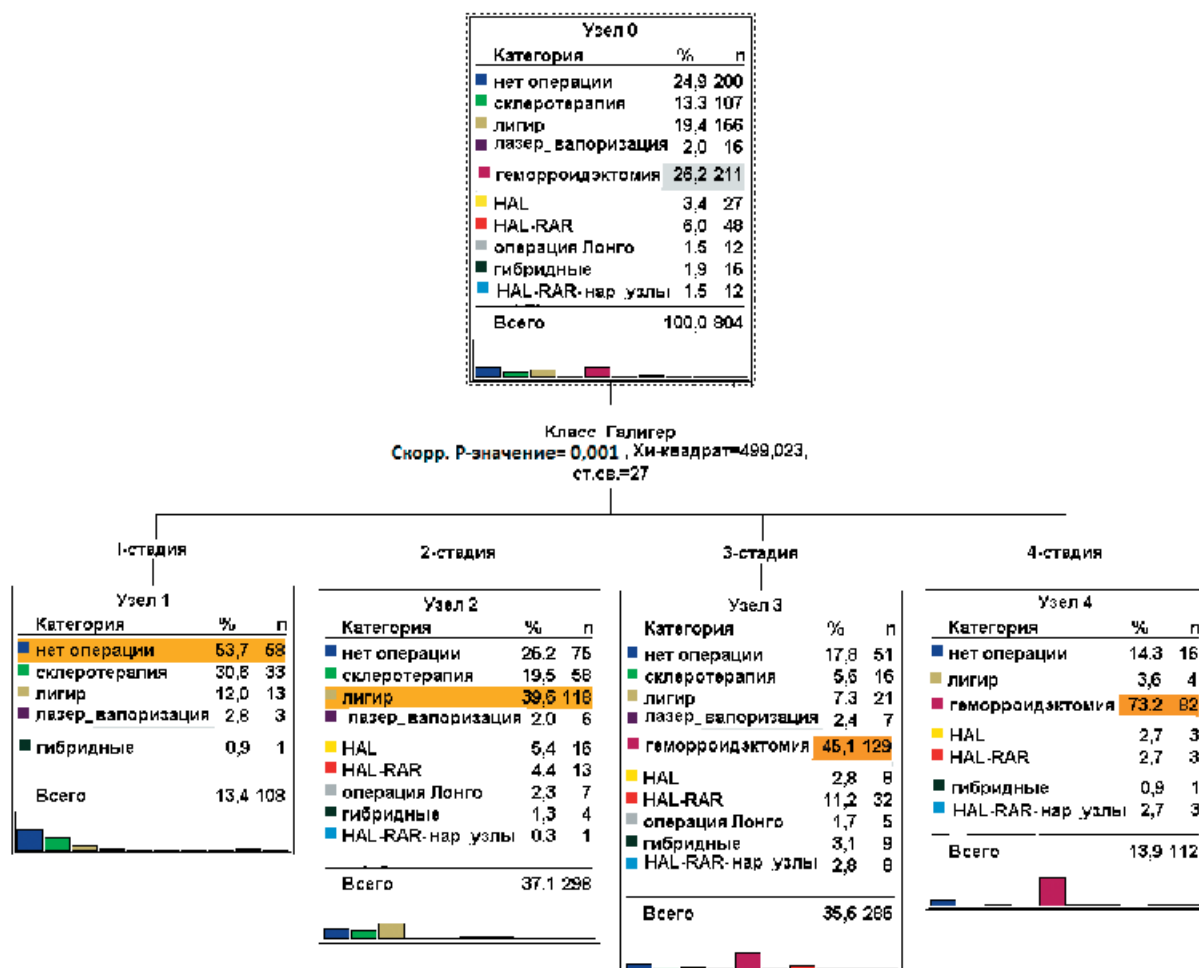


Рисунок 2. Выбор проведенного миниинвазивного и хирургического лечения в зависимости от стадии хронического геморроя

сплетению и, как следствие, затруднение венозного оттока, которое приводит к дилатации геморроидального сплетения и усиливает сдвиг «геморроидальной подушки» в сторону анального канала, разрушая связку Паркса и мышцу Трейтца, приводя к подвижности внутренних геморроидальных узлов и смещению их в сторону анального канала [22].

Современное представление о патогенезе геморроидальной болезни, формирует принципы консервативной терапии: модификация диетического режима, увеличение потребления клетчатки, применение флеботонических средств и топическая терапия свечами и мазями. Исследование Alonso-Coello P. et al. (2006) показало, что потребление пищевой клетчатки на 50% уменьшает клинические проявления геморроя в его начальных стадиях [23]. В тоже время при III и IV стадии геморроя потребление клетчатки не дает эффекта [24].

В нашем исследовании запорами страдали около 40% пациентов всех групп. Увеличение времени дефекации, более 6 мин., отмечено 60% случаев (Табл. 1). Системная флеботропная терапия МОФФ при лече-

нии геморроидальной болезни основывается на комплексном механизме действия МОФФ, которое проявляется в редукции капиллярной гиперпроницаемости, повышении венозного тонуса, что способствует ускорению артериовенозного кровотока. Снижение гипертензии улучшает оксигенацию, уменьшает воспалительный отек, предохраняет стенку сосуда, ингибируя патологические ферменты. Комплексный механизм действия МОФФ позволяет воздействовать на процессы, лежащие в основе проявлений острого геморроя, а также сводит к минимуму вероятность развития тромбоза геморроидальных узлов при хроническом геморрое [25-30].

Проведенный Alonso-Coello P. et al. (2006), мета-анализ 14 рандомизированных исследований показал, что использование флавоноидов в лечении пациентов с геморроем позволяет минимизировать клинические проявления заболевания. Отмечено снижение риска кровотечения на 67%, болевого синдрома – на 65%, зуда – на 35% и вероятности рецидива заболевания – на 47% [31]. Исследования последних

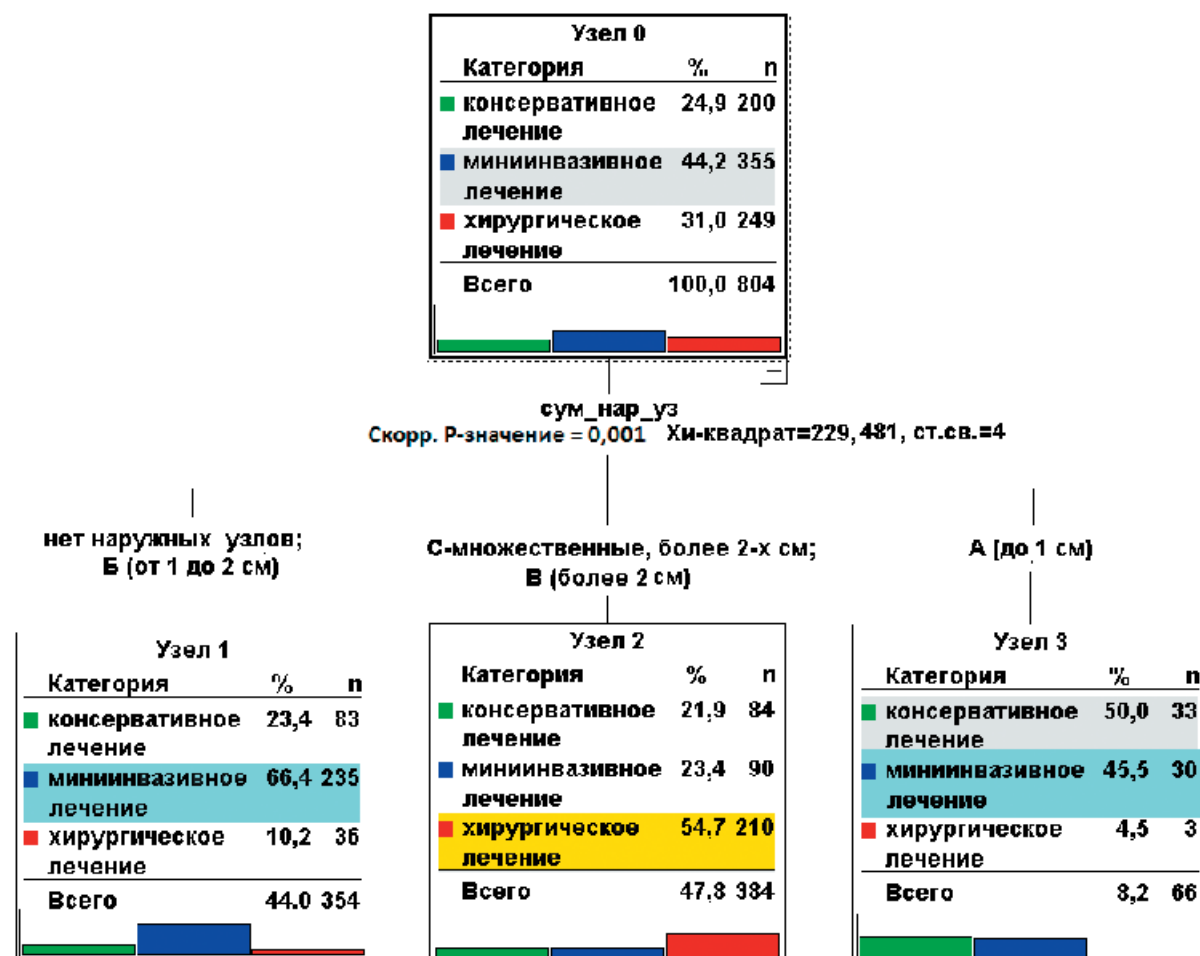


Рисунок 3. Характер проведенного миниинвазивного и хирургического лечения в зависимости от размеров наружных геморроидальных узлов

лет показывают, что МОФФ может уменьшить дискомфорт, боль и снизить развитие вторичных кровотечений после геморроидэктомии [29,31-40].

Местная терапия различными лекарственными препаратами традиционно используется в лечении геморроя, несмотря на отсутствие доказательной базы, подтверждающей ее эффективность. Для симптоматической терапии используются препараты, которые могут содержать различные ингредиенты: местные анестетики, кортикостероиды, антибиотики и противовоспалительные средства.

Характер лечения пациентов, в основном, зависит от стадии геморроя, предпочтения пациента и опыта врача. Ранние стадии внутреннего геморроя эффективно лечатся изменением характера питания и образа жизни, медикаментозно или сочетанием мининвазивных методов – латексного лигирования и склеротерапии. Хирургическое лечение показано при III и IV стадии геморроя [13,17].

Системная флеботропная терапия в сочетании с приемом пищевых волокон эффективна при консервативном лечении на всех стадиях геморроя [40,41]. В нашем исследовании терапия МОФФ (Детралекс) использовалась у 791 (98,4%) пациентов. Пищевые волокна получали 543 (68,0%) пациента. Топическое лечение использовали у 658 (82,2) пациентов. Анализ результатов исследования «RE-VISION» показывает, что для 200 (24,8%) пациентов с I-IV стадией геморроя врачи и пациенты предпочли консервативное лечение в связи с достигнутым положительным клиническим эффектом.

Сочетание системной флеботропной терапии (МОФФ) с миниинвазивным и хирургическим лечением проведено у 355 (44,2%) пациентов III и 249 (31,0%) с IV стадией геморроя, соответственно. На выбор метода (миниинвазивного или хирургического) лечения влияли не только клинические проявления заболевания и стадия геморроя, но и особенности его анатомиче-

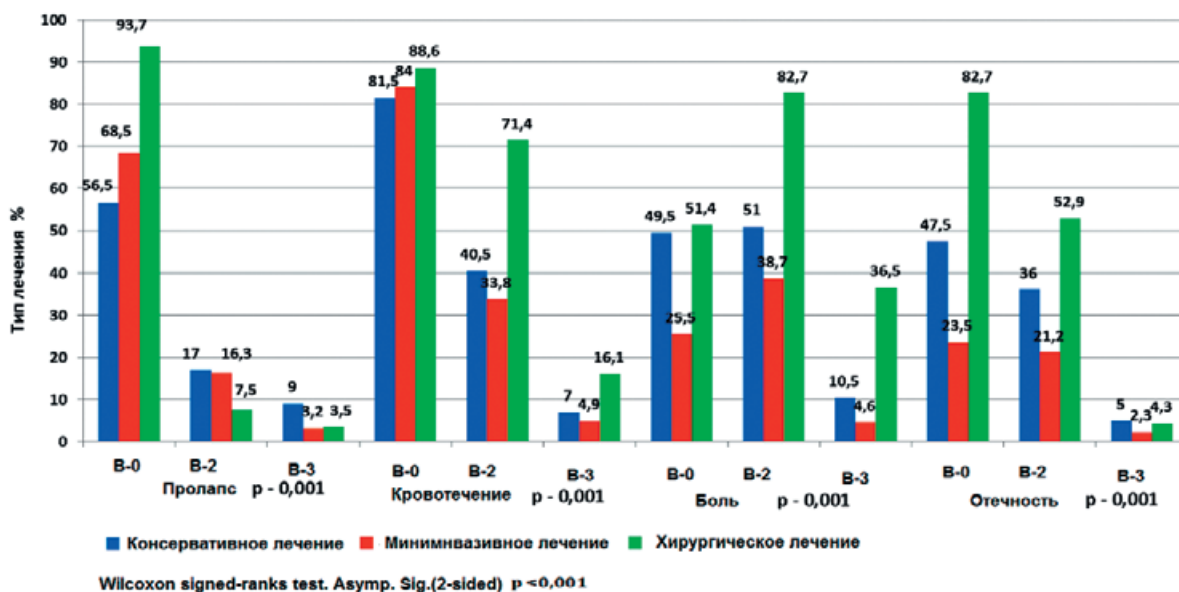


Рисунок 4. Сравнительная характеристика клинических проявлений до и после различных методов лечения геморроя

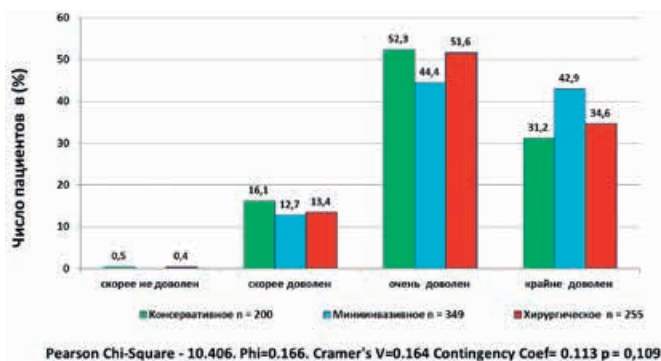


Рисунок 5. Сравнительная характеристика степени удовлетворенности пациентов проведенным лечением при применении различных методик

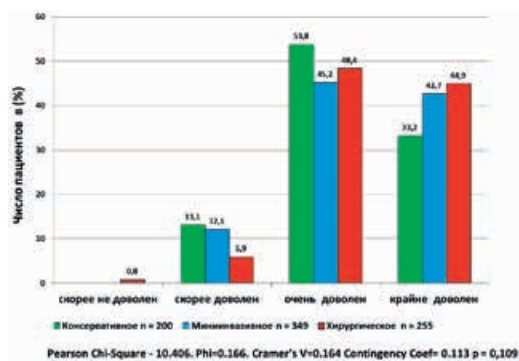


Рисунок 6. Сравнительная характеристика степени удовлетворенности врачей проведенным лечением при применении различных методик

ского статуса. Миниинвазивное лечение выполняли у пациентов с невыраженным наружным геморроидальным комплексом. В 210 (54,7%) наблюдениях хирургическое лечение проведено при наличии множественных гипертрофированных наружных геморроидальных узлов размером более 2 см (Рис. 3). Анализ анкет показал, что после 30-дневного курса в более чем 80% случаев пациенты отмечали удовлетворённость проведенным лечением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная терапия геморроя с применением МОФФ (Детралекс) показала свою эффективность в купировании основных клинических проявлений заболевания у пациентов I-II стадии геморроя. Пациентам III и IV стадиями геморроя требуется сочетание миниинвазивного и хирургического лечения. На выбор характера лечения влияет не только стадия геморроя, но и особенности его анатомического статуса. Использование МОФФ (Детралекс), позволяет снять обострение заболевания и выбрать адекватный метод

малоинвазивного или хирургического лечения для каждого конкретного пациента.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования – Загрядский Е.А., Богомазов А.М., Головки Е.Б.

Сбор материала – в программе приняли участие 79 колопроктологов из 48 городов Российской Федерации.

Обработка материала – Загрядский Е.А., Богомазов А.М., Головки Е.Б.

Статистическая обработка – Загрядский Е.А.

Написание текста – Загрядский Е.А.

Редактирование – Линник О.Г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Наблюдательная программа RE-VISION реализована при поддержке фармацевтической компании Сервье, которая не оказывала влияние на конечные результаты исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. М.: Митра Пресс, 2002; 192 с.
2. Altomare DF, Giuratrabocchetta S. Conservative and surgical treatment of haemorrhoids. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10:513-521.
3. Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK. Haemorrhoids: pathology, pathophysiology and aetiology. *Br J Surg.* 1994; 81(7):946-54.
4. Lohsiriwat V. Approach to hemorrhoids. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013; 15(7):332.
5. Lee JH, Kim HE, Kang JH, Shin JY, et al. Factors associated with hemorrhoids in Korean adults: Korean national health and nutrition examination survey. *Korean J Fam Med.* 2014; 35: 227-236.
6. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27: 215-220.
7. Baker H. Hemorrhoids. In: Longe JL, editor *Gale Encyclopedia of Medicine. 3rd ed. Detroit: Thomson Gale, 2006: 1766-1769.*
8. Tucker H, George E, Barnett D, Longson C. NICE Technology Appraisal on Stapled Haemorrhoidopexy for the Treatment of Haemorrhoids. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008; 90: 82-84.
9. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013; 310 (20):2191-94.
10. Thomson WHF. The nature of haemorrhoids. *Br.J. Surg.* 1975. 62 (7): 542-52.
11. Goligher JC. Haemorrhoids or piles. In: Golgher JC, editor. *Surgery of the anus rectum and colon. 4th ed. London: Bailliere Tindall. 1980; p. 96.*
12. Загрядский Е.А., Богомазов А.М., Головки Е.Б. Классификация хронического геморроя, критерии объективности. *Колопроктология.* 2019; № 1(67), том 18, с. 46-56.
13. Шелыгин Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология. под ред. Ю.А. Шелыгина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 528 с.
14. Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation: an epidemiologic study. *Gastroenterology.* 1990; 98:380-6.
15. Seok-Gyu S, Soung-Ho K. Optimal treatment of symptomatic hemorrhoids. *J Korean Soc Coloproctol.* 2011; 27(6):277-81.
16. Aigner F, Gruber H, Conrad F, et al. Revised morphology and hemodynamics of the anorectal vascular plexus: impact on the course of hemorrhoidal disease. *Int J Colorectal Dis.* 2009; 24:105-13.
17. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol.* 2012; 18:2009-17.
18. Aigner F, Bodner G, Gruber H, et al. The vascular nature of hemorrhoids. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10:1044-50.
19. Aigner F, Bodner G, Conrad F et al. The superior rectal artery and its branching pattern with regard to its clinical influence on ligation techniques for internal hemorrhoids. *Am J Surg.* 2004; 187(1):102-108.
20. Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK. Haemorrhoids: pathology, pathophysiology and aetiology. *Br J Surg.* 1994; 81(7):946-54.
21. Morgado PJ, Suárez JA, Gómez LG, Morgado PJ. Histoclinical basis for a new classification of hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum.* 1988;31:4744-80.
22. Johanson JF, Sonnenberg A. Constipation is not a risk factor for hemorrhoids: a case-control study of potential etiological agents. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89:1981-6.
23. Alonso-Coello P, Mills E, Heels-Ansdell D, et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:181-8.
24. Moesgaard F, Nielsen ML, Hansen JB, Knudsen JT. High-fiber diet reduces bleeding and pain in patients with hemorrhoids: a double-blind trial of Vi-Siblin. *Dis Colon Rectum.* 1982; 25:454-56.
25. Благодарный Л.А. Осложненный геморрой: диагностика и лечение. *Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная*

хирургия. 2015; № (3-4), с. 29-34.

26. Стойко Ю.М., Крылов Н.Н., Сотникова В.А. Патогенетические аспекты консервативной терапии геморроя. *Колопроктология*. 2006; № 2(16), с. 48-51.

27. Allegra C, Bartolo MJR, Carioti B, et al. Microlymphography: assessment of Daflon 500 mg activity in patients with chronic venous insufficiency. *Phlebologie*. 1999; 52(3):353-6.

28. Dimitroulopoulos D, Tsamakidis K, Xinopoulos D, Karaitianos I et al. Prospective, randomized, controlled, observer-blinded trial of combined infrared photocoagulation and micronized purified flavonoid fraction versus each alone for the treatment of hemorrhoidal disease. *Clin Ther*. 2005; 27:746-54.

29. Godeberge PH. Daflon 500 mg is significantly more effective than placebo in the treatment of haemorrhoids. *Phlebology*. 1992;7(Suppl 2):61-3.

30. Kastenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005; 3(1):1-9.

31. Alonso-Coello P, Zhou Q, Martinez-Zapata MJ, et al. Meta-analysis of flavonoids for the treatment of haemorrhoids. *Br J Surg*. 2006; 93:909-20.

32. Асташов В.Л., Тимченко Д.А. Опыт использования микронизированной очищенной фракции флавоноидов в комплексном лечении геморроидальной болезни. *Колопроктология*. 2012; № 2 (40), с. 30-33.

33. Благодарный Л.А., Соттаева В.Х. Применение Детралекса в комплексном лечении хронического геморроя 3-4 степени. *Колопроктология*. 2007; № 4 (22), с. 15-17.

34. Astashov V., Timchenko D. Benefits of micronized purified flavonoid fraction in the reduction of symptoms after operation for hemorrhoidal disease. *Phlebolympology*. 2014; 21(2):95-99.

35. Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology*. 1994; 45:566-73.

36. Ho YH, Foo CL, Seow-Choen F, Goh HS. Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after haemorrhoidectomy. *Br J Surg*. 1995; 82(8):1034-5.

37. Ho Y-H, Tan M, Seow-Choen F. Micronized purified flavonoid fraction compared favorably with rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids hemorrhoids: randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43(1): 66-9.

38. La Torre F, Nicolai AP. Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy: results of a randomized, controlled, clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47:704-10.

39. Misra MC, Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. *Br J Surg*. 2000; 87(7):868-72.

40. Помазкин, В.И., Мансуров Ю.В. Влияние «Детралекса» на болевой синдром после геморроидэктомии. *Колопроктология*. 2009; №2(28), с. 12-14.

41. Thanapongsathorn W, Vajrabukka T. Clinical trial of oral diosmin (Daflon®) in the treatment of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 1992; 35(11): 1085-1088.

42. Zagriadskii E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B. Conservative Treatment of Hemorrhoids: Results of an Observational Multicenter Study. *Adv Ther*. 2018; 35(11):1979-92.

REFERENCES

1. Vorobiev G.I., Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Hemorrhoids. *M.: Mitra Press*, 2002; 192 p. (in Russ.)

2. Altomare DF, Giuratrabocchetta S. Conservative and surgical treatment of haemorrhoids. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:513-521.

3. Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK. Haemorrhoids: pathology, pathophysiology and aetiology. *Br J Surg*. 1994; 81(7):946-54.

4. Lohsiriwat V. Approach to hemorrhoids. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013; 15(7):332.

5. Lee JH, Kim HE, Kang JH, et al. Factors associated with hemorrhoids in Korean adults: Korean national health and nutrition examination survey. *Korean J Fam Med*. 2014; 35: 227-236.

6. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, Stift A. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis*. 2012; 27: 215-220.

7. Baker H. Hemorrhoids. In: Longe JL, editor *Gale Encyclopedia of Medicine*. 3rd ed. Detroit: Thomson Gale. 2006: 1766-1769.

8. Tucker H, George E, Barnett D, Longson C. NICE Technology Appraisal on Stapled Haemorrhoidopexy for the Treatment of Haemorrhoids. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008; 90: 82-84.

9. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013; 310 (20):2191-94.

10. Thomson WHF. The nature of haemorrhoids. *Br J Surg*. 1975. 62(7): 542-52.

11. Goligher JC. Haemorrhoids or piles. In: Golgher JC, editor. *Surgery of the anus rectum and colon*. 4th ed. London: Bailliere Tindall. 1980. P. 96.

12. Zagriadskiy E.A, Bogomazov A.M., Golovko E.B. Classification of Hemorrhoidal Disease, Criteria of objectivity. *Koloproktologia*. 2019; no. 1(67), pp. 46-56. (in Russ.).

13. Shelygin Yu.A. Klinicheskie rekomendacii. *Koloproktologia*.

pod red. Yu.A. Shelygina. *M.: GEOTAR-Media*. 2015; 528 p. (in Russ.)

14. Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation: an epidemiologic study. *Gastroenterology*. 1990; 98:380-6.

15. Seok-Gyu S, Soung-Ho K. Optimal treatment of symptomatic hemorrhoids. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011; 27(6):277-81.

16. Aigner F, Gruber H, Conrad F, et al. Revised morphology and hemodynamics of the anorectal vascular plexus: impact on the course of hemorrhoidal disease. *Int J Colorectal Dis*. 2009; 24:105-13.

17. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol*. 2012; 18:2009-17.

18. Aigner F, Bodner G, Gruber H, et al. The vascular nature of hemorrhoids. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10:1044-50.

19. Aigner F, Bodner G, Conrad F et al. The superior rectal artery and its branching pattern with regard to its clinical influence on ligation techniques for internal hemorrhoids. *Am J Surg*. 2004; 187(1):p. 102-108.

20. Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK. Haemorrhoids: pathology, pathophysiology and aetiology. *Br J Surg*. 1994; 81(7):946-54.

21. Morgado PJ, Suárez JA, Gómez LG, Morgado PJ. Histoclinical basis for a new classification of hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum*. 1988;31:4744-80.

22. Johanson JF, Sonnenberg A. Constipation is not a risk factor for hemorrhoids: a case-control study of potential etiological agents. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89:1981-6.

23. Alonso-Coello P, Mills E, Heels-Ansdell D, et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:181-8.

24. Moesgaard F, Nielsen ML, Hansen JB, Knudsen JT. High-fiber diet reduces bleeding and pain in patients with hemorrhoids: a double-blind trial of Vi-Siblin. *Dis Colon Rectum*. 1982; 25:454-56.

25. Blagodarny L.A. Complicated hemorrhoids: diagnosis and treatment. *Ambulatory surgery: hospital-replacing technology*. 2015; no. 3-4, pp. 29-34. (in Russ.).
26. Stoiko Yu.M., Krylov N.N., Sotnikova V.A. Pathogenetic aspects of conservative therapy of hemorrhoids. *Koloproktologia*. 2006; no. 2 (16), pp. 48-51. (in Russ.).
27. Allegra C, Bartolo MJR, Carioti B, et al. Microlymphography: assessment of Daflon 500 mg activity in patients with chronic venous insufficiency. *Phlebologie*. 1999; 52(3):353-6.
28. Dimitroulopoulos D, Tsamakidis K, Xinopoulos D, Karaitianos I et al. Prospective, randomized, controlled, observer-blinded trial of combined infrared photocoagulation and micronized purified flavonoid fraction versus each alone for the treatment of hemorrhoidal disease. *Clin Ther*. 2005; 27:746-54.
29. Godeberge PH. Daflon 500 mg is significantly more effective than placebo in the treatment of haemorrhoids. *Phlebology*. 1992;7(Suppl 2):61-3.
30. Kastenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005; 3(1):1-9.
31. Alonso-Coello P, Zhou Q, Martinez-Zapata MJ, et al. Meta-analysis of flavonoids for the treatment of haemorrhoids. *Br J Surg*. 2006; 93:909-20.
32. Astashov V.L., Timchenko D.A. Experience of using micronized purified flavonoid fraction in complex treatment of hemorrhoidal disease. *Koloproktologia*. 2012; no. 2 (40), pp. 30-33. (in Russ.).
33. Blagodarny L.A., Sottaeva V.H. Detralex Application in the complex treatment of chronic hemorrhoids 3-4 degrees. *Koloproktologia*. 2007; no. 4 (22), pp. 15-17. (in Russ.).
34. Astashov V., Timchenko D. Benefits of micronized purified flavonoid fraction in the reduction of symptoms after operation for hemorrhoidal disease. *Phlebo lymphology*. 2014; 21(2):95-99.
35. Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology*. 1994; 45:566-73.
36. Ho YH, Foo CL, Seow-Choen F, Goh HS. Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after haemorrhoidectomy. *Br J Surg*. 1995; 82(8):1034-5.
37. Ho Y-H, Tan M, Seow-Choen F. Micronized purified flavonoid fraction compared favorably with rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids hemorrhoids: randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43(1): 66-9.
38. La Torre F, Nicolai AP. Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy: results of a randomized, controlled, clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47:704-10.
39. Misra MC, Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. *Br J Surg*. 2000; 87(7):868-72.
40. Pomazkin V.I., Mansurov Yu.V. Influence of Detralex on pain syndrome after hemorrhoidectomy. *Koloproktologia*. 2009; no. 2(28): pp. 12-14. (in Russ.).
41. Thanapongsathorn W, Vajrabukka T. Clinical trial of oral diosmin (Daflon®) in the treatment of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 1992; 35(11): 1085-1088.
42. Zagriadskii E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B. Conservative Treatment of Hemorrhoids: Results of an Observational Multicenter Study. *Adv Ther*. 2018; 35(11):1979-92.

РОЛЬ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ГЕМОРОИДЭКТОМИИ

Иванов В.В., Лебедев И.С., Благодарный Л.А.

ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ, г. Москва, Россия

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

Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, г. Москва, Россия

Терапия боли в раннем послеоперационном периоде – это актуальная междисциплинарная проблема во всех хирургических специальностях. Боль в первые сутки после операции является ключевой жалобой пациентов, перенесших геморроидэктомию. Классическим подходом к обезболиванию данной категории пациентов является последовательное использование таких методов, как системная анальгезия с применением НПВП и агонистов опиоидных рецепторов. В настоящее время исследуются альтернативные подходы к обезболиванию данной категории пациентов. Одним из самых перспективных являются комбинированные суппозитории Релиф Про (флуокортолон + лидокаин). Применение Релифа Про в послеоперационном периоде позволяет снизить болевой синдром в 2 раза уже в первый день применения и избежать дополнительного назначения сильных опиоидных анальгетиков.

[Ключевые слова: геморроидэктомия, послеоперационное обезбоживание, флуокортолон, лидокаин]

.....
Для цитирования: Иванов В.В., Лебедев И.С., Благодарный Л.А. Роль местной терапии болевого синдрома у пациентов после геморроидэктомии. *Колопроктология*. 2019; т. 19, № 4(70), с. 110-115.
.....

ROLE OF TOPICAL TREATMENT OF PAIN SYNDROME IN PATIENTS AFTER HEMORROIDECTOMY

Ivanov V.V., Lebedev I.S., Blagodarny L.A.

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

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

AIM: to estimate efficacy of local use of fluocortolone pivalate combined with lidocaine for postoperative pain after excisional hemorrhoidectomy. PATIENTS AND METHODS: two-hundred patients were included in retrospective study. All patients underwent excisional hemorrhoidectomy. Patients were divided in two groups, each group included 100 patients comparable in demographics, hemorrhoids stage. Traditional postoperative systemic pain relief was used in both groups and included NSAIDs and opioid receptor antagonists. The main group included patients with postoperative additional local use of fluocortolone pivalate in combination with lidocaine in operative theatre, every day after during postoperative control examination and after each defecation up to 7 days after surgery. The pain intensity was estimated using visual analog scale (VAS).

RESULTS: on the 1st day after surgery pain was less intensive in the main group (1.57 vs 3.24; $p < 0,05$), as well as on the 3d day (0,91 vs 2.48; $p < 0,05$) and on 7th day (0.63 vs 1.12; $p < 0,05$).

CONCLUSION: local use of fluocortolone pivalate combined with lidocaine reduces postoperative pain twice.

[Key words: hemorrhoidectomy, post operation pain management, fluocortolone, lidocaine]

.....
For citation: Ivanov V.V., Lebedev I.S., Blagodarny L.A. Role of topical treatment of pain syndrome in patients after hemorrhoidectomy. *Koloproktologia*. 2019; v. 19, no. 4(69), pp. 110-115.
.....

Адрес для переписки: Иванов Владимир Васильевич, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ; тел. 89175589696; e-mail: prozektura@mail.ru

Терапия боли в раннем послеоперационном периоде – это актуальная междисциплинарная проблема во всех хирургических специальностях [1,2,3]. Традиционно обезбоживание при лечении геморроя складывается из двух больших этапов. Первый – это самостоятельная консервативная терапия, применяемая, в основном, при остром геморрое. Второй – это лечение послеоперационного болевого синдрома, выполняемое как после малоинвазивного лечения геморроя, так и после геморроидэктомии. По

мнению многих авторов, именно комбинированное консервативное лечение болевого синдрома после геморроидэктомии с включением в него системной терапии (флеботонические препараты, обезболивающие средства – в виде нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП), и местного лечения, как в пред- так и в послеоперационном периоде обладает наибольшей эффективностью [1,4-7].

До настоящего времени в России классическая геморроидэктомия по Миллиган-Моргану остается

ведущим методом лечения поздних стадий (3-4) геморроя и производится у 75-79% пациентов [4,5,8]. В других странах частота применения геморроидэктомии составляет 20-27% от нуждающихся в инвазивном лечении. Остальным пациентам выполняются такие малоинвазивные методики, как склерозирующее лечение, лигирование геморроидальных узлов латексными кольцами и дезартеризация геморроидальных узлов с мукопексией [1,4,5,7,9]. В настоящее время ведется активная разработка комбинированных малоинвазивных вмешательств поздних стадий геморроя, выполняемых в амбулаторных условиях.

Требования к хирургическому, как и любому другому виду лечения геморроя, достаточно высоки. Это радикальность и эффективность хирургического вмешательства с уменьшением длительности послеоперационной реабилитации. Поскольку боль в первые сутки после геморроидэктомии является ключевой жалобой пациентов, в послеоперационном периоде важнейшей задачей становится уменьшение интенсивности и длительности болевого синдрома.

Как и всякое хирургическое вмешательство, геморроидэктомия имеет свои преимущества и недостатки. Преимущества – это высокий радикализм вмешательства, удобство выполнения операции, особенно при наличии высокотехнологичного оборудования. Недостатками традиционной геморроидэктомии являются: прежде всего, болевой синдром в 34-41% случаев и связанные с ним дизурические расстройства, отмеченные у 15-24% пациентов. Гораздо реже зарегистрированы послеоперационные кровотечения – у 2-3%. В отдаленном периоде в 2-3% случаев отмечены такие осложнения, как стриктура анального канала и недостаточность анального сфинктера. К тому же длительность реабилитации после классической геморроидэктомии колеблется от 34 до 58 дней [3,5,7,9].

Выраженный послеоперационный болевой синдром, наиболее частое осложнение геморроидэктомии, скорее всего, обусловлен повреждением нервных окончаний анального канала и анодермы во время операции [10]. Для его уменьшения некоторые авторы рекомендуют заканчивать вмешательство периаанальной анестезией, например, 0,2% 20-30 мл ропивакаина. Также в этой ситуации могут применяться спинальная анестезия в течение 3-5 дней или блокада срамного нерва.

Классическим подходом к обезболиванию данной категории пациентов является последовательное использование таких методов, как системная анальгезия с назначением НПВП и агонистов опиоидных рецепторов. Альтернативой подобного обезболивания является применение после геморроидэктомии таких местных препаратов, как Релиф Адванс с бензо-

каином и Релиф Про. Релиф Про, помимо лидокаина, содержит флуокортолона пивалат, стероидный гормон, ведущий к уменьшению числа воспалительных осложнений [6].

Официальная комбинация флуокортолона пивалата и лидокаина доступна к применению в двух формах: в виде крема и ректальных свечей. Данная лекарственная комбинация была нами включена в анальгетическую терапию пациентам, перенесшим оперативное вмешательство на прямой кишке с целью оценки эффективности и безопасности ее применения в послеоперационном периоде у больных, страдающих геморроем.

ПАЦИЕНТЫ МЕТОДЫ

Исследование проведено в хирургическом отделении больницы с 2017 по 2018 гг. В исследование мы включили пациентов, преимущественно, с 3 и 4 стадиями хронического геморроя, которые перенесли радикальное хирургическое лечение по методике Миллигана-Моргана. Исследование носило ретроспективный рандомизированный характер и включало 200 пациентов, разделенных на 2 равные группы. Группы пациентов были сопоставимы по половозрастной структуре и характеру основного заболевания (Рис. 1-3).

В послеоперационном периоде всем пациентам назначалась базисная трехступенчатая анальгетическая терапия, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и Министерства здравоохранения России [11]. 1-я ступень купирования болевого синдрома включала пероральное применение анальгетиков и НПВП (парацетамола и кеторолака), такая терапия назначалась всем пациентам. При недостаточной эффективности препаратов первой линии больному назначались препараты 2-й ступени – слабые агонисты опиоидных рецепторов (трамадол), в случае дальнейшего сохранения выраженного болевого синдрома переходили на 3-ю ступень терапии сильными агонистами опиоидных рецепторов (тримеперидин).

В основную группу было включено 100 пациентов. Критерием определения в данную группу послужило назначение в качестве дополнительного обезболивающего метода свечей, содержащих флуокортолона пивалат и лидокаин (Релиф Про). Согласно принятой в клинике методике, суппозитории вводились в анальный канал сразу после операции, во время перевязки, в т.ч. и с пальцевым исследованием, а также после каждой дефекации в дополнение к классической схеме анальгетической терапии.

В группу сравнения было включено 100 пациентов. В данной группе с целью обезболивания приме-

нялась только классическая трёхступенчатая схема анальгетической терапии.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на 1, 3 и 7 сутки послеоперационного периода. Также проводился анализ частоты применения различных видов анальгетической терапии, скорость послеоперационного восстановления и частота развития нежелательных явлений. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2007, Statistica 2006 и включала подсчет средних арифметических величин (M) и стандартных ошибок средних арифметических (m), стандартного отклонения (σ). В работе использовались методы параметрической статистики (t – критерий Стьюдента). В общем виде статистически достоверными признавались различия, при которых уровень достоверности (p) составлял более 95,0% ($p < 0,05$), либо более 99,0% ($p < 0,01$), в остальных случаях различия признавались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

После извлечения данных 200 пациентов, одна половина которых получала Релиф Про, вторая – только общую обезболивающую терапию, они были проанализированы по своим демографическим характеристикам на предмет сопоставимости. Средний возраст пациентов составил $46,5 \pm 15,1$ (находился в пределах от 18 до 87 лет), в основной группе – $45,8 \pm 15,0$ лет (находился в пределах от 18 до 87 лет), в группе сравнения – $47,2 \pm 15,2$ (находился в пределах от 20 до 80 лет). Из 200 пациентов 47% – мужчины, 53% – женщины, при этом в основной группе мужчины составляли 41% и женщины – 59% от общего числа включенных в группу пациентов, в группе сравнения – 53% и 47%, соответственно, (Рис. 1).

По социальному статусу мы выделили следующие подгруппы пациентов: учащиеся, работающие, неработающие и пенсионеры (Рис. 2). Как видно из графика, большинство пациентов (около половины) в обеих группах являлись активными трудоустроенными людьми, для которых было критически важным оптимизировать срок пребывания в стационаре.

Анализируя диагнозы пациентов, можно отметить значительное преобладание больных с 3 и 4 стадией геморроя (Рис. 3). При выставлении основного диагноза использовали стандартную классификацию МКБ-10 (код K64.0 – Геморрой первой степени; K64.1 – Геморрой второй степени; K64.2 – Геморрой третьей степени; K64.3 – Геморрой четвертой степени). Таким образом, более 90% пациентов из общей

выборки страдали геморроем 3-4 степени, при котором показано радикальное оперативное лечение.

В основную группу были включены данные 100 пациентов, которым в послеоперационном периоде в качестве дополнительного обезболивающего метода применялись свечи, содержащие флуокортолона пивалат и лидокаин. Уровень боли по шкале ВАШ в данной группе составлял на 1-й день после операции $1,57 \pm 0,72$, при исследовании на 3 день он уменьшался на 42% и составлял $0,91 \pm 0,89$. К 7 дню наблюдения уровень боли по ВАШ составил $0,63 \pm 0,32$



Рисунок 1. Распределение пациентов по полу (%)

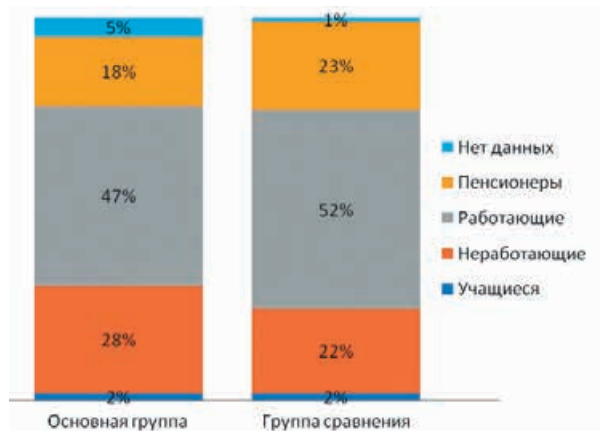


Рисунок 2. Распределение пациентов по социальному статусу (%)



Рисунок 3. Распределение пациентов по основному диагнозу (%)

ретроспективно, что было на 60% меньше исходного уровня ($p<0,05$) (Рис. 4).

В связи с обеспечением адекватного обезболивания при местном использовании комбинации стероида и анестетика анальгетическая терапия 2-ой линии (агонистом опиоидных рецепторов – трамаолом) потребовалась лишь у трех (3%) пациентов в основной группе. Опиоидные анальгетики в данной группе не применялись (Рис. 5).

В группу сравнения были включены данные о лечении 100 пациентов, которым проводилась исключительно классическая трёхступенчатая схема анальгетиче-

ской терапии с использованием НПВП (в основном, кеторолак) после операции. Уровень боли по шкале ВАШ в данной группе составил в 1 день $3,24\pm 0,69$, к 3 дню уменьшился только на 24% до $2,48\pm 1,13$, а к концу периода наблюдения составлял $1,12\pm 0,78$, соответственно ($p<0,05$ по сравнению с исходными данными).

Относительно высокий уровень боли у пациентов группы сравнения привел к значительной частоте перехода на следующие ступени анальгетической терапии. Поэтому у 18 (18%) пациентов применялась терапия слабыми агонистами опиоидных рецепторов,

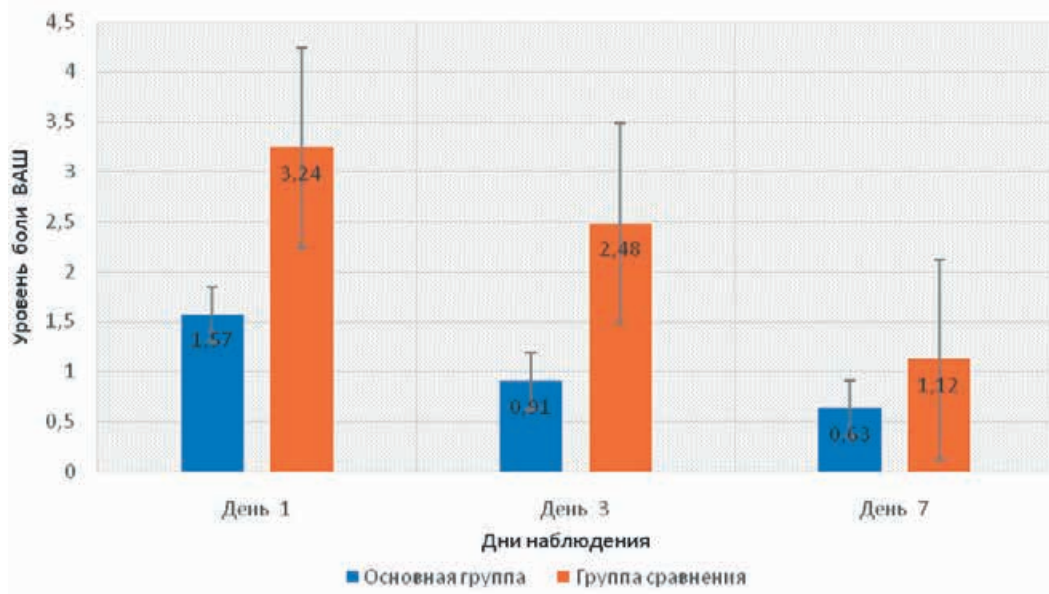


Рисунок 4. Динамика уровня боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в послеоперационном периоде (баллы)

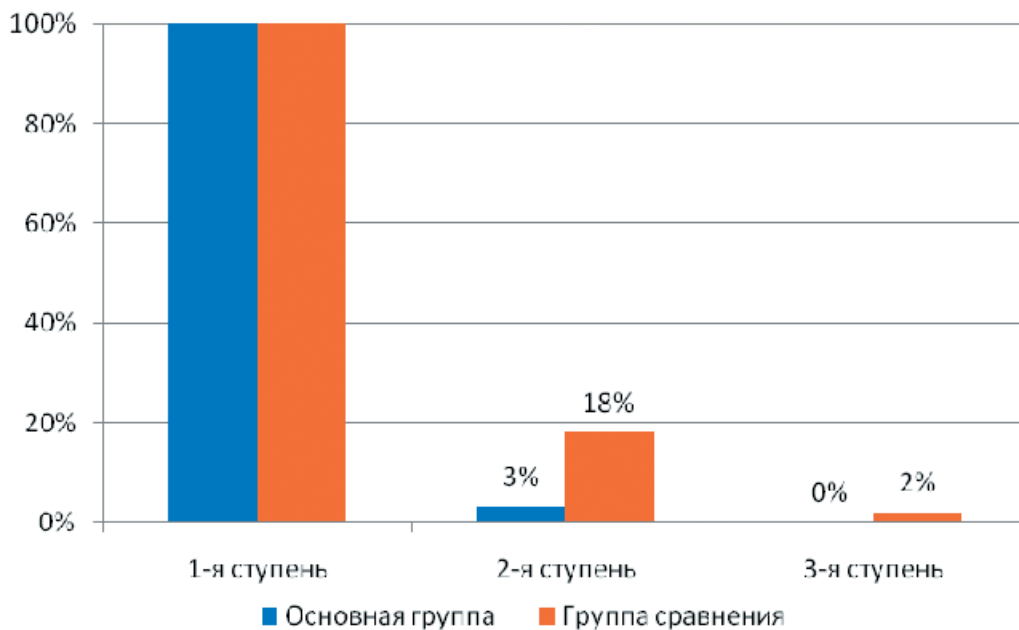


Рисунок 5. Частота использования дополнительных видов обезболивающей терапии 2-3 ступени (%)

а в 2 (2%) случаях интенсивность болевого синдрома заставила присоединить к терапии сильные опиоиды. Следует отметить, что более выраженное купирование боли у пациентов основной группы сопровождалось и более ранней активацией больных, ускоренным возвращением к привычному образу жизни и физической подвижности. При анализе среднего срока пребывания в стационаре показатели для основной группы составили $5,67 \pm 0,8$ дней, в то время как для группы сравнения были на 1 день больше – $6,75 \pm 1,21$ дней ($p > 0,05$).

При послеоперационном наблюдении пациентов в обеих группах не было выявлено нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов. Случаев кровотечения в раннем послеоперационном периоде также не было зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Показаниям для медикаментозного лечения геморроя является как острая, так и хроническая форма заболевания. При этом консервативное лечение, как самостоятельный метод, чаще всего используется при остром тромбозе наружных и/или внутренних геморроидальных узлов, хроническом геморрое 1 и 2 стадии. При поздних (3,4) стадиях заболевания медикаментозное лечение применяется в предоперационном периоде, в качестве поддерживающей терапии и в период послеоперационной реабилитации с целью снижения интенсивности болевого синдрома, риска воспалительных осложнений перианальной области, кровоточивости ран и др. [1,4,6,7].

Лечение как острого, так и хронического геморроя складывается из применения препаратов как системного, так и местного действия. Прежде всего, это препараты, размягчающие стул, местные и системные обезболивающие препараты (НПВП, реже – наркотические анальгетики), а также средства с противовоспалительным эффектом (ГКС) [1,3-6].

Выбор препарата или группы препаратов после геморроидэктомии во многом обусловлен индивидуальным решением хирурга, однако наиболее эффективным является комбинированное послеоперационное лечение с привлечением системных и местных обезболивающих и противовоспалительных препаратов. Одним из таких препаратов является Релиф Про, содержащий ГКС – флуокортолон и местный анестетик лидокаин. Лидокаин является универсальным местным анестетиком, получившим повсеместное распространение в хирургической практике благодаря сбалансированным свойствам в отношении скорости, длительности и силе анестезирующего эффекта, а также низкому аллергенному потенциалу. Лидокаин не только быстро, в течение нескольких минут блоки-

рует проведение нервных импульсов, но и обладает собственными противовоспалительными свойствами [12]. Это позволяет облегчить состояние пациента буквально сразу, после первого применения препарата, а также дает время для развития эффекта стероидного компонента. В клинических условиях применение комбинации лидокаина и флуокортолона позволило достичь двукратного снижения боли уже в 1-й день по сравнению с группой без дополнительного лечения ($p < 0,05$). Разница в интенсивности болевого синдрома сохранялась на всем протяжении выборки данных и достигала максимума на 3 день (в 2,7 раз), к 7-му дню составляла 1,8 (Рис. 4).

Известно, что ГКС реализуют свое действие путем связывания с внутриклеточными рецепторами, благодаря чему активно подавляют все стадии воспаления, а также оказывают опосредованное действие на сужение мелких сосудов [13]. Это позволяет поддерживать первоначальный положительный эффект лидокаина и подавить воспаление на продолжительное время. Устранение отека и блокирование выработки медиаторов воспаления на локальном уровне приводит к уменьшению раздражения периферических нервных волокон, что позволяет в полной мере развиться эффекту местных анестетиков [3,14]. Поэтому применение фиксированной комбинации является крайне важным для послеоперационного ведения пациентов, поскольку позволяет подавить боль, практически не применяя опиоидные анальгетики. В основной группе доля пациентов, получавших трамадол, была в 6 раз меньше группы сравнения (3% против 18%), и ни в одном случае не проводилось назначения сильных наркотических анальгетиков (Рис. 5).

Настоящее исследование в полной мере подтверждает тенденцию к омоложению геморроя и высокой распространенности тяжелых стадий заболевания у лиц активного, трудоспособного возраста. Адекватное послеоперационное ведение таких пациентов требует их скорейшего обезболивания и возвращения к активной деятельности. В этой связи представляется очень важной тенденция к сокращению сроков пребывания в стационаре на 1,08 дней, показанная на фоне применения суппозиториев Релиф Про.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация флуокортолона с лидокаином является эффективным обезболивающим средством для терапии пациентов, перенесших геморроидэктомию, и позволяет уменьшить интенсивность болевого синдрома в 2 раза уже в первый день применения ($p < 0,05$).
2. Применение комбинированных суппозиториев

с флуокортолоном и лидокаином в сочетании с классической системной терапией обеспечивает адекватное обезболивание на протяжении всего послеоперационного периода, что позволяет снизить частоту применения слабых опиоидных анальгетиков в 6 раз и избежать назначения сильных опиатов.

3. Релиф Про благодаря комбинированному эффекту активно подавляет боль и воспаление, что позволяет раньше активизировать пациентов и повысить

их качество жизни. Это подтверждает тенденция к сокращению сроков пребывания в стационаре (в среднем, на 1 день) в группе пациентов, принимавших данный препарат.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Титов А.Ю. и соавт. Клинические рекомендации ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению геморроя. *Колопроктология*. 2019;18(1(67)):7-38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38>.
2. Родин А.В., Даниленков Н.В., Агафонов О.И., Привольнев В.В. Консервативное лечение хронического геморроя. результаты анкетирования хирургов России. *Колопроктология*. 2019;18(2(68)):69-74. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-2-69-74>.
3. Титов А.Ю., Нехрикова С.В., Веселов А.В. Медикаментозная терапия в лечении послеоперационных ран промежности и анального канала. *Колопроктология*. 2018;(1):7-12. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-1-7-12>.
4. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник колопроктолога. М.: Литтера, 2012; с. 64-89.
5. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. М.: Литтера, 2010; с. 38-40, 114-116, 137-138, 154-183.
6. Abramowitz L, Weyandt G, Havlickova B. The diagnosis and management of haemorrhoidal disease from a global perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31(1): 1-58.
7. Marvin L. Corman. Colon and Rectal Surgery. *Lippincott*. 2005;

- р. 177-255.
8. Генри М., Свosh М. Колопроктология и тазовое дно. М.: Медицина, 1988; с. 232-255.
9. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice Parameters for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:189-194.
10. Joshi GP, Neugebauer EA, PROSPECT Collaboration. Evidencebased management of pain after haemorrhoidectomy surgery. *Br J Surg*. 2010; Aug;97(8):1155-68.
11. Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи». М., 2016; 60 с.
12. Caracas HC, Maciel JV, Martins PM, de Souza MM, et al. The use of lidocaine as an anti-inflammatory substance: a systematic review. *J Dent*. 2009 Feb;37(2):93-7.
13. Yang S, Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004 Jan; 2(1):1-12.
14. Белик Б.М., Ковалев А.Н., Хатламаджиян А.Л. Роль флеботропных препаратов в комплексном лечении острого геморроя. *Колопроктология*. 2018;(2):48-53. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-2-48-53>.

REFERENCES

1. Shelygin Y.A., Frolov S.A., Titov A.Y., et al. The Russian association of coloproctology clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Koloproktologia*. 2019;18(1(67)):7-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38>.
2. Rodin A.V., Danilenkov N.V., Agafonov O.I., Privolnev V.V. Conservative treatment for chronic hemorrhoids. results of survey of Russian surgeons. *Koloproktologia*. 2019;18(2(68)):69-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-2-69-74>.
3. Titov A.Y., Nekhrkova S.V., Veselov A.V. Medicamental therapy in the treatment of postoperative wounds perineum and anal canal. *Koloproktologia*. 2018;(1):7-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-1-7-12>.
4. Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Reference of coloproctologist. Moscow: Literra. 2012; pp. 64-89. (in Russ).
5. Vorobiev G.I., Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Hemorrhoids. Moscow: Literra. 2010; pp. 38-40, 114-116, 137-138, 154-183. (in Russ).
6. Abramowitz L, Weyandt G, Havlickova B. The diagnosis and management of haemorrhoidal disease from a global perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31(1): 1-58.
7. Marvin L. Corman. Colon and Rectal Surgery. *Lippincott*. 2005;

- p. 177-255.
8. Henry M., Svosh M. Coloproctology and pelvic floor. Moscow: Medicine. 1988; pp. 232-255. (in Russ).
9. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice Parameters for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:189-194.
10. Joshi GP, Neugebauer EA, PROSPECT Collaboration. Evidencebased management of pain after haemorrhoidectomy surgery. *Br J Surg*. 2010; Aug;97(8):1155-68.
11. Clinical recommendations «Chronic pain syndrome (CHD) in adult patients requiring palliative care». Moscow. 2016; 60 p. (in Russ).
12. Caracas HC, Maciel JV, Martins PM, de Souza MM, et al. The use of lidocaine as an anti-inflammatory substance: a systematic review. *J Dent*. 2009 Feb;37(2):93-7.
13. Yang S, Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004 Jan; 2(1):1-12.
14. Belik B.M., Kovalev A.N., Khatlamadzhian A.L. Administration of phlebotropic drugs during complex treatment of acute hemorrhoids. *Koloproktologia*. 2018;(2):48-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-2-48-53>.

ПЕРИАНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОБЛАСТОЗА И АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Штыркова С.В., Карагулян С.Р., Гемджян Э.Г., Данишян К.И.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва, Россия
(директор – академик РАН, профессор, д.м.н. В.Г. Савченко)

ЦЕЛЬ. Представить клинические варианты периаанальных инфекционных поражений (ПИП), развившихся в дебюте онкогематологического заболевания. Определить факторы, препятствующие купированию ПИП и своевременному началу противоопухолевого лечения, а также причины осложнений в период проведения химиотерапии (ХТ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. В анализ включены 8 пациентов с инфекционным процессом в периаанальной области, развившемся в дебюте гемобластоza и апластической анемии (до начала ХТ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 5 (из 8) пациентов отмечено существенное удлинение срока между обращением за медицинской помощью по поводу ПИП и началом ХТ гемобластоza (от 18 до 49 суток). Препятствиями для своевременного начала ХТ были неустановленный диагноз гемобластоza (острый миелоидный лейкоз – 2 случая, множественная миелома-1) и продолжающийся инфекционный процесс у пациентов с тяжелой гранулоцитопенией (ГЦП). Чаще «незамеченным» гемобластоz оставался у пациентов с компенсированными показателями гемограммы. Осложнения в период проведения ХТ были связаны с рецидивом ПИП в зоне операции (в результате паллиативного дренирования парапроктита, наличия свища прямой кишки) и развитием сепсиса (при продолжающемся воспалении в послеоперационной ране на фоне ГЦП).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПИП является одним из инфекционных осложнений, характерных для дебюта онкогематологического заболевания. Поэтому общий анализ крови с лейкоцитарной формулой должен быть выполнен перед операцией у всех больных с парапроктитом для исключения гемобластоza. Неустановленный диагноз гемобластоza и неэффективность оперативного лечения парапроктита у больных с тяжелой ГЦП были главными причинами задержки начала противоопухолевого лечения в данном исследовании. Сохраняющиеся источники инфицирования (свищ) в прямой кишке и продолжающееся воспаление в ране на фоне ГЦП явились причинами рецидивов ПИП и сепсиса в период проведения ХТ.

[Ключевые слова: периаанальные инфекционные поражения/абсцесс, гранулоцитопения, нейтропения, гемобластоz, лейкоз]

Для цитирования: Штыркова С.В., Карагулян С.Р., Гемджян Э.Г., Данишян К.И. Периаанальные инфекционные поражения, как проявления гемобластоza и апластической анемии. *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 4(70), с. 116-129.

PERIANAL INFECTIONS AS FIRST PRESENTATION OF HEMOBLASTOSIS AND APLASTIC ANEMIA

Shtyrkova S.V., Karagyulyan S.R., Gemdzhian E.G., Ntanishyan K.I.
National Research Center of Hematology, Moscow, Russia

AIM: to present clinical variability of perianal infection (PI), developed in the debut of oncohematological disease and to determine the factors that impede PI relief and time of antitumor treatment initiation, as well as the causes of complications during chemotherapy (ChT).

PATIENTS AND METHODS: the analysis included 8 patients with an infectious process in the perianal region developed in the debut of hemoblastosis and aplastic anemia (before ChT).

RESULTS: in 5 of 8 patients there was a long time between start of PI and the start of ChT for hemoblastosis, from 18 to 49 days. The impediment for a favorable time to start ChT were not clarified diagnosis of hemoblastosis (acute myeloid leukemia – 2 cases, multiple myeloma – 1, lymphoma – 1) and the ongoing infectious process in patients with severe granulocytopenia (GCP). Usually undetected hematological malignancies were observed in patients with compensated data of haemogram. Complications during ChT were associated with recurrence of PI in the area of surgery (palliative drainage of anorectal abscess and fistula-in-ano) and of the sepsis with persisted inflammation in the postoperative wound on the background of GCP.

CONCLUSION: PI is one of the infectious complications peculiar for the debut of oncohematological disease. Therefore, a general blood test with leukocyte formula should be performed before surgery in all patients with paraproctitis to exclude hemoblastosis. The unknown diagnosis of hemoblastosis and the ineffectiveness of surgical treatment of paraproctitis in patients with severe GCP were the main reasons for the delay in the beginning of antitumor treatment in this study. Persistent infection (fistula-in-ano) and the persistent inflammation in the wound on the background of the GCP has resulted in the recurrence of PI and sepsis during chemotherapy.

[Key words: perianal infection/ abscess, leukemia, hemoblastosis, neutropenia, granulocytopenia]

For citation: Shtyrkova S.V., Karagyulyan S.R., Gemdzhian E.G., Ntanishyan K.I. Perianal infections as first presentation of hemoblastosis and aplastic anemia. *Koloproktologia*. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 116-129.

Адрес для переписки: Штыркова Светлана Витальевна, ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, 125167; тел. моб.: +7 (916) 136-04-21, тел. раб.: +7 (495) 612-61-91; e-mail: sv-styrkova@mail.ru
Shtyrkova Svetlana V., MD, surgery department, National Research Center for Hematology, Moscow, Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-4272-8433>

АА – апластическая анемия
ГЦП – гранулоцитопения
ММ – множественная миелома
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
ПИП – перианальные инфекционные поражения
ХТ – химиотерапия

Инфекционные осложнения являются частой клинической формой манифестации гемобластозов. Частота развития перианальных инфекционных поражений (ПИП) составляет 5,8-7,9% среди взрослых пациентов с острыми лейкозами [1,2], у 13,0-20,0% этих пациентов перианальные инфекционные поражения развиваются в дебюте гемобластоза и служат первым поводом для обращения за медицинской помощью [3,4]. Проявления инфицирования тканей перианальной области у таких пациентов часто атипичны и могут варьировать от небольшого перианального целлюлита до угрожающего жизни сепсиса [5,6].

Тяжесть развивающегося гемобластоза и иммунодефицит, связанный с поражением костного мозга и развитием гранулоцитопении (ГЦП), определяют состояние пациента, течение и прогноз ПИП. Жизненно важными задачами является не только купирование инфекционного процесса, но и скорейшее начало специфического противоопухолевого лечения.

По мнению большинства авторов, параметрами, определяющими хирургическую тактику при данной патологии, являются: форма воспаления и количество гранулоцитов. Формирование абсцесса служит показанием к срочному оперативному дренированию [4,5,7,8]. В группе больных с воспалительными инфильтратами тактика лечения должна учитывать выраженность ГЦП (являющуюся, как правило, фоном для данного вида воспаления), высокую вероятность сепсиса и отсутствие отграничения воспаления в тканях [3,7]. Частыми источниками инфицирования параректальной клетчатки в условиях гранулоцитопении являются острые повреждения анодермы и хронические заболевания анального канала (трещины, язвы, свищи) [3,4]. Традиционное оперативное лечение у таких больных зачастую связано с высокой летальностью [1].

Результаты лечения пациентов с ГЦП и ПИП представлены в ряде ретроспективных исследований [1,8-10]. Авторы отмечают, что в группе оперированных пациентов летальность одинаковая или выше, по сравнению с группой пациентов, пролеченной

консервативно (антибиотиками).

Возможность интраоперационных осложнений у пациентов с нераспознанной лейкемией представлена в публикации Slater D.N., 1984 г. Автор описал смерть пациентки, оперированной по поводу острого парапроктита от септического шока в раннем послеоперационном периоде. Диагноз острого лейкоза был установлен после операции [11].

Понимание того, как гематологическое заболевание меняет течение ПИП необходимо для диагностики и успешного лечения. С этой целью мы проанализировали истории болезни пациентов, у которых манифестацией онкогематологического заболевания явилось воспаление в перианальной области.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клинические варианты перианальных инфекционных поражений (ПИП), развившихся в дебюте онкогематологического заболевания. Определить факторы, препятствующие купированию ПИП и своевременному началу противоопухолевого лечения, а также причины осложнений в период проведения химиотерапии (ХТ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 8 пациентов, у которых признаки перианальных инфекционных поражений развились как проявление гемобластоза до начала лечения. Пациенты поступали для обследования и лечения в наш Центр, или были переведены из других стационаров, куда обратились по поводу заболеваний прямой кишки. Изучали клинические особенности пациентов: наличие тяжелой ГЦП (тяжелая степень ГЦП – (агранулоцитоз) снижение абсолютно количества гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$), формы воспаления в перианальной области, источники инфицирования, наличие других осложнений, характерных для гемобластозов. Методы лечения разделили на срочные операции (вскрытие абсцессов, иссечение инфильтратов), плановые операции (иссечение свищей) и консервативную противомикробную терапию. Оценивая методы лечения, изучали их эффективность в купировании инфекции и влияние на лечение основного заболевания. Анализировали сроки от обращения пациента за медицинской помощью по поводу ПИП до начала патогенетического

лечения основного заболевания, сопоставляя с клиническими особенностями и выбранной тактикой лечения. Также оценивали развитие осложнений, связанных с ПИП в период проведения химиотерапии и их возможные причины.

Статистический анализ данных включал построение распределений признаков и корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2016 по 2018 гг. перианальные инфекционные осложнения выявлены у 98 пациентов с гемобластозами на различных этапах лечения. У 8 из них признаки ПИП развились в дебюте гемобластоза, до начала лечения: у 6 мужчин и 2 женщин, со средним возрастом 37 лет (17-62 года). У 5 пациентов наличие заболевания крови выявлено, и лечение ПИП проводилось с учетом гемобластоза. В остальных наблюдениях диагноз на момент лечения ПИП не был установлен (у двоих впоследствии был выявлен острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и у одного пациента множественная миелома (ММ)). Проявления ПИП были различными: обострение хронических заболеваний (трещин, свищей), формирование абсцессов, связанных с криптами анального канала или обострением хронического парапроктита. Воспаление формировалось как на фоне нормального количества гранулоцитов (у пяти пациентов), так и на фоне тяжелой ГЦП (агранулоцитоза) – у троих (Табл. 1). Однако, мы наблюдали пациента, у которого сформировался абсцесс в условиях глубокой лейкопении (лейкоциты $1,84 \times 10^9/\text{л}$).

Из пяти пациентов без ГЦП четверо были оперированы в срочном или плановом порядке перед началом ХТ. Показанием к операции в этой группе являлись: формирование абсцессов у 3, обострением воспаления в области хронического параректального свища – 1 (Табл. 2). Одному пациенту с развернутым геморрагическим синдромом проводилась консервативная антибактериальная терапия по поводу параректального свища. У всех было отмечено купирование ПИП, очищение послеоперационной раны. Инфицирование послеоперационной раны или сепсис после проведения курса ХТ не отмечены ни в одном случае, независимо от сроков ее начала.

У троих пациентов в период развития ПИП была выявлена тяжелая ГЦП (абсолютное количество гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) (Табл. 2). Проявлением ПИП в двух наблюдениях были появление воспалительной инфильтрации вокруг хронической трещины или свища и в одном – формирование абсцесса. Один пациент был пролечен антибиотиками и местными антисептиками. Такая тактика позволила купировать

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов
Диапазон (среднее значение) возраста, лет	37 (17-62)
Пол (женский/мужской)	2/6
Диагноз:	
Острый лейкоз	5
Множественная миелома	1
Неходжкинская лимфома (НХЛ)	1
Апластическая анемия (АА)	1
Клинические формы ПИП:	
Острый парапроктит, абсцесс	3
Свищ прямой кишки	3
Анальная трещина, инфильтративный парапроктит	1
Обострение хронического парапроктита, абсцесс	1
Диагноз гемобластоза на момент лечения ПИП был установлен	5
Гранулоцитопения (гранулоциты менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$)	3
Лечение ПИП проводилось в НМИЦ гематологии	4
Переведены из других стационаров	4

Таблица 2. Варианты лечения ПИП в группах пациентов с ГЦП и без ГЦП

Варианты лечения	Группы больных		Всего
	Гранулоцитопения есть (n=3)	Гранулоцитопении нет (n=5)	
Срочные операции	2	3	5
Показания:			
Криптогенный парапроктит, абсцесс	1	2	
Обострение хронического парапроктита, абсцесс		1	
Анальная трещина, инфильтративный парапроктит	1		
Плановые операции		1	1
Показания:			
Свищ прямой кишки		1	
Только противомикробная терапия	1	1	2
Показания			
Свищ прямой кишки	1	1	

воспаление, индукционный курс ХТ не был отложен. Воспаление в посткурсовом промежутке не усилилось, так как оно контролировалось антибактериальной терапией. Двое пациентов были оперированы (вскрытие абсцесса и иссечение трещины). В послеоперационном периоде, в связи с сохраняющимся воспалением в области послеоперационной раны и гипертермией, потребовалась длительная антибактериальная терапия (18 и 38 дней).

У 5 (из 8) пациентов отмечено существенное увеличение срока между обращением за медицинской помощью по поводу ПИП и началом ХТ гемобластоза (от 18 до 49 суток) (Рис. 1). Агрессивные гемобластозы (ОМЛ, ОЛЛ, НХЛ), требовавшие немедленного начала ХТ, были у 6 из 8 пациентов.

В группе больных без ГЦП ХТ была начата в сроки от 3 до 49 дней. Отсроченное начало (у 3 больных) было связано с тем, что диагноз гемобластоза не был своевременно установлен (острый миелоидный лейкоз – 1, множественная миелома – 1) или требовал уточнения и дополнительного обследования (неходжкинская лимфома – 1). Диагноз был установлен при повторных обращениях на фоне ухудшения состояния и появления других осложнений (Табл. 3). В группе больных с ГЦП диагностика гематологического заболевания была выполнена до начала лечения ПИП или в раннем послеоперационном периоде. Причиной откладывания начала ХТ в двух случаях (18 и 38 дней), явилось сохраняющееся воспаление в области послеоперационной раны и гипертермия у оперированных больных (Табл. 3).

У 5 пациентов с перианальными инфекционными поражениями, отмечались характерные для прогрессирования гемобластоза осложнения: геморрагический синдром (2 пациента с ОМЛ), почечная недостаточность, потребовавшая гемодиализа (1 пациент с множественной миеломой), другие очаги инфекции (2 пациента с ОМЛ и АА), тяжелая анемия и зависимость от трансфузий (пациент с АА). Сопутствующие осложнения были специфичны для конкретного гематологического заболевания.

Перианальные воспалительные осложнения в период проведения ХТ отмечены в 2 наблюдениях. В группе пациентов без ГЦП отмечен рецидив параректального абсцесса. Причиной рецидива явился сохранившийся дефект (свищ) в стенке прямой кишки после паллиативного дренирования парапроктита. В другом наблюдении проведение иммуносупрессивной терапии при продолжающемся воспалении в послеоперационной ране на фоне ГЦП осложнилось распространением инфекции и развитием сепсиса (Табл. 4).

Клинический случай

Пациентка Г., 48 лет.

Из анамнеза известно, что в начале марта 2018 года у пациентки появились жалобы на слабость, повышение температуры тела до фебрильных значений.

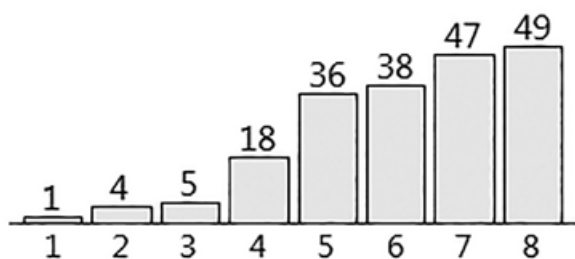


Рисунок 1. Сроки (дни) от обращения пациентов за медицинской помощью по поводу перианальных инфекционных поражений и до начала лечения гемобластозов (по оси абсцисс: пациенты)

Таблица 3. Сроки от обращения за медицинской помощью (по поводу ПИП) и началом ХТ и причины ее отсроченного начала

Параметр	Группы больных	
	Гранулоцитопения есть (n=3)	Гранулоцитопения нет (n=5)
Период от обращения за мед. помощью (по поводу ПИП) до начала ХТ, дни (среднее значение, диапазон)	20 (4-38)	28 (3-48)
Причины отсроченного начала ХТ: отсутствие диагноза гемобластоза, продолжающаяся ПИП	1 2	3

Таблица 4. Характеристика осложнений в группах пациентов с ГЦП и без ГЦП

Виды осложнений	Группы больных	
	Гранулоцитопения есть (n=3)	Гранулоцитопения нет (n=5)
Осложнения, связанные с прогрессией гемобластоза: Инфекционные осложнения	2	
Геморрагический синдром		1
Почечная недостаточность		1
Тяжелая анемия, зависимость от трансфузий	1	
Перианальные воспалительные осложнения, развившиеся в период ПХТ: Рецидив ПИП	1	1
Сепсис	1	

Через две недели присоединились боли в анальном канале. Пациентка страдала хронической анальной трещиной, самостоятельно проводила местное консервативное лечение с эффектом.

«Обострение анальной трещины» было первым поводом для обращения к врачу. Пациентка была госпитализирована в проктологическое отделение одной из городских клинических больниц с диагнозом «Хроническая анальная трещина. Инфильтративный парапроктит» и срочно прооперирована (22.03.2018). Выполнено иссечение трещины.

В тоже время были выполнены первые обследования. В анализах крови выявлены трехростковая цитопения, глубокая лейкопения и бластемия. (Общий анализ крови 22.03.2018: гемоглобин 95 г/л, тромбоцитопения $118 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения $1,8 \times 10^9/\text{л}$, 14% бластных клеток). В послеоперационном периоде боли, воспаление в перианальной области и лихорадка сохранялись, проводилась противомикробная терапия по различным схемам.

Для уточнения диагноза и лечения 29.03.2019 пациентка госпитализирована в наш Центр.

При поступлении состояние тяжелое, обусловлено основным заболеванием, инфекционными осложнениями: очаговой пневмонией, инфекцией промежности, постинъекционным тромбофлебитом вен правого

предплечья. В лабораторных данных (30.03.2018): нарастание анемии и тромбоцитопении (гемоглобин 82 г/л; эритроциты $2.39 \times 10^{12}/л$; тромбоциты $78 \times 10^9/л$); опухолевый агранулоцитоз (лейкоциты $0.86 \times 10^9/л$; нейтрофилы $0.01 \times 10^9/л$).

При обследовании на основании данных пунктата костного мозга и трепанбиопсии (бластоз в костном мозге 74,8%, цитохимически бластные клетки миелодной направленности) установлен диагноз: Острый миелобластный лейкоз.

При поступлении у пациентки сохранялись жалобы на умеренную болезненность и сукровичные выделения в перианальной области. При осмотре на задней стенке анального канала определялась послеоперационная рана 2×3 см, прилегающие ткани были умеренно гиперемированы, отечны. Признаки воспаления определялись на перианальной коже и на противоположной стенке анального канала (Рис. 2). Учитывая сохраняющийся воспалительный процесс в перианальной области продолжена антибактериальная терапия (Цефоперазон/сульбактам $4,0 \times 2$ р/сут. в/в, амикацин $0,5 \times 2$ р/сут. в/в). На фоне антибактериальной терапии сохранялась субфебрильная температура с кратковременным повышением до $38,2$ °С без озноба в вечернее время. Учитывая прогрессирующий характер основного заболевания, неблагоприятный прогноз, было принято решение провести индукционный курс химиотерапии. С 06.04.18 по 20.04.18 проведен индукционный курс ХТ по программе «Aza-IdaAra-C». После введения цитостатиков отмечено дальнейшее углубление лейкопении: общее количество лейкоцитов снизилось до $0,4 \times 10^9/л$.

С 12.04.2018 отмечено усиление болей в перианаль-

ной области. На фоне миелотоксического агранулоцитоза развились острый инфильтративный парапроктит: вокруг послеоперационной раны на задней стенке анального канала появился подкожный воспалительный инфильтрат 3×3 см, дно раны покрылось фибрином.

23.04.18 состояние резко ухудшилось. Температура повысилась до 39 °С, отмечена нестабильность гемодинамики, тенденция к гипотензии, положительные маркеры бактериального сепсиса (прокальцитонин-овый тест более 10 нг/мл).

В течение всего срока госпитализации проводился мониторинг микрофлоры, выделяемой из анального канала и крови (Табл. 5). 24.04.2019 выделена положительная гемокультура *Escherichia coli* с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Аналогичный микроорганизм получен из анального канала. Учитывая клиническую картину и видовое соответствие микроорганизмов, выделенных из послеоперационной раны и крови, установлено, что послеоперационная рана явилась источником сепсиса.

Произведена эскалация антибактериальной терапии: цефоперазон/сульбактам заменен на меронем. Эффект антибактериальной терапии в виде снижения температуры до субфебрильных значений получен на 2-е сутки. Антибактериальная терапия была продолжена в течение 10 дней до повышения количества лейкоцитов и регресса воспаления (03.05.2018). Восстановление кроветворения отмечено на 25 сутки после курса. Бластоз в миелограмме сократился до 1%, что позволило говорить о ремиссии основного заболевания. На фоне нормализации показателей крови, явления воспаления в перианальной области регрессировали, рана очистилась. Дальнейшее проведение программы ХТ проходило без признаков перианальных осложнений.



Рисунок 2. Послеоперационная рана и другие очаги инфекции в перианальной области

ОБСУЖДЕНИЕ

Формы воспаления, развивающегося в перианальной области у пациентов в дебюте гемобластоза различны: паректальные абсцессы, воспалительные инфильтраты, свищи. Количество гранулоцитов во многом определяет гетерогенность клинических форм воспаления. Формирование абсцессов отмечено у пациентов с сохранным количеством гранулоцитов, тогда как при их отсутствии характерны воспалительные инфильтраты (перианальный целлюлит), часто связанные с анальными трещинами и свищами.

Большинство пациентов в данном исследовании (6 из 8) были прооперированы. Эффективность оперативного лечения также зависела от сохранности гранулоцитов. Наличие гранулоцитов обеспечива-

Таблица 5. Результаты бактериологических исследований пациентки Г.

Бактериологические исследования	Результат исследования 03.04.2018, 17.04.2018	Результат исследования 24.04.2018
Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки кишечника	<i>Escherichia coli</i> без продукции БЛРС*, умеренный рост	<i>Escherichia coli</i> БЛРС, чувствительные к карбапенемам, обильный рост
Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность	Роста нет	Положительная гемокультура <i>Escherichia coli</i> БЛРС, чувствительная к амикацину и меропенему
Антибактериальная терапия	29.03.-22.04.18 цефоперазоном/сульбактамом + амикацин	23.04.18-03.05.18 Меронем +амикацин

* БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра

ет очищение ран, формирование грануляционного барьера, что блокирует распространение инфекции за пределы раны. Поэтому течение раневого процесса в группе пациентов без ГЦП было благоприятным, и проведение иммуносупрессии было возможным при наличии чистой послеоперационной раны. В условиях тяжелой ГЦП данный механизм утрачивается, раны могут служить источником воспаления и сепсиса даже через длительное время после операции. Сохраняющийся после операции воспалительный процесс требовал длительной и массивной антибактериальной терапии и был препятствием для начала патогенетического лечения.

Ранняя диагностика и срочное начало противомикробной терапии являются предпочтительной тактикой в условиях ГЦП. С использованием этой тактики многие авторы связывают существенное снижение летальности у пациентов с ПИП и ГЦП в последние годы. Так Lehrnbecher [8] в исследовании, проведенном в National Cancer Institute, США, показал сокращение летальности от ПИП за 10 лет с 15,9% до 0%. Схема антибактериальной терапии должна включать препараты с активностью против грамотрицательных и анаэробных бактерий, учитывать частое наличие резистентности к антимикробным препаратам [12-13].

Основными причинами позднего начала ХТ (Рис. 1) были не выявленный своевременно гемобластоз (3 пациента: ОМЛ – у 2 и ММ – у 1) и продолжающийся инфекционный процесс в перианальной области (2 пациента с ГЦП). Гемобластоз оставался «незамеченным» у пациентов (3 из 8) с компенсированными показателями гемограммы (Рис. 3), что возможно связано с «типичным» течением воспаления, отсутствием на момент обращения других осложнений. У пациентов с тяжелой ГЦП диагноз гемобластоза был установлен достаточно быстро, однако, начало патогенетического лечения (из-за продолжающегося инфекционного процесса) также было отсроченным (на 18-36 суток).

Поздняя диагностика, задержка начала противопухолевого лечения, приводит к развитию других осложнений, характерных для прогрессирования гемобластоза. В нашем исследовании у половины

пациентов отмечено появление других очагов инфекции и присоединение таких тяжелых осложнений как геморрагический синдром, тяжелая анемия, почечная недостаточность.

Перианальные воспалительные осложнения в период проведения ХТ были связаны с рецидивом инфекции в зоне операции и развитием сепсиса. Причиной осложнений были персистирующие источники инфекции: в одном случае – продолжающееся воспаление в ране на фоне ГЦП; в другом – паллиативное дренирование парапроктита и сохранившийся дефект (свищ) в стенке прямой кишки.

Таким образом, учитывая выраженность иммунодефицита, лечение ПИП у онкогематологических пациентов должно включать раннюю адекватную антибактериальную терапию. Оперативное вмешательство показано при наличии полостных образований, и, учитывая предстоящую ХТ, должно включать ликвидацию потенциального источника рецидива инфекции.

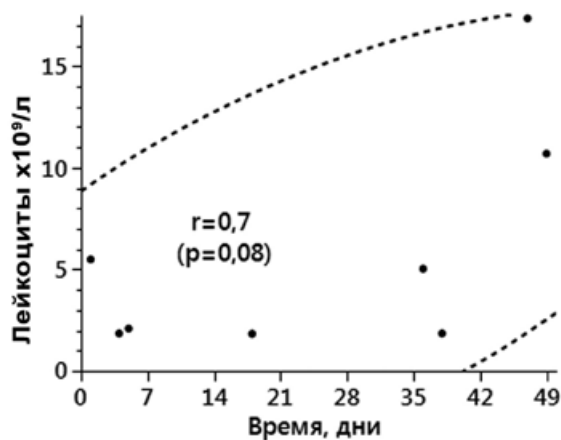


Рисунок 3. Связь между интервалом времени от обращения пациентов (n=5) за медицинской помощью по поводу перианальных инфекционных поражений и началом лечения гемобластозов (ось абсцисс) и уровнем у них лейкоцитов (в 10⁹/л) (ось ординат): имеется (близкая к статистической значимости) положительная корреляция (коэффициент корреляции Спирмена: 0,75). Справедливо только для пациентов без выявленной гранулоцитопении (агранулоцитоза)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПИП являются одним из инфекционных осложнений, характерных для дебюта онкогематологического заболевания. Поэтому общий анализ крови с лейкоцитарной формулой должен быть выполнен перед операцией у всех больных с парапроктитом для исключения гемобластоза. Неустановленный диагноз гемобластоза и неэффективность оперативного лечения парапроктита у больных с тяжелой ГЦП были главными причинами задержки начала противоопухолевого лечения в данном исследовании. Сохраняющиеся источники инфицирования (свищ) в прямой кишке и продолжающееся воспаление

в ране на фоне ГЦП явились причинами рецидивов ПИП и сепсиса в период проведения химиотерапии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования – Штыркова С.В., Данишян К.И.

Сбор и обработка материала – Штыркова С.В., Данишян К.И., Гежджян Э.Г.

Статистическая обработка – Гемджян Э.Г.

Написание текста – Штыркова С.В., Карагюлян С.Р.

Редактирование – Данишян К.И., Карагюлян С.Р.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harsh Grewal, Jose G, Guillem, Stuart HQ et al. Anorectal Disease in Neutropenic Leukemic Patients. Operative vs. Nonoperative Management. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37:1095-1099.
2. Chang H, Kuo M-C, Tang, T-C, Lin T-L et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematologica*. 2017, 138(1):10-13. doi:10.1159/000475589.
3. Штыркова С.В., Клясова Г.А., Данишян К.И. и соавт. Периаанальная инфекция у больных гемобластозами: факторы риска и возможности профилактики. *Терапевтический архив*. 2016; т. 88; № 7; с. 72-77. doi: 10.17116/terarkh201688772-77.
4. Vanhueverzwyn R, Delannoy A, Michaux JL, et al. Anal lesions in hematologic diseases. *Dis Colon Rectum*. 1980;23:310-312.
5. Morcos B, Amarin R, Sba A. et al. Contemporary Management Of Perianal Conditions In Febrile Neutropenic Patients. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Apr;39(4):404-7.
6. Галстян Г.М., Будянский В.М., Городецкий В.М. Течение и прогноз септического шока у больных гемобластозами и апластической анемией в состоянии агранулоцитоза. *Анестезиология и реаниматология*. 1996; № 1, с. 18-24.
7. Chen CY, Cheng A, Huang SY et al. Clinical and microbiological characteristics of perianal. infections in adult patients with acute leukemia. *PLoS One*. 2013;8(4).
8. Lehrnbecher T, Marshall D, Gao C, & Chanock SJ. A Second Look at

Anorectal Infections in Cancer Patients in a Large Cancer Institute: The Success of Early Intervention with Antibiotics and Surgery. *Infection*. 2002; 30(5), 272-276.

9. Shaked AA, Shinar E, Freund H: Managing the granulocytopenic patient with acute perianal inflammatory disease. *Am J Surg*. 1986;152:510-512.

10. Loureiro RV, Borges VP, Tomé AL et al. Anorectal complications in patients with haematological malignancies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;30(7):722-726. doi: 10.1097/MEG.0000000000001133.

11. Slater DN. Perianal abscess: «Have I excluded leukaemia»? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Dec 15; 289(6459): 1682. PMID: PMC1443796 PMID: 6439375.

12. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections Leukemia. *Haematologia* 2013;98(12):1826.

13. Клясова Г.А., Коробова А.Г., Фролова И.Н. и соавт. Детекция энтеробактерий с продукцией β-лактамаз расширенного спектра у больных острыми миелоидными лейкозами и лимфомами при поступлении в стационар. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1); 25-32.

REFERENCES

1. Harsh Grewal, Jose G, Guillem, Stuart HQ et al. Anorectal Disease in Neutropenic Leukemic Patients. Operative vs. Nonoperative Management. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37:1095-1099.
2. Chang H, Kuo M-C, Tang, T-C, Lin T-L et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematologica*. 2017, 138(1):10-13. doi:10.1159/000475589.
3. Shtyrkova S.V., Klyasova G.A., Danishian K.I. et al. Perianal infection in patients with hemoblastosis: Risk factors and possibilities of prevention. *Therapeutic Archive*. 2016; no. 88(7), p. 72-77 (in Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688772-77. (in Russ.).
4. Vanhueverzwyn R, Delannoy A, Michaux JL, et al. Anal lesions in hematologic diseases. *Dis Colon Rectum*. 1980;23:310-312.
5. Morcos B, Amarin R, Sba A. et al. Contemporary Management Of Perianal Conditions In Febrile Neutropenic Patients. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Apr;39(4):404-7.

6. Galstyan GM, Budyansky VM, Gorodetsky VM. Course and prognosis of septic shock in patients with hematological malignancies and aplastic anemia able agranulocytosis. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 1996; no. 1: p. 18-24. (in Russ).

7. Chen CY, Cheng A, Huang SY et al. Clinical and microbiological characteristics of perianal. infections in adult patients with acute leukemia. *PLoS One*. 2013;8(4).

8. Lehrnbecher T, Marshall D, Gao C, & Chanock SJ. A Second Look at Anorectal Infections in Cancer Patients in a Large Cancer Institute: The Success of Early Intervention with Antibiotics and Surgery. *Infection*. 2002; 30(5), 272-276.

9. Shaked AA, Shinar E, Freund H: Managing the granulocytopenic patient with acute perianal inflammatory disease. *Am J Surg*. 1986;152:510-512.

10. Loureiro RV, Borges VP, Tomé AL et al. Anorectal complications in patients with haematological malignancies. *Eur J*

Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul;30(7):722-726. doi: 10.1097/MEG.0000000000001133.

11. Slater DN. Perianal abscess: «Have I excluded leukaemia»? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Dec 15; 289(6459): 1682. PMID: 6439375.

12. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011

4th European Conference on Infections Leukemia. *Haematologia* 2013;98(12):1826.

13. Klyasova G.A., Korobova A.G., Frolova I.N. et al. Detection of extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBL-E) in patients with acute myeloid leukemia and lymphoma at admission to the hospital. *Haematology and Transfusiology*. 2016;61(1); p. 25-32. (in Russ.).

PERIANAL INFECTIONS AS A FIRST PRESENTATION OF HEMOBLASTOSIS AND APLASTIC ANEMIA

Shtyrkova S.V., Karagyulyan S.R., Gemdzhian E.G., Danishyan K.I.

National Research Center for Hematology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia
(Director – academician of RAS, professor, MD V.G. Savchenko)

AIM: to present clinical variability of perianal infection (PI), developed in the debut of oncohematological disease and to determine the factors that impede PI relief and time of antitumor treatment initiation, as well as the causes of complications during chemotherapy (ChT).

PATIENTS AND METHODS: the analysis included 8 patients with an infectious process in the perianal area developed in the debut of hemoblastosis and aplastic anemia (before ChT).

RESULTS: in 5 of 8 patients there was a long time between start of PI and the start of ChT for hemoblastosis (from 18 to 49 days). The impediment for a timely start of ChT was unspecified diagnosis of hemoblastosis (acute myeloid leukemia – 2 cases, multiple myeloma – 1, lymphoma – 1) and the ongoing infectious process in patients with severe granulocytopenia (GCP).

Usually undetected hematological malignancies were observed in patients with compensated data of haemogram. Complications during ChT were associated with recurrence of PI in the surgery area (palliative drainage of anorectal abscess and fistula-in-ano) and of the sepsis with persisted inflammation in the postoperative wound on the background of GCP.

CONCLUSION: PI is one of the infectious complications peculiar for the debut of oncohematological disease. Therefore, a general blood test with leukocyte formula should be performed before surgery in all patients with paraproctitis to exclude hemoblastosis. The unspecified diagnosis of hemoblastosis and the ineffectiveness of surgical treatment of paraproctitis in patients with severe GCP were the main reasons for the delay in the beginning of antitumor treatment in this study.

Persistent infection (fistula-in-ano) and the persistent inflammation in the wound on the background of the GCP has resulted in the recurrence of PI and sepsis during chemotherapy.

[Key words: perianal infection/ abscess, leukemia, hemoblastosis, neutropenia, granulocytopenia]

For citation: Shtyrkova S.V., Karagyulyan S.R., Gemdzhian E.G., Danishyan K.I. Perianal infections as a first presentation of hemoblastosis and aplastic anemia. *Koloproktologia*. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 116-129.

Address for correspondence: Shtyrkova Svetlana Vitalievna, National Research Center for Hematology under MHR, Noviy Zykovskiyproezd, 4, Moscow, Russia, 125167, mobile phone: +7 (916) 136-04-21, office phone: +7 (495) 612-61-91; e-mail: sv-styrkova@mail.ru: <https://orcid.org/0000-0002-4272-8433>

AA – aplastic anemia
GCP – granulocytopenia
MM – multiple myeloma
ALL – acute lymphoblastic leukemia
AML – acute myeloid leukemia
PI – perianal infection
ChT – chemotherapy

Infectious complications are a frequent clinical form of hemoblastosis manifestation. The incidence of perianal infection (PI) is 5.8-7.9% among adult patients with acute leukemia [1,2], in 13.0-20.0% of these patients, perianal infection develops in the debut of hemoblastosis and serves as the first reason for seeking medical help [3,4]. Manifestations of perianal tissue infection in such patients are often atypical and can range from small perianal cellulitis to life-threatening sepsis [5,6].

The severity of developing hemoblastosis and immunodeficiency associated with bone marrow lesions and

development of granulocytopenia (GCP) determine the patient's condition, course and prognosis of PI. Vital tasks are not only the relief of the infectious process, but also the early start of specific antitumor treatment. According to most authors, the parameters that determine surgical tactics in this pathology are the form of inflammation and the number of granulocytes. The formation of an abscess serves as an indication for urgent operative drainage [4,5,7,8]. In the group of patients with inflammatory infiltrates, treatment tactics should take into account the severity of GCP (which is, as a rule, the background for this type of inflammation), the high probability of sepsis and the lack of precise borders of inflammation in the tissues [3,7]. Frequent sources of infection of perirectal tissue in granulocytopenia are acute anoderm lesions and chronic diseases of the anal canal (fissures, ulcers, fistulas) [3,4]. Traditional surgical treatment in such patients is often associated with high mortality [1]. The results of treatment of patients with GCP and PI

are presented in a number of retrospective studies [1,8-10]. The authors note that in the group of operated patients mortality is the same or higher, compared with the group of patients treated conservatively (with antibiotics).

The possibility of intraoperative complications in patients with unrecognized leukemia is presented in the publication by Slater, D. N., 1984. The author described the death of a patient operated on for acute anorectal abscess from septic shock in the early postoperative period. Acute leukemia was diagnosed after surgery [11].

Understanding how hematologic disease changes the course of PI is essential for diagnosis and successful treatment. For this purpose, we analyzed the medical history of patients in whom the manifestation of oncohematological disease was inflammation in the perianal area.

AIM

To present clinical variants of perianal infection (PI), developed in the debut of oncohematological disease. To determine the factors that impede PI relief and time of antitumor treatment initiation, as well as the causes of complications during chemotherapy (ChT).

PATIENTS AND METHODS

The study included 8 patients who had symptoms of perianal infection developed as a hemoblastosis manifestation before treatment.

The patients were admitted to our Center, or were transferred from other hospitals, where they turned for the anorectal diseases. The clinical features of the patients were studied: the presence of severe GCP (severe GCP is (agranulocytosis), decrease in the absolute number of granulocytes – less than $0.5 \times 10^9/l$), forms of inflammation in the perianal area, sources of infection, the presence of other complications characteristic of hemoblastosis. Methods of treatment were divided into urgent surgeries (opening of abscesses, excision of infiltrates), elective procedures (fistulectomies) and conservative therapy (antibiotics).

Assessing the treatment modalities, we estimated their effectiveness in elimination of infection and the impact on the main disease treatment. We analyzed the period from the patient's request for medical care for PI to the beginning of pathogenetic treatment of the main disease, comparing it with the clinical features and chosen treatment. The morbidity associated with PI during chemotherapy and its possible causes were also assessed.

Statistical analysis of the data included standard descriptive methods and correlation analysis.

RESULTS

In the period from 2016 to 2018 perianal infection complications were detected in 98 patients with hemoblastosis at different stages of treatment. In 8 of them, signs of PI developed in the debut of hemoblastosis before the treatment: in 6 men and 2 women, aged 17-62 years. In 5 of them, the blood disease was detected and the PI treatment was carried out taking into account hemoblastosis. In the remaining 3 cases, at the time of the PI treatment the diagnosis was not established (two patients were subsequently diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) and one patient with multiple myeloma (MM)). Manifestations of PI were different: exacerbation of chronic diseases (fissures, fistulas), formation of cryptogenic abscesses or exacerbation of anorectal chronic inflammation.

Inflammation developed both against the background of normal granulocyte number (in five patients) and against the background of severe GCP (agranulocytosis – in three patients) (Table 1). However, 1 patient developed an abscess under conditions of deep leukopenia (leukocytes $1.84 \times 10^9/l$).

Of the five patients without GCP, four were operated on urgently or elective before the start of ChT. Indications for surgery in this group were: formation of abscesses in 3 patients, exacerbation of inflammation in the area of fistula-in-ano in 1 patient (Table 2). One patient with advanced hemorrhagic syndrome underwent conservative antibacterial therapy for a fistula-in-ano. In all of them PI relief and cleansing of the postoperative wound were noted.

Infection of the postoperative wound or sepsis after the ChT course were not noted in any case, regardless of the start time.

In three patients during the PI development severe GCP was detected (the absolute number of granulocytes was less than $0.5 \times 10^9/l$) (Table 2). The PI manifestation in two cases was the development of inflammatory infiltration around a chronic fissure or fistula and in one – the abscess formation. One patient was treated with antibiotics and local antiseptics. This tactic allowed to stop inflammation, so the induction ChT course was not postponed. Inflammation in the post-course period did not increase, as it was controlled by antibacterial therapy. Two patients were operated on (opening of the abscess and the fissure excision). In the postoperative period, due to persistent inflammation in the postoperative wound area and hyperthermia, long-term antibacterial therapy was required (for 18 and 38 days).

Table 1. Characteristics of patients

Indications	Number of patients
Age range (average), years old	37 (17-62)
Gender (female/male)	2/6
Diagnosis:	
Acuteleukemia	5
Multiple myeloma	1
Non-Hodgkinlymphoma (NHL)	1
Aplastic anemia (AA)	1
Clinical forms of PI:	
Anorectal abscess or inflammatory mass	3
Fistula-in-ano	3
Anal fissure, anorectal inflammatory mass	1
Exacerbation of anorectal chronic inflammatory mass, abscess	1
The diagnosis of hemoblastosis at the time of PI treatment was established	5
Granulocytopenia (granulocytes less than $0.5 \times 10^9/l$)	3
Treatment of PI was carried out at NRC of Hematology	4
Transferred from other hospitals	4

Table 2. Treatment options for perianal infection in groups of patients with and without granulocytopenia

Treatment options	Groups of patients		In total
	There is granulocytopenia (n=3)	No granulocytopenia (n=5)	
Urgentsurgeries	2	3	5
Indications:			
Cryptogenic anorectal abscess	1	2	
Exacerbation of anorectal chronic inflammatory mass, abscess		1	
Anal fissure, anorectal inflammatory mass	1		
Elective procedures		1	1
Indications:			
Fistula-in-ano		1	
Antimicrobial therapy only	1	1	2
Indications:			
Fistula-in-ano	1	1	

In 5 (out of 8) patients, there was a significant increase in the time between seeking medical care for PI and the ChT initiation for hemoblastosis (from 18 to 49 days) (Fig. 1). Aggressive hemoblastoses (AML, ALL, NHL) requiring immediate ChT start were in 6 out of 8 patients.

In the group of the patients without GCP, the ChT was started in the terms of 3 to 49 days. The delayed start (in 3 patients) was due to the fact that the diagnosis of hemoblastosis was not timely established (acute myeloid leukemia – 1, multiple myeloma – 1) or required clarification and additional examination (non-Hodgkin's lymphoma-1). The diagnosis was established during repeated visits against the background of the state deterioration and other complications (Table 3). In the group of the patients with GCP, diag-

nosis of hematologic disease was performed before the beginning of PI treatment or in the early postoperative period.

The reason for postponing ChT start in two cases (18 and 38 days) was persistent inflammation in the postoperative wound and hyperthermia in operated patients (Table 3).

In 5 patients with perianal infection, complications characteristic of hemoblastosis progression were noted: hemorrhagic syndrome (2 patients with AML), renal failure requiring hemodialysis (1 patient with multiple myeloma), other foci of infection (2 patients with AML and AA), severe anemia and dependence on transfusions (the patient with AA).

Concomitant complications were specific to a particular hematologic disease.

Perianal inflammatory complications during ChT were noted in 2 cases. In the group of patients without GCP, a recurrence of anorectal abscess was noted. The cause of relapse was a preserved internal opening of the fistula in the anal canal after abscess drainage. In another case, immunosuppressive therapy with ongoing inflammation in the postoperative wound on the background of GCP was complicated by the spread of infection and the sepsis development (Table 4).

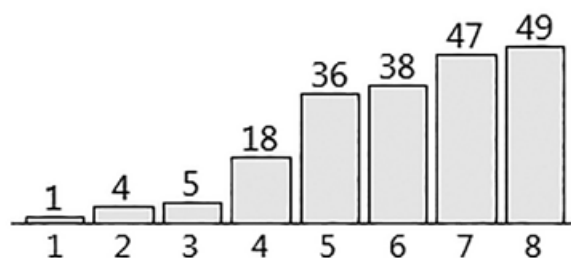
Clinical case

Female G., 48 years old.

It is known that in early March 2018, the patient had complaints about weakness and febrile fever. Two weeks later, pain in the anal canal joined. The patient suffered from chronic anal fissure, independently carried out local conservative treatment with effect.

The «aggravation of the anal fissure» was the first reason for going to the doctor. The patient was admitted to the Proctology Department of one of the municipal clinical hospitals with a diagnosis of «Chronic anal fissure. Anorectal infiltrative inflammatory mass» and was urgently operated on (on 22.03.2018). The fissure excision was performed.

Simultaneously, the first tests were performed. The blood tests revealed three-growth cytopenia, deep leukopenia and blastemia. (The general blood test of

**Figure 1.** Periods from admission of patients to the hospital for medical care about perianal infection and before the treatment of hemoblastosis (on the x-axis: patients)

22.03.2018 is as follows: hemoglobin 95 g / l, thrombocytopenia $118 \times 10^9/l$, leukopenia $1.8 \times 10^9/l$, 14% blast cells).

In the postoperative period pain, inflammation in the perianal area and fever persisted: so antimicrobial therapy was carried out according to various schemes. To clarify the diagnosis and treatment modalities, on 29.03.2019 the patient was hospitalized.

At admission, the patient's condition was poor, due to the main disease, infectious complications: focal pneumonia, perineal infection, post injection thrombophlebitis of the veins of the right forearm. In the laboratory data (of 30.03.2018): increase of anemia and thrombocytopenia (hemoglobin 82 g/l; erythrocytes $2.39 \times 10^{12}/l$; platelets $78 \times 10^9/l$); tumor agranulocytosis (leukocytes $0.86 \times 10^9/l$; neutrophils $0.01 \times 10^9/l$).

When examined on the basis of bone marrow punctate and trepan biopsy (blastosis in the bone marrow – 74.8%, cytochemically blast cells of myeloid orientation were detected), the diagnosis was made: Acute myeloblastic leukemia.

Upon admission to the Center, the patient had complaints about moderate pain and bleeding in the anorectal area. When examined on the back wall of the anal canal, the postoperative wound of 2×3 cm was determined, the adjacent tissues were moderately hyperemic, edematous. Signs of inflammation were determined on the perianal skin and on the opposite wall of the anal canal (Fig. 2). Taking into account the continuing inflammatory process in the perianal area, antibacterial therapy was continued (Cefoperazone/sulbactam 4.0×2 times/day i/v, amikacin 0.5×2 times/day i/v).

Against the background of antibacterial therapy, the subfebrile temperature remained with a short-term increase to 38.2°C without chills in the evening.

Given the progressive nature of the main disease, an unfavorable prognosis, it was decided to conduct an induction course of chemotherapy. From 06.04.18 to 20.04.18 the ChT induction course was conducted under the «Asa-IdaAra-C» program. After introduction of cytostatics, a further deepening of leukopenia was noted: the total number of leukocytes decreased to $0.4 \times 10^9/l$.

Since 12.04.2018, there has been an increase in pain in the perianal area.

Against the background of myelotoxic agranulocytosis, acute infiltrative anorectal mass developed: a subcutaneous inflammatory infiltrate of 3×3 cm appeared around the postoperative wound on the back wall of the anal canal, the bottom of the wound was covered with fibrin.

On 23.04.2018 the patient's state deteriorated sharply. The temperature rose to 39°C , hemodynamic insta-

Table 3. Period of treatment (about perianal infection) and the start of chemotherapy and the reasons for delayed initiation of chemotherapy

Parameter	Groups of patients	
	There is granulocytopenia (n=3)	No granulocytopenia (n=5)
The period from seeking medical care (for PI) to the beginning of ChT, days (average, range)	20 (4-38)	28 (3-48)
Causes of delayed start of ChT: the absence of a diagnosis of hemoblastosis, ongoing PI	1	3
	2	

Table 4. Characteristics of complications in groups of patients with and without granulocytopenia

Types of complications	Groups of patients	
	There is granulocytopenia (n=3)	No granulocytopenia (n=5)
Complications associated with the progression of hemoblastosis: Infectious complications Hemorrhagic syndrome Renal failure Severe anemia, need for blood transfusions	2	1
		1
	1	
Perianal inflammatory complications developed in the period of PChTs: PI relapse Sepsis	1	1
	1	

bility, tendency to hypotension, positive markers of bacterial sepsis (procalcitonin test was over 10 ng/ml) were noted.

During the entire period of hospitalization, microflora



Figure 2. Postoperative wound and other sites of infections in the perianal region

Table 5. The results of bacteriological tests of patient G

Bacteriological tests	The results of the study on 03.04.2018, 17.04.2018	The result of the study on 24.04.2018
Microbiological tests of a smear from the intestinal mucosa	<i>Escherichia coli</i> without BLRS production*, moderate growth	<i>Escherichia coli</i> BLRS, sensitive to carbapenems, abundant growth
Microbiological (cultural) blood test for sterility	No growth	A positive blood culture <i>Escherichia coli</i> BLRS sensitive to amikacin and meropenem
Antibacterial therapy	For 29.03.-22.04.18 with cefoperazone/sulbactam + amikacin	For 23.04.18-03.05.18 with meronem + amikacin

* Extended – spectrum BLRS- β -lactamases

from the anal canal and blood were monitored (Table 5). On 24.04.2019 positive hemoculture of *Escherichia coli* with the extended-spectrum BLRS- β -lactamases production was isolated.

A similar microorganism was obtained from the anal canal. Taking into account the clinical picture and species correspondence of microorganisms isolated from the postoperative wound and blood, it was established that the postoperative wound was a source of sepsis. Antibacterial therapy was escalated: cefoperazone / sulbactam was replaced with meronem. The effect of antibacterial therapy in the form of reducing temperature to subfebrile values was obtained on the 2nd day. Antibacterial therapy was continued for 10 days until the increase in the number of leukocytes and inflammation regression (on 03.05.2018). Recovery of hematopoiesis was noted on the 25th day after the course. Blastosis in the myelogram decreased to 1%, which allowed us to talk about remission of the main disease. Against the background of normalization of blood parameters, the signs of inflammation in the perianal area regressed, the wound cleared. Further implementation of the ChT program took place without signs of perianal complications.

DISCUSSION

Forms of inflammation developing in anorectal zone at the debut of hemoblastosis are different: anorectal abscesses, inflammatory mass, fistulas. The number of granulocytes largely determines heterogeneity of clinical forms of inflammation.

Formation of abscesses was observed in patients with preserved granulocyte number, whereas in their absence inflammatory infiltrates (perianal cellulitis) are characteristic, often associated with anal fissures and fistulas.

Most patients in this study (6 out of 8) were operated on. The effectiveness of surgical procedure also depended on the safety of granulocytes.

The presence of granulocytes provides purification of wounds, formation of a granulation barrier that blocks the spread of infection beyond the wound. Therefore,

the course of the wound process in the group of patients without GCP was favorable, and immunosuppression was possible in the presence of a clean postoperative wound.

In conditions of severe GCP this mechanism is lost, wounds can serve as a source of inflammation and sepsis even after a long time after surgery.

The inflammatory process that persisted after the surgery required long-term and massive antibacterial therapy and was an obstacle to the beginning of pathogenetic treatment.

Early diagnosis and urgent initiation of antimicrobial therapy is the preferred tactic in the conditions of GCP. With the use of this approach many authors associate significant reduction in mortality in patients with PI and GCP in recent years. So, Lehrnbecher [8] in a study conducted at the National Cancer Institute, USA, showed a reduction in mortality from PI for over 10 years from 15.9% to 0%. The scheme of antibacterial therapy should include drugs with activity against gram-negative and anaerobic bacteria, take into account frequent presence of resistance to anti-

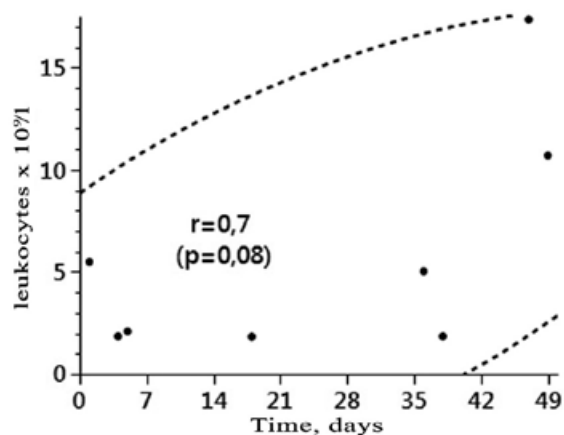


Figure 3. The relationship between the time interval between patients' (n=5) admission to the hospital for medical care about perianal infection and the start of treatment for hemoblastosis (x-axis) and their leukocyte level (10⁹/Liter) (y-axis): there is (close to statistical significance) positive correlation (Spearman's correlation coefficient: 0.75). It is valid only for patients without detected granulocytopenia (agranulocytosis)

microbial drugs [12-13].

The main reasons for the late start of ChT (Fig. 1) were undiagnosed hemoblastosis (3 patients: AML – in 2 and MM – in 1) and ongoing infection in the perianal area (2 patients with GCP).

Hemoblastosis remained «unrevealed» in patients (3 out of 8) with compensated hemogram indices (Fig. 3), which may be due to the «typical» course of inflammation, the absence at the time of treatment of other complications.

In patients with severe GCP, the diagnosis of hemoblastosis was established quickly enough, however, the beginning of pathogenetic treatment (due to the ongoing infectious process) was also delayed (by 18-36 days).

Late diagnosis and delay in the beginning of antitumor treatment lead to development of other complications peculiar to hemoblastosis progression. In this case series in half of the patients, the appearance of other foci of infection and the occurrence of such severe complications as hemorrhagic syndrome, severe anemia, renal failure were noted.

Perianal inflammatory complications during ChT were associated with infection recurrence in the surgical area and the sepsis development. The cause of complications were persistent sources of infection: in one case – ongoing inflammation in the wound on the background of GCP; in the other – palliative drainage of abscess and a preserved internal opening of anorectal fistula.

Thus, given the severity of immunodeficiency, treatment of PI in oncohematological patients should

include early adequate antibacterial therapy.

Surgery is indicated in the presence of cavities and, given the upcoming ChT, should include elimination of a potential source of infection recurrence.

CONCLUSION

PI is one of the infectious complications characteristic of the debut of oncohematological disease. Therefore, a general blood test with leukocyte formula should be performed before surgery in all patients with anorectal infection to exclude hemoblastosis.

Undiagnosed hemoblastosis and ineffectiveness of surgical treatment of anorectal infection in severe GCP were the main reasons for the delay in the beginning of antitumor treatment in this study.

Persistent sources of infection (fistula) in the anal canal and continued inflammation in the wound on the background of GCP were the causes of PI relapses and sepsis during chemotherapy.

PARTICIPATION OF THE AUTHORS:

Concept and design of the study by Shtyrkova S.V., Danishyan K.I.

The collection and processing of the material by Shtyrkova S.V., Danishyan K.I., Gemdzhyan E.G.

Statistical processing by Gemdzhyan E.G.

Writing the text by Shtyrkova S.V. and Karagulyan S.R.

Edit by Danishyan K.I. and Karagulyan S.R.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Harsh Grewal, Jose G, Guillem, Stuart HQ et al. Anorectal Disease in Neutropenic Leukemic Patients. Operative vs. Nonoperative Management. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37:1095-1099.
2. Chang H, Kuo M-C, Tang, T-C, Lin T-L et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematologica*. 2017, 138(1):10-13. doi:10.1159/000475589.
3. Shtyrkova S.V., Klyasova G.A., Danishian K.I. et al. Perianal infection in patients with hemoblastosis: Risk factors and possibilities of prevention. *Therapeutic Archive*. 2016; no. 88(7), p. 72-77 (in Russ.). doi: 10.17116/terarkh201688772-77. (in Russ.).
4. Vanhueverzwyn R, Delannoy A, Michaux JL, et al. Anal lesions in hematologic diseases. *Dis Colon Rectum*. 1980;23:310-312.
5. Morcos B, Amarin R, Sba A. et al. Contemporary Management Of Perianal Conditions In Febrile Neutropenic Patients. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Apr;39(4):404-7.
6. Galstyan G.M., Budyansky V.M., Gorodetsky V.M. Course and prognosis of septic shock in patients with hematological malignancies and aplastic anemia able agranulocytosis. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 1996; no. 1: p. 18-24. (in Russ.).
7. Chen CY, Cheng A, Huang SY et al. Clinical and microbiological characteristics of perianal infections in adult patients with acute leukemia. *PLoS One*. 2013;8(4).
8. Lehrnbecher T, Marshall D, Gao C, & Chanock SJ. A Second Look at Anorectal Infections in Cancer Patients in a Large Cancer Institute: The Success of Early Intervention with Antibiotics and Surgery. *Infection*. 2002; 30(5), 272-276.
9. Shaked AA, Shinar E, Freund H: Managing the granulocytopenic patient with acute perianal inflammatory disease. *Am J Surg*. 1986;152:510-512.
10. Loureiro RV, Borges VP, Tomé AL et al. Anorectal complications in patients with haematological malignancies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;30(7):722-726. doi: 10.1097/MEG.0000000000001133.
11. Slater DN. Perianal abscess: «Have I excluded leukaemia»? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Dec 15; 289(6459): 1682. PMID: PMC1443796 PMID: 6439375.
12. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections Leukemia. *Haematologia* 2013;98(12):1826.
13. Klyasova G.A., Korobova A.G., Frolova I.N. et al. Detection of extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBL-E) in patients with acute myeloid leukemia and lymphoma at admission to the hospital. *Haematology and Transfusiology*. 2016;61(1); p. 25-32. (in Russ.).

СВЕРХТЯЖЕЛАЯ ФОРМА ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (клиническое наблюдение)

Пак В.Е.^{1,3}, Коротаева Н.С.^{2,3}, Чашкова Е.Ю.^{2,3}, Желтовская А.А.³,
Макеева И.Е.²

¹ Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия
(ректор – профессор И.В. Малов)

² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», г. Иркутск,
Россия

(директор – профессор В.А. Сороковиков)

³ ГБУЗ Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница,
г. Иркутск, Россия

(главный врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

Представлено клиническое наблюдение дебюта сверхтяжелой (фульминантной) формы язвенного колита у молодого, ранее практически здорового пациента. Диагноз установлен при поступлении в инфекционный отделений районной больницы, начато этиопатогенетическое лечение. Неэффективно. Переведен в специализированное отделение областной клинической больницы в тяжелом состоянии с метаболическими и волемическими нарушениями, анемией, тромбоцитопенией, синдромом системной воспалительной реакции. Несмотря на интенсивную терапию, состояние ухудшалось, рецидивировало массивное кишечное кровотечение. По неотложным показаниям выполнена колпроктэктомия. Илеостома по Бруку. При патоморфологическом исследовании диагноз язвенного колита подтвержден – воспаление высокой степени активности с вовлечением подслизистого и мышечного слоев кишки с множественными крипт-абсцессами. На 26-е сутки выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. Осмотрен через 3,5 года. Самочувствие удовлетворительное. Режим питания и характер пищи без ограничений. Работает по специальности.

**[Ключевые слова: язвенный колит, сверхтяжелая форма, хирургический сепсис,
массивное кровотечение, неотложная колпроктэктомия]**

.....
Для цитирования: Пак В.Е., Коротаева Н.С., Чашкова Е.Ю., Желтовская А.А., Макеева И.Е. Сверхтяжелая форма язвенного колита (клиническое наблюдение). *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 4(70), с. 130-133.
.....

ACUTE SEVERE ULCERATIVE COLITIS (case report)

Pak V.E.^{1,3}, Korotaeva N.S.^{2,3}, Chashkova E.Yu.^{2,3}, Zheltovskaya A.A.³, Makeeva I.E.²

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

³ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

The case report of the onset of acute severe ulcerative colitis (ASUC) in a young, previously healthy patient. The UC was revealed department of the infectious disease in general hospital, a proper conservative treatment was started but was ineffective. The patient was taken to the colorectal surgery unit of the tertiary referral center. His status was very poor including metabolic changes and dehydration, anemia, thrombocytopenia, systemic inflammatory response syndrome. Despite intensive therapy, the condition impaired and massive intestinal bleeding recurred. Urgent coloproctectomy with end ileostomy was performed. Pathomorphological study verified the diagnosis of ulcerative colitis – highly active inflammation involving the submucosal and muscular layers of the intestine with multiple crypt abscesses. The patient was discharged 2 days after surgery. Follow-up was 3.5 years, patient in good condition without restrictions.

[Key words: ulcerative colitis, super severe course, surgical sepsis, massive bleeding, urgent coloproctology]

.....
For citation: Pak V.E., Korotaeva N.S., Chashkova E.Yu., Zheltovskaya A.A., Makeeva I.E. Acute severe ulcerative colitis (case report). *Koloproktologia*. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 130-133.
.....

Адрес для переписки: Коротаева Наталья Сергеевна, Иркутская областная клиническая больница,
мкр. Юбилейный, 100, г. Иркутск, 664049; тел.: (3952) 40-79-37, e-mail: korotaeva.natali@mail.ru
For correspondence: Korotaeva Nataliya, Irkutsk Regional Clinic, 100, Yubileyniy microdistrict, Irkutsk, 664049;
tel.: (3952) 40-79-37, e-mail: korotaeva.natali@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое аутоиммунное заболевание толстой кишки. Активность воспалительного процесса, протяженность поражения слизистой оболочки определяют клиническую картину и тяжесть состояния пациента.

Нередко встречается «сверхтяжелая» или «крайне тяжелая атака» ЯК. До 2016 г. этот вариант болезни называли «фульминантной формой» [1], в иностранной литературе используется термин «острый тяжелый ЯК» (acute severe ulcerative colitis, ASUC) [2]. Течение острой тяжелой атаки характеризуется внезапным началом и быстрым развитием клинической картины: многократной диареей (более 10-15 раз в сутки), лихорадкой, снижением показателей красной крови, развитием тяжелой гипопроотеинемии, электролитными и метаболическими нарушениями, высоким уровнем СРБ [3,6]. Быстрое прогрессирование заболевания ведет к развитию системных проявлений и возникновению кишечных осложнений. Консервативная терапия с использованием адекватных доз глюкокортикостероидных гормонов, циклоспорина, биологической терапии (инфликсимаб) во многих случаях оказывается эффективной, но задержка в проведении оперативного лечения увеличивает риск операционных осложнений и вероятность летального исхода [4-6].

Клиническое наблюдение

Пациент 1992 г.р. доставлен санитарной авиацией из районной больницы в тяжелом состоянии с клиникой кишечного кровотечения. Госпитализирован 24.11.2016 г. в 01:45 в палату интенсивной терапии с диагнозом: впервые выявленный язвенный колит, тотальное поражение, сверхтяжелое осложненное течение.

Заболел остро, 12 суток назад. Заболевание манифестировало многократным частым жидким стулом, калом с примесью крови и слизи, субфебрильной температурой тела. С подозрением на кишечную инфекцию 13.11.2016 госпитализирован в профильное отделение районной больницы, где диагностирована «острая тяжелая атака язвенного колита». Переведен в терапевтический стационар, где назначена терапия глюкокортикостероидами (в/в преднизолоном 120 мг/сутки) и антибиотиками (цефтриаксон, метронидазол, ванкомицин). На фоне лечения сохранялся частый стул до 10-12 раз в сутки, в том числе, ночью до 5-6 раз (кал с примесью крови), постоянная субфебрильная температура тела, умеренные боли в животе, снижение массы тела на 10 кг за 7 дней. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз со сдвигом формулы до миелоцитов и палочко-

ядерных форм, анемии, тромбоцитопения.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружено утолщение стенок ободочной кишки до 0,5 см, увеличение лимфатических узлов брыжейки, скопление жидкости между петлями кишечника.

При эзофагогастродуоденоскопии установлено, что слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки ярко гиперемирована, отечная, с множественными внутрислизистыми кровоизлияниями, в просвете следы старой крови по типу «кофейной гущи». При колоноскопии толстая кишка осмотрена до левого изгиба, в просвете кишечное содержимое с примесью крови и гноя. Слизистая оболочка ярко гиперемирована, отечная, с множественными глубокими язвенными дефектами до 0,4-0,7 см, покрытыми фибрином, сгустками крови.

При поступлении в клинику общее состояние тяжелое, обусловлено кишечным кровотечением, хроническим вялотекущим сепсисом, ДВС-синдромом, метаболическими и волемическими нарушениями, анемией, тромбоцитопенией. Пациент в сознании, адекватен. Рост 188 см, вес 70 кг, индекс массы тела 19,8.

Кожа и видимые слизистые оболочки бледные, язык сухой, обложен бурым налетом. Артериальное давление – 120/68-137/74 мм рт.ст., пульс – 82-90 ударов в минуту, ЦВД – 25 мм Н₂O, фебрильная температура. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий умеренно болезненный во всех отделах, больше справа, перитонеальные симптомы сомнительные. Частота стула до 10-12 раз, кал с примесью крови.

Общий анализ крови: лейкоциты – $21,7 \times 10^9$ /л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}$ /л, Нв – 10² г/л, Нт – 31,3%, тромбоциты – 48×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: общий белок – 49 г/л, альбумин – 26 г/л, общий билирубин – 8,9 мкмоль/л, глюкоза – 5,0 ммоль/л, креатинин – 0,10 ммоль/л,

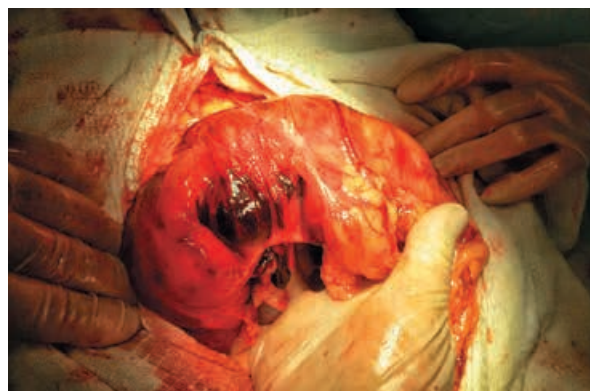


Рисунок 1. Интраоперационное фото (кровоизлияния и стекловидный отек стенки ободочной кишки и мезаколон)

мочевина – 5,8 ммоль/л, АЛТ – 43 МЕ/л, АСТ – 74 МЕ/л, амилаза – 111 МЕ/л, ЛДГ – 458 МЕ/л, калий – 3,3 ммоль/л, натрий – 136 ммоль/л, кальций – 0,99 ммоль/л.

Протромбиновое время – 22, МНО – 1,69, протромбиновый индекс – 59%, фибриноген – 1,74 г/л.

Ультразвуковое исследование брюшной полости: ободочная кишка с утолщенными стенками, между петлями тонкой кишки и под правой долей печени свободная жидкость до 2,0 см. Спленомегалия (S-63 см²).

На фоне инфузионной терапии, включающей свежезамороженную плазму, глюкокортикостероиды, тромбоконцентрат, антибактериальные препараты (меронем 3 г/сутки) болевой синдром усилился. Температура тела повысилась до 39,0 °С. Развился эпизод массивного кишечного кровотечения (до 1 литра).

Учитывая сверхтяжелое течение язвенного колита, осложненное кишечным кровотечением, ДВС-синдромом, подострым вялотекущим сепсисом, постгеморрагической анемией (Hb 90 г/л, эритроциты $3,0 \times 10^{12}$, Ht 30,1%), тромбоцитопенией (тромбоциты 59×10^9), резистентностью к проводимой терапии глюкокортикоидными гормонами в течение 10 дней, определены показания к оперативному лечению в экстренном порядке.

24.11.2016 выполнена колпроктэктомия, илеостомия по Бруку. На операции в брюшной полости серозный выпот до 400 мл, ободочная кишка багрового цвета, выраженный стекловидный отек стенки и брыжейки (Рис. 1), отмечается повышенная кровоточивость тканей.

Макропрепарат (Рис. 2): толстая кишка около 1 м с

червеобразным отростком, с 20 см от проксимального края и на протяжении 30 см истончена, во всех отделах множественные язвенные дефекты слизистой оболочки, с наложениями фибрина, периметр кишки 8-10 см.

Патоморфологическое исследование: хроническое воспаление высокой степени активности с вовлечением червеобразного отростка, с множественными крипт-абсцессами, наличием язв, с вовлечением подслизистого и мышечного слоев стенки ободочной кишки, с очагами массивных кровоизлияний и отека в стенке кишки, в сосудах фибриновые тромбы.

Во время оперативного вмешательства проводилась коррекция гомеостаза, антибактериальная и заместительная терапия (переливание свежезамороженной плазмы – 1740 мл, эритроцитарной массы – 680 мл). В послеоперационном периоде состояние оставалось крайне тяжелым, экстубирован через 15 часов после окончания оперативного вмешательства, продолжена инфузионная корригирующая, заместительная, антибактериальная терапия, преднизолон по снижающей схеме отменен.

На 5-е сутки послеоперационного периода развилась ранняя спаечная кишечная непроходимость. 29.11.2016 – релапаротомия, энтеролиз, назоинтестинальная интубация.

На 7-е сутки послеоперационного периода пациент переведен из палаты интенсивной терапии в отделение колопроктологии. Инфузионно-корректирующая и антибактериальная терапия отменена на 14-е сутки послеоперационного периода.

Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение и реабилитацию 20.12.2016 г. Осмотрен 20.05.2019. Рост 188 см, масса тела 79 кг, индекс массы тела 22,4. Адаптирован к стоме. Использует одно- или двухкомпонентные калоприемники и средства по уходу за стомой. Физически активен. Режим питания и характер пищи без ограничений. Работает по специальности – механизатор.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сверхтяжелая атака ЯК относится к жизнеугрожающим состояниям. Пациент должен быть госпитализирован в многопрофильный стационар, тактика лечения определяется хирургом-колопроктологом и гастроэнтерологом. В 30-50% случаев сверхтяжелые формы язвенного колита рефрактерны к медикаментозному лечению [5,6]. В приведенном наблюдении в районной больнице исключена кишечная инфекция, выставлен верный диагноз и назначена терапия первой линии – стероиды в адекватной дозе внутривенно, что соответствует современной стратегии ведения пациентов с острой тяжелой атакой ЯК

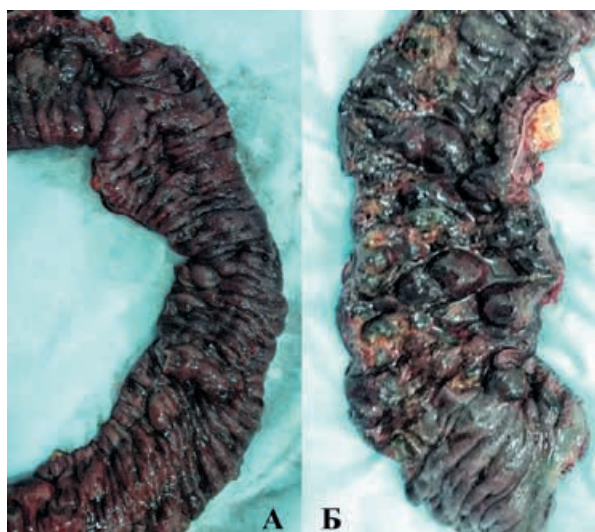


Рисунок 2. Макропрепарат. А – внешний вид удаленной толстой кишки; Б – вид слизистой оболочки удаленной толстой кишки

(ASUC). Оценку эффективности терапии необходимо проводить через 3-5 дней от начала лечения, с последующим выбором терапии второй линии (циклоспорин, инфликсимаб) или принятием решения об оперативном лечении.

Пациент доставлен санавиацией в Иркутскую областную клиническую больницу на 10-е сутки от начала заболевания и адекватного лечения с фебрильной температурой, дефекацией более 10 раз в сутки, наличием глубоких язвенных дефектов, выявленных при эндоскопическом исследовании, снижением уровня общего белка и гипоальбуминемией. При наличии указанных симптомов уже на 3-5 сутки, необходимо выставлять показания к колэктомии или назначении инфликсимаба или циклоспорина, что в условиях районной больницы оказалось невоз-

можно. Эти обстоятельства обусловили тяжелое состояние пациента, развитие массивного кишечного кровотечения и осложненного послеоперационного периода.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования – Пак В.Е., Чашкова Е.Ю.

Сбор и обработка материала – Макеева И.Е., Желтовская А.А., Коротаева Н.С.

Написание текста – Коротаева Н.С.

Редактирование – Пак В.Е.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

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 язвенного колита. *Колопроктология*. 2017; № 1(59), с. 6-30.
2. Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam VC. et al. Review article: acute severe ulcerative colitis – evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(2):127-144. doi: 10.1111/apt.13670
3. Dulai PS, Jairath V. Acute severe ulcerative colitis: latest evidence and therapeutic implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2017;9(2):65-72. doi: 10.1177/2040622317742095

4. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13(11): 654-664. doi: 10.1038/nrgastro.2016.116
5. Randall J, Singh B, Warren BF. et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg*. 2010;97(3):404-409. doi: 10.1002/bjs.6874
6. Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(4):482-513. doi: 10.1111/apt.13491

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2017; no. 1(59), pp. 6-30. (in Russ.).
2. Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam VC. et al. Review article: acute severe ulcerative colitis – evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(2):127-144. doi: 10.1111/apt.13670
3. Dulai PS, Jairath V. Acute severe ulcerative colitis: latest evidence and therapeutic implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2017;9(2):65-72. doi: 10.1177/2040622317742095

4. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13(11): 654-664. doi: 10.1038/nrgastro.2016.116
5. Randall J, Singh B, Warren BF. et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg*. 2010;97(3):404-409. doi: 10.1002/bjs.6874
6. Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(4):482-513. doi: 10.1111/apt.13491

ГИГАНТСКАЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ СТРОМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ (клинический случай)

Шакиров Р.Р.¹, Зиганшин М.И.¹, Карпухин О.Ю.^{1,2}

¹ ГАУЗ Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань, Россия
(главный врач – к.м.н. Р.Ф. Шавалиев)

² ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия
(ректор – д.м.н., профессор А.С. Созинов)

ЦЕЛЬ. Представлено клиническое наблюдение редкой формы стромальной опухоли толстой кишки у пациентки, ранее оперированной по поводу рака молочной железы

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. В отделении колопроктологии проведено обследование пациентки с быстрорастущей опухолью брюшной полости неясного генеза. По данным УЗИ и РКТ органов брюшной полости обнаружено большое малоподвижное бугристое образование, сдавливающее окружающие органы и, вероятно, исходящее из толстой кишки.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Произведено удаление опухоли, исходящей из сигмовидной кишки с резекцией ее сегмента и восстановлением непрерывности кишечной трубки. Послеоперационный период протекал без особенностей, выписка на 7 сутки после операции. Иммуногистохимическое исследование опухоли: гастроинтестинальная автономная нейрогенная опухоль (GANT) – вариант ГИСО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведение оперативного лечения пациентов с редкими формами мезенхиальных опухолей возможно в условиях отделения колопроктологии при достаточных навыках хирургов и материально-техническом оснащении клиники. При этом необходимо соблюдать мультидисциплинарность подхода в ведении такого пациента.

[Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, удаление опухоли]

Для цитирования: Шакиров Р.Р., Зиганшин М.И., Карпухин О.Ю. Гигантская гастроинтестинальная стромальная опухоль сигмовидной кишки (клинический случай). *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 4(70), с. 134-138.

GIANT GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR OF THE SIGMOID COLON (case report)

Shakirov R.R.¹, Ziganshin M.I.¹, Karpukhin O.Yu.^{1,2}

¹ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

The paper presents a clinical case of a rare stromal colon tumor in a patient previously operated for breast cancer. The patient with a rapidly growing abdominal tumor of unknown origin underwent tests in the department of coloproctology. According to ultrasound and CT examination, the lumpy formation with large size and low mobility, compressing the surrounding organs and probably coming from the colon, has been revealed. The removal of the tumor coming from the sigmoid colon with segmental resection anastomosis was performed. The postoperative period was uncomplicated, patient discharged from the clinic 7 days after surgery. Immunohistochemical examination of the tumor showed Gastrointestinal Autonomous Neurogenic Tumor (GANT) – a variant of GIST. Surgery for rare mesenchymal tumors is better in the coloproctological units with sufficient skills of surgeons. The multidisciplinary approach is necessary in such cases.

[Key words: gastrointestinal stromal tumor, tumor removal]

For citation: Shakirov R.R., Ziganshin M.I., Karpukhin O.Yu. Giant gastrointestinal stromal tumor of the sigmoid colon (case report). *Koloproktologia*. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 134-138.

Адрес для переписки: профессор Карпухин Олег Юрьевич, ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», отделение колопроктологии, Оренбургский тракт, д. 138, 420064, Казань; тел.: +7 (905) 312-92-90; e-mail: oleg_karpukhin@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди всех гастроинтестинальных опухолей стромальные опухоли (ГИСО, англ. gastrointestinal stromal tumors (GISTs)) встречаются лишь в 1-3% случаев.

Они происходят из интерстициальных клеток Кахаля, которые, согласно современным представлениям, являются пейсмейкерами, задающими в желудочно-кишечном тракте частоту медленных волн электрического потенциала гладкой мышечной ткани,

и играют важнейшую роль в управлении спонтанной моторикой желудочно-кишечного тракта [6]. Эти опухоли обычно небольших размеров и имеют доброкачественное течение, особенно при низком митотическом индексе. С увеличением объема опухоли возрастает и её «агрессивность» с метастазированием в большой сальник, брюшину или печень. Чаще всего ГИСО обнаруживаются в желудке (60-70%) и тонкой кишке (25-35%). Относительно редко их находят в толстой кишке – 5%, еще реже в пищеводе и червеобразном отростке – 2% [3]. Если в целом методы лечения злокачественных новообразований органов брюшной полости исходящих клеток железистого эпителия в настоящее время хорошо известны и обоснованы [2], то четких алгоритмов хирургической тактики в отношении гастроинтестинальных стромальных опухолей до сих пор не выработано. В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии ESMO (European Society for medical oncology), а также в рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети NCCN (National Comprehensive Cancer Network) приведены разнообразные методики лечения, однако оптимальных критериев их выбора нет [4,5]. Таким образом, проблема хирургических вмешательств при стромальных опухолях различных отделов желудочно-кишечного тракта по-прежнему остается чрезвычайно актуальной [1]. В этой связи приведенное клиническое наблюдение, на наш взгляд, заслуживает внимания. Пациентка Г., 56 лет, поступила в плановом порядке в отделение колопроктологии 04.04.2019 г. с предварительным диагнозом «объемное образование брюшной полости. Опухоль ободочной кишки?» Из анамнеза: 05.03.2015 г. пациентке произведена мастэктомия слева по поводу рака молочной железы, в связи с чем состоит на диспансерном учете в онкологическом диспансере. Патогистологическое исследование от 2015 года: инфильтративный дольковый рак молочной железы, pT₂N₂M₀. В послеоперационном периоде прошла 6 курсов паллиативной химиотерапии (по схеме FAC) и дистанционную лучевую терапию, а затем – гормонотерапию тамоксифеном. При контрольном осмотре в июле 2018 года, по данным УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, молочной железы с регионарными лимфоузлами, остеосцинтиграфии, а также обзорной рентгенографии органов грудной клетки прогрессирования рака не выявлено. Однако через 2 месяца пациентка стала отмечать боли и чувство инородного тела в животе, нарушение дефекации в виде запоров. В феврале 2019 г. отметила увеличение живота за счет объёмного образования в мезогастральной области. С течением времени рост образования продолжился, по поводу чего пациентка обратилась к колопроктологу.

При объективном обследовании живот увеличен в размерах за счет умеренно-подвижной, незначительно болезненной бугристой опухоли размерами 300×250 мм тугоэластической консистенции.

По данным УЗИ ОБП: в брюшной полости визуализируется объемное образование с четкими неровными контурами размером 250×180×290 мм, с неоднородной структурой, при ЦДК регистрируется смешанный кровоток, образование, вероятно, исходит из толстой кишки.

РКТ ОБП с внутривенным контрастированием (Рис. 1): в мезо- и гипогастрии с распространением в полость малого таза выявляется объемное кистозно-солидное образование 238×140 мм, с признаками инвазии в переднюю брюшную стенку, петли кишечника оттеснены, магистральные сосуды интактные, мочевой пузырь сдавлен образованием, определяются единичные брыжеечные лимфоузлы до 9 мм.



Рисунок 1. РКТ ОБП с внутривенным контрастированием: выявляется объемное кистозно-солидное образование 238×140 мм в мезо- и гипогастрии с распространением в полость малого таза и вероятной инвазией в брюшную стенку

Тотальная видеокOLONOSКОПИЯ: толстая кишка с трудом расправляется при инсуфляции воздухом, содержит малое количество прозрачной жидкости. Гаустрация сохранена, перистальтика активная, тонус нормальный. Баугинеева заслонка сосочковой формы, устье аппендикса щелевидное, слизистая толстой кишки на всём протяжении бледно-розовой окраски, блестящая, сосудистый рисунок прослеживается, местами очень выраженный с расширенными сосудами. В сигмовидной кишке обнаружено полиповидное образование 2 мм в диаметре, тип 0-IIa, с типом ямочного рельефа III-L по S.Kudo (1996). Полип удален щипцами.

Общее состояние пациентки удовлетворительное. С учетом клинической картины, результатов инструментальных методов исследования, объективного осмотра решено выполнить оперативное лечение в объеме лапаротомии, ревизии брюшной полости с определением объема вмешательства на операционном столе.

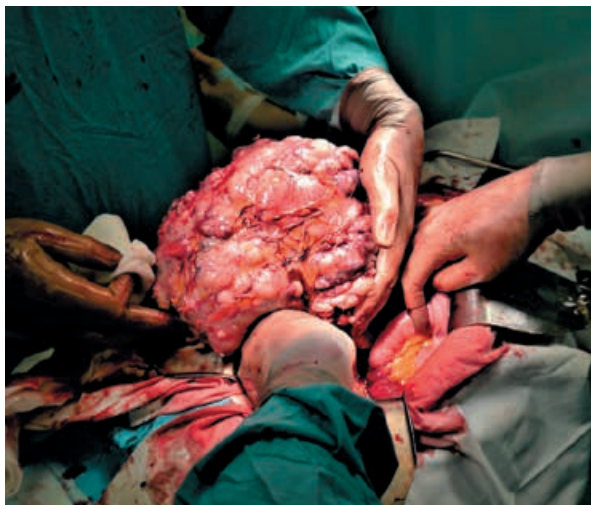


Рисунок 2. Извлечение опухоли больших размеров из брюшной полости



Рисунок 3. Макроскопическое строение опухоли на разрезе макропрепарата

05.04.2019 г. выполнена операция: лапаротомия, резекция сигмовидной кишки с опухолью, санация и дренирование брюшной полости.

Под общей эндотрахеальной анестезии с ИВЛ выполнена средне-нижне-срединная лапаротомия. Коррекция доступа с использованием четырёх ранорасширителей Сигала-Кабанова. При ревизии органов брюшной полости выявлен малоподвижный бугристый опухолевый конгломерат размерами 28×25 см. Опухоль оттесняет петли тонкой и толстой кишки на периферию брюшной полости, интимно связана со стенкой сигмовидной кишки в её средней трети, просвет последней практически полностью обтурирован за счёт сдавления извне. Региональных и отдаленных метастазов не выявлено. Отмечен выраженный спаечный процесс между опухолью и окружающими органами. Мобилизация новообразования произведена с помощью электрохирургического аппарата LigaSure (Valleylab). Учитывая интимный контакт опухолевидного образования со стенкой сигмовидной кишки, принято решение выполнить резекцию последней. Проксимальная зона резекции в 15 см, дистальная – в 5 см от места инвазии опухолевого конгломерата в стенку кишки. Кишка после лигирования сосудов и наложения прямых зажимов отсечена. После перевязки сосудистой ножки, исходящей из брыжейки сигмовидной кишки, препарат удален (Рис. 2). Непрерывность кишечника восстановлена наложением десцендосигмоанастомоза «конец-в-конец». Произведено дренирование малого таза. Контроль на гемостаз и инородные тела. Брюшная полость санирована раствором хлоргексидина биглюконата. Ретроградно, через прямую кишку, выше зоны анастомоза заведена интубационная трубка. Послойное ушивание брюшной стенки. Макропрепарат: опухоль с крупнобугристой поверхностью, покрыта тонкой капсулой размерами 28×25 см с вращением в стенку средней трети сигмовидной кишки на протяжении 7 см. На разрезах дольчатая, пестрая ткань, желтого цвета, мягко-эластичной консистенции, с участками кистозно-солидного строения и множественными очагами некрозов и кровоизлияний. В кистозных полостях – темно-красная жидкость (Рис. 3). Вес опухоли 2360 грамм. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. На 7 сутки пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из стационара. Послеоперационное патогистологическое исследование: злокачественная мезенхимальная опухоль с большим количеством сосудов, множественными очагами некрозов и кровоизлияний, определяются участки жировых включений. В стенке толстой кишки и лимфоузлах опухолевого роста нет. Согласно восьмому изданию классификации злокачественных опухолей TNM (2018) выставлена стадия 3в, pT₄N₀M₀.

В лаборатории иммуногистохимической диагностики произведен пересмотр гистоблоков с проведением иммуногистохимического исследования: опухоль позитивна на виментин (Рис. 4), CD56 (Рис. 5), NSE, синаптофизин, на S100 (Рис. 6), негативна – на хромогранин, CD34, белок PGP9,5, CD117, белки нейрофиламентов, на общий цитокератин. Индекс Ki67=до 8%, неравномерно по срезу. Число митозов составляет более 5 на 50 полей зрения. Заключение: гастроинтестинальная стромальная опухоль из автономных нервов (GANT)– вариант ГИСО (В03-2010).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что среди сарком желудочно-кишечного тракта ГИСО составляют около 80%, в толстой кишке они встречаются относительно редко [2]. Непосредственно в колопроктологическое отделение такие пациенты поступают крайне редко. Первичные данные инструментальных методов исследований на догоспитальном этапе зачастую не сходятся с интраоперационными находками [5]. В описанном клиническом случае по данным РКТ ОБП, проведенной в предоперационном периоде, «объемное кистозно-солидное образование» имеет признаки инвазии в переднюю брюшную стенку. Однако в ходе операции при ревизии брюшной полости выявлено лишь сдавление окружающих органов со смещением их к периферии. Удаление опухоли, несмотря на её большие размеры, произведено без выраженных технических трудностей и кровопотери, требующей заместительной терапии. Послеоперационный период протекал гладко, осложнений не отмечено, а пребывание пациентки в стационаре ограничилось одной неделей. Таким образом, размеры опухоли и её распространенность, описанная инструментальными методами исследования, не являются критерием для признания нерезектабельности новообразования и причиной отказа в оказании хирургической помощи в условиях отделения колопроктологии. Так же важно отметить мультидисциплинарность подхода при лечении пациентов с ГИСО. Помимо комплексной лучевой диагностики в предоперационном периоде, точного стадирования удаленной опухоли необходимо выполнение иммуногистохимического исследования препаратов новообразования для точного определения степени злокачественности и решения вопроса о проведении таргетной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение оперативного лечения пациентов с редкими формами мезенхиальных опухолей возможно в

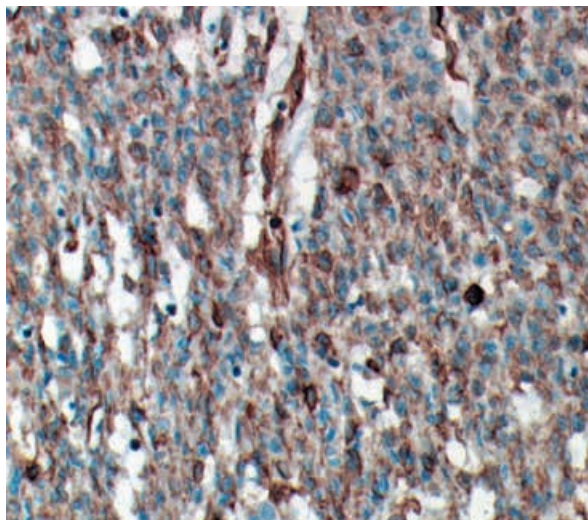


Рисунок 4. Виментин позитивен равномерно, увеличение $\times 200$

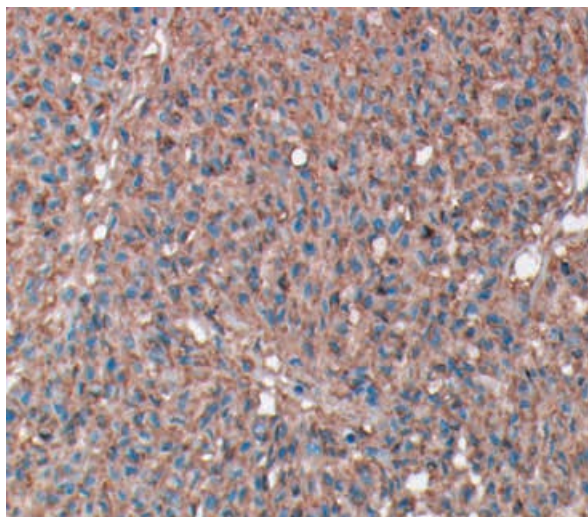


Рисунок 5. CD56 яркая равномерная реакция, увеличение $\times 200$

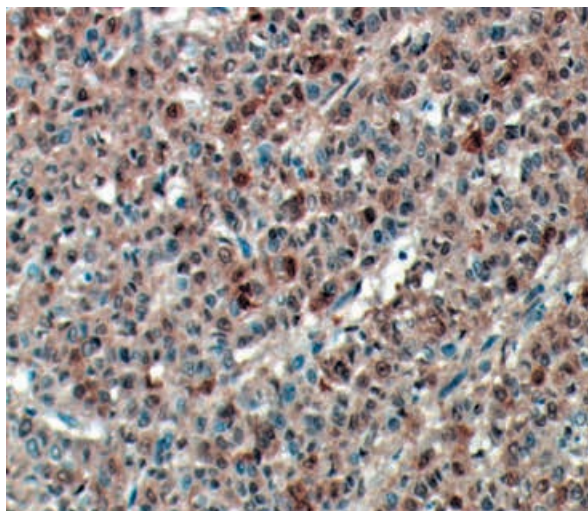


Рисунок 6. S100 равномерная реакция в опухоли, увеличение $\times 200$

условиях отделения колопроктологии при достаточных навыках хирургов и материально-техническом оснащении стационара. Однако важно соблюдать мультидисциплинарность подхода в ведении такого пациента.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования – Карпухин О.Ю., Зиганшин М.И.

Сбор и обработка материала – Шакиров Р.Р., Зиганшин М.И.

Статистическая обработка – Шакиров Р.Р.

Написание текста – Шакиров Р.Р., Карпухин О.Ю.

Редактирование – Карпухин О.Ю.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *J Smooth Muscle Res.* 2003 Oct;39(5):137-61.
2. Богомолов Н.И., Пахольчук П.П., Томских Н.Н., Гончаров А.Г., и соавт. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST): Клиническая монография. Тверь: ООО «Изд-во Триада». 2006; 40 с.
3. Онкология: Национальное руководство. Краткое издание (Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова). М., ГЭОТАР-Медиа. 2014; 576 с.
4. Demetri GD, Antonescu CR, DeMatteo RP et al. NCCN Task Force

- report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(Suppl. 2):1-41.
5. Gasali PG, Blay J-Y, Bertuzzi A et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(Suppl. 3):21-26.
6. Карачун А.М., Орлова Р.В., Пелипась Ю.В. и соавт. Современные представления об особенностях хирургического лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Клиническая больница 122.* 2016; Вып. 16, с. 48-57.

REFERENCES

1. Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *J Smooth Muscle Res.* 2003 Oct;39(5):137-61.
2. Bogomolov N.I., Pakholchuk P.P., Tomskikh N.N., Goncharov AG. Stromal tumors of the gastrointestinal tract (GIST): Clinical monograph. Tver: LLC «Publishing house Triad», 2006, 40 p. (in Russ.).
3. Oncology: National manual. Short edition (Edited by Chissov VI, Davydov MI). M.: GEOTAR-Media. 2014; 576 p. (in Russ.).
4. Demetri G D, Antonescu CR, DeMatteo RP et al. NCCN Task Force

- report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(Suppl. 2):1-41.
5. Gasali PG, Blay J-Y, Bertuzzi A et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(Suppl. 3):21-26.
6. Karachun A.M., Orlova R.V., Pelipas Yu.V. et al. Modern ideas about the features of surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Clinical hospital 122.* 2016; v. 16, pp. 48-57. (in Russ.).

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-139-150>

МОЖЕТ ЛИ ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ АНГИОГРАФИЯ СНИЗИТЬ ЧАСТОТУ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ? (мета-анализ)

Алексеев М.В.¹, Шельгин Ю.А.^{1,2}, Рыбаков Е.Г.¹

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Россия
(ректор – член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Д.А. Сычев)

ЦЕЛЬ. Целью данного мета-анализа является оценка влияния флуоресцентной ангиографии (ФА) с индоцианином зеленым на снижение частоты несостоятельности колоректального анастомоза (НА).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. В мае 2019 года в электронной базе медицинских публикаций PubMed осуществлен поиск сравнительных исследований, посвященных флуоресцентной ангиографии в колоректальной хирургии. Первичной точкой исследований была частота несостоятельности колоректального анастомоза. Для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях была использована шкала Ньюкасл-Оттава. Отношение шансов и доверительный интервал были рассчитаны при помощи статистических инструментов для дихотомических величин с помощью метода Peto с построением Forestplot.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего в мета-анализ было включено 8 исследований – 2 466 пациентов, которым были проведены операции на толстой кишке с формированием межкишечного анастомоза, из них у 1218 пациентов была проведена интраоперационная методика флуоресцентной ангиографии с целью определения адекватности кровоснабжения анастомозируемых участков кишки. По данным мета-анализа выявлено статистически значимое влияние ФА на снижение частоты НА как в колоректальной хирургии – ОШ=0,58 (95% ДИ, 0,39-0,85) ($P=0,006$), так и в хирургии рака прямой кишки – ОШ=0,28 (95% ДИ, 0,14-0,55) ($P=0,0002$). Ограничением мета-анализа является включение только одного рандомизированного исследования в связи с их отсутствием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым является методом профилактики несостоятельности колоректального анастомоза. Результаты рандомизированных клинических исследований необходимы для подтверждения эффективности методики.

[Ключевые слова: несостоятельность анастомоза, мета-анализ, колоректальная хирургия, индоцианин зеленый]

Для цитирования: Алексеев М.В., Шельгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. Может ли флуоресцентная ангиография снизить частоту несостоятельности толстокишечных анастомозов? (мета-анализ). *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 4(70), с. 139-150.

CAN FLUORESCENT ANGIOGRAPHY REDUCE THE LEAK RATE OF COLONIC ANASTOMOSES? (a meta-analysis)

Alekseev M.V.¹, Shelygin Yu.A.^{1,2}, Rybakov E.G.¹

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

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

AIM: to evaluate of efficacy of fluorescence angiography (FA) in reducing the anastomotic leakage (AL) rate after colorectal surgery in meta-analysis. **SEARCH STRATEGY:** PubMed were searched up to May 2019 for studies comparing fluorescence imaging with standard approach. The primary outcome measure was colorectal anastomotic leakage (AL) rate. The Newcastle-Ottawa scale was used for quality assessment. A meta-analysis with random-effects model was performed to calculate odds ratios (ORs) from the original data.

RESULTS: Two thousand four hundred and sixty-six patients from 7 non-randomized studies and 1 randomized study were included. Fluorescence imaging significantly reduced the AL rate in patients after colorectal surgery (OR 0.58; 95%CI 0.39-0.85; $p=0.006$) and after rectal cancer surgery (OR 0.28; 95%CI, 0.14-0.55; $p=0.0002$). A limitation of this meta-analysis is the inclusion of only one randomized study.

CONCLUSION: Fluorescence angiography with indocyanine green is a method of preventing of leakage of colorectal anastomosis. The results of randomized clinical trials are needed to confirm the effectiveness of this technique.

[Key words: anastomosis leakage, meta-analysis, colorectal surgery, indocyanine green]

For citation: Alekseev M.V., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G. Can fluorescent angiography reduce the leak rate of colonic anastomoses? (a meta-analysis). *Koloproktologia*. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 139-150.

Адрес для переписки: Алексеев Михаил Владимирович, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,

ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423; e-mail: doctor-pro@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак – одно из наиболее частых онкологических заболеваний в мире, при этом заболеваемость растет из года в год [1]. Благодаря техническим нововведениям, лучшему пониманию физиологии и анатомии, а также совершенствованиям в хирургической технике, в настоящее время онкологические результаты лечения данной категории больных улучшаются. Однако, частота послеоперационных осложнений и, в частности, частота несостоятельности анастомоза (НА) остается на прежнем уровне и варьирует от 3 до 23% [2]. Данное осложнение ухудшает как непосредственные, так и отдаленные (онкологические) результаты лечения [3].

По мнению большинства авторов, основными причинами несостоятельности колоректального анастомоза являются плохое кровоснабжение и натяжение проксимального участка кишки при его формировании [4]. Если последняя проблема решается путем мобилизации левого изгиба ободочной кишки, то определение адекватности кровоснабжения анастомозируемых участков кишки – непростая задача. Связано это с вариабельностью сосудистой сети левой половины ободочной кишки, возможным атеросклеротическим поражением сосудов брыжейки у пожилых пациентов. Стандартной интраоперационной методикой определения адекватности васкуляризации анастомозируемых сегментов кишки является оценка хирургом цвета кишечной стенки, пульсации и степени кровоистечения из краевого сосуда при его пересечении [5]. Этот метод достаточно субъективен, напрямую зависит от опыта хирурга и сложен для применения в лапароскопической хирургии.

В настоящее время имеются данные клинических исследований, демонстрирующих существенное снижение частоты НА в колоректальной хирургии при использовании метода объективного определения перфузии кишечной стенки – флуоресцентной ангиографии (ФА) с индоцианином зеленым [6]. Данный метод уже более полувека применяется в различных областях медицины: пластической и гепатобилиарной хирургии, кардиохирургии, офтальмологии и последние десять лет используется в колоректальной хирургии. Интраоперационная ФА с индоцианином зеленым привлекательна для рутинного применения в связи с быстротой (3-5 минут) и простотой ее проведения, возможностью оценки кровотока в режиме реального времени [7]. Благодаря применению данного метода в колоректальной хирургии, можно минимизировать риск НА, связанный с его плохим кровоснабжением анастомозированных участков кишки [8].

ЦЕЛЬ

Целью работы является проведение мета-анализа опубликованных результатов исследований влияния ФА с индоцианином зеленым на частоту НА в колоректальной хирургии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данный мета-анализ создан, согласно рекомендациям Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses statement (PRISMA) [9].

Поиск литературы осуществлен в электронной базе медицинских публикаций PubMed в мае 2019 года. В качестве ключевых слов для поиска данных использовались: несостоятельность анастомоза, колоректальная хирургия, флуоресцентная ангиография. В мета-анализ были включены только полнотекстовые сравнительные исследования влияния ФА с индоцианином зеленым на частоту НА в колоректальной хирургии. Были исключены следующие публикации: абстракты, неанглоязычные статьи, обзоры литературы, применение ФА на животных, применение ФА не как метода профилактики НА, пилотные исследования без групп сравнения, описание клинических случаев.

Для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях была использована шкала Ньюкасл-Оттава (NOS) [10]. При этом считали, что исследования, набравшие менее 6 баллов, имеют высокий риск систематических ошибок.

Статистический анализ был проведен с помощью Review Manager 5.3 (The Cochrane Collaboration, Дания). Отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал были рассчитаны при помощи статистических инструментов для дихотомических величин в отношении частоты НА в группе ФА и контрольной группе. Отношение шансов было рассчитано с помощью метода Peto с построением Forestplot, при этом ОШ>1,0 указывало на высокий риск возникновения НА в основной группе, а при P<0,05 результат считался статистически достоверным. Для оценки гетерогенности, включенных в мета-анализ исследований, использовались критерии χ^2 и I^2 с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех исследованиях с уровнем значимости P=0,1 для повышения статистической мощности (чувствительности) теста. Также применялся воронкообразный график (funnel plot), при этом P<0,1 и I^2 >50% обозначало наличие гетерогенных исследований, включенных в мета-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате поиска литературы всего было обнаружено 117 исследований, посвященных применению флуоресцентной ангиографии в колоректальной хирургии (Рис. 1). Далее были исключены 41 неполнотекстовая публикация и не англоязычные статьи. Из 76 полнотекстовых публикаций было отобрано 8 исследований, опубликованных с 2010 по 2019 гг., подходящих под критерии включения в данный мета-анализ – семь сравнительных нерандомизированных, из них – шесть ретроспективных, и одно проспективное рандомизированное исследование [11-18].

Характеристика восьми исследований дана в таблице 1. Всего в мета-анализ было включено 2466 пациентов, которым были проведены операции на толстой кишке с формированием межкишечного анастомоза, из них у 1218 пациентов была проведена интраоперационная методика флуоресцентной ангиографии с целью определения адекватности кровоснабжения анастомозируемых участков кишки (основная группа).

Все авторы использовали стандартную методику интраоперационной флуоресцентной ангиографии, которая заключалась во внутривенном введении 5-10 мг индоцианина зеленого, разведенного в 1-2 мл физиологического раствора, перед формированием анастомоза. Затем через 3-5 минут с помощью видеоэндоскопического оборудования по флуоресценции в ближнем инфракрасном свете определяли адекватность кровоснабжения выбранных для формирования анастомоза участков кишки. В случае неадекватного кровоснабжения данный участок кишки резецировался, это считалось изменением плана операции. Ряд авторов [6,7] выполняли повторную

флуоресцентную ангиографию после формирования анастомоза с целью подтверждения его адекватного кровоснабжения. По данным мета-анализа восьми исследований – изменение плана операции в виде резекции неадекватно кровоснабжаемого, по данным ФА, участка кишки происходило в 4,6-27,1% случаев. При оценке риска систематических ошибок в нерандомизированных исследованиях была использована шкала Ньюкасл-Оттава (NOS). При этом все работы набрали 6 и более баллов, что говорит о низком риске систематических ошибок в отобранных исследованиях.

По данным мета-анализа применения ФА, в колоректальной хирургии частота НА составила от 0 до 10,4% – в основной и от 1,3 до 18% – в контрольной группах. При построении Forestplot (Рис. 2) выявлено статистически значимое влияние ФА на снижение частоты НА – ОШ=0,58 (95% ДИ, 0,39-0,85) (P=0,006). Среди восьми отобранных для мета-анализа исследований в четырех пациентам были выполнены резекции прямой кишки с формированием колоректальных анастомозов. По данным мета-анализа применения ФА в хирургии рака прямой кишки, частота НА составила от 0 до 10,4% – в основной и от 5 до 18% – в контрольной группах. При построении Forestplot (Рис. 3) выявлено еще более значимое влияние ФА на снижение частоты несостоятельности «низких» анастомозов – ОШ=0,28 (95% ДИ, 0,14-0,55) (P=0,0002). Для оценки гетерогенности, включенных в мета-анализ исследований, посвященных применению ФА в колоректальной хирургии, был построен воронкообразный график (funnel plot) (Рис. 4), при этом показатели $I^2=43\%$ и $P=0,09$ свидетельствуют об отсутствии гетерогенности между исследованиями.

ДИСКУССИЯ

По данным литературы, ФА с использованием индоцианина зеленого может стать методом профилактики НА, поскольку позволяет объективно определить степень адекватности кровоснабжения анастомозируемых участков кишки в колоректальной хирургии. Так, в обзоре литературы Degett et al. [8] было проанализировано 10 исследований, посвященных изучению влияния ФА на частоту несостоятельности колоректальных анастомозов. При этом ФА была проведена 693 пациентам, стандартная операция без данной методики – 223 больным. Частота НА была статистически значимо ниже у пациентов основной группы – 3,83% против 8,5% (P=0,005). В другом обзоре литературы van den Bos et al. [6] было также проанализировано 10 исследований. При этом ФА была проведена 894 пациентам, стандартная операция без данной методики – 434 больным. Изменение плана

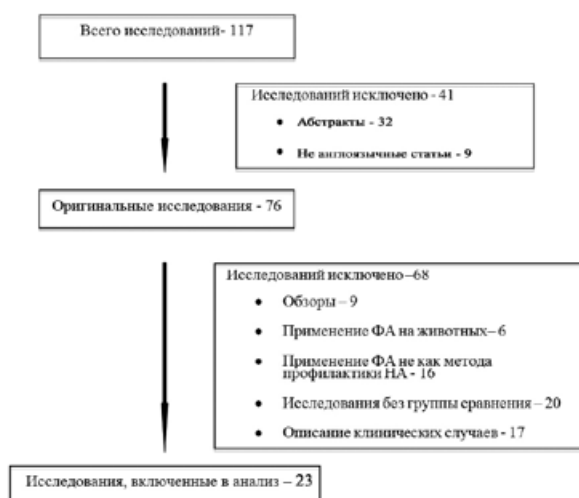


Рисунок 1. Блок-схема процесса отбора исследований для мета-анализа

Таблица 1. Характеристика включенных в мета-анализ исследований

Автор	Год	Дизайн исследования	Число пациентов (основная: контрольная группа)	Средний возраст (основная: контрольная группа)	Виды операций	Изменения плана операции	Частота НА, % (основная: контрольная группа)	Качество исследования по NOS
Kudszus [3]	2010	Ретроспективное	402 201:201	69:67,8	Лапароскопические и открытые право- и левосторонние гемиколэктомии, резекции прямой кишки	16,4%	3,5%:7,5%	7
Jafari [4]	2013	Ретроспективное	38 6:22	58:63	Роботические НПП	19%	6%:18%	6
Kin [5]	2015	Ретроспективное	346 173:173	58,2:58,1	Лапароскопические и открытые право- и левосторонние гемиколэктомии, резекции прямой кишки	4,6%	7,5%:6,4%	6
Boni [6]	2016	Ретроспективное	80 42:38	69:67	Лапароскопические НПП	4,7%	0%:5%	7
Kim [7]	2017	Проспективное	657 310:347	57:58	Роботические резекции прямой кишки	Нет данных	0,6%:5,2%	8
Dinallo [8]	2018	Ретроспективное	554 320:234	61,5:62,5	Лапароскопические и открытые право- и левосторонние гемиколэктомии, резекции прямой кишки	5,6%	1,3%:1,3%	7
Wada [9]	2018	Ретроспективное	149 48:101	66:67	Лапароскопические НПП	27,1%	10,4%:6,9%	6
De Nardi [10]	2019	Проспективное рандомизированное	240 118:122	66,1:65,1	Левосторонние гемиколэктомии, резекции прямой кишки	11%	5%:9%	9

НПП – низкая передняя резекция прямой кишки

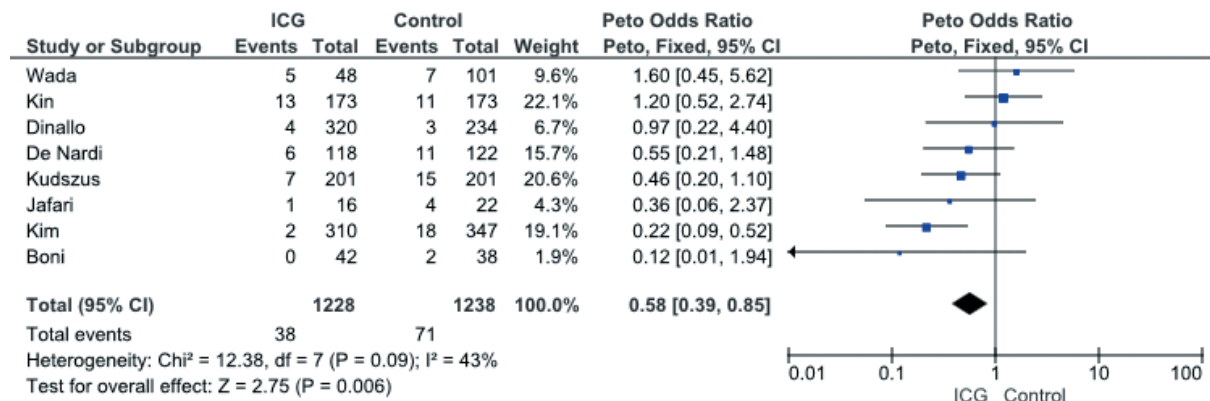


Рисунок 2. Forestplot, демонстрирующий влияние ФА на частоту НА в колоректальной хирургии

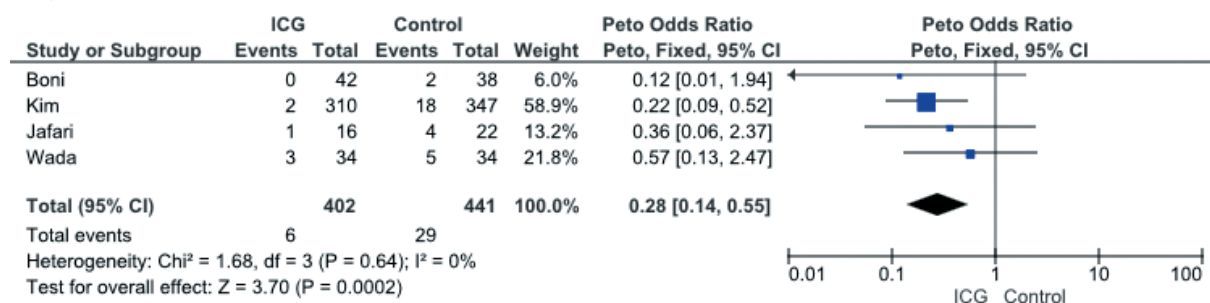


Рисунок 3. Forestplot, демонстрирующий влияние ФА на частоту НА в хирургии рака прямой кишки

операции после проведения ФА произошло у 10,8% пациентов. Частота НА была статистически значимо ниже у пациентов основной группы – 3,5% против 7,4% ($P=0,002$).

В настоящее время опубликовано 2 мета-анализа применения ФА в колоректальной хирургии [19,20]. В мета-анализ Blanco-Colino et al. [19] включено 5 сравнительных рандомизированных исследований [11-15], при этом 555 пациентам проведена ФА, а в 747 наблюдениях адекватность кровоснабжения анастомозируемых участков толстой кишки оценивалась традиционным методом. При анализе данных исследований было показано, что применение ФА в колоректальной хирургии не влияет на частоту НА – $ОШ=0,51$ (95% ДИ, 0,23-1,13) ($P=0,1$), при этом ФА снижает частоту НА в хирургическом лечении колоректального рака – $ОШ=0,34$ (95% ДИ, 0,16-0,74) ($P=0,006$) и рака прямой кишки, в частности – $ОШ=0,19$ (95% ДИ, 0,05-0,75) ($P=0,02$). В другой мета-анализ Shen et al. [20] включено 4 сравнительных нерандомизированных исследования [11,13-15], 569 пациентам была проведена ФА и 608 пациентов были включены в контрольную группу. В результате проведенного мета-анализа была показана эффективность ФА в виде статистически достоверного снижения частоты НА в лечении колоректального рака – $ОШ=0,27$ (95% ДИ, 0,13-0,53) ($P=0,0002$).

Настоящий мета-анализ показал эффективность применения интраоперационной флуоресцентной ангиографии в колоректальной хирургии и, особенно, в хирургии рака прямой кишки в виде статистически достоверного снижения частоты НА в послеоперационном периоде – $ОШ=0,28$ (95% ДИ, 0,14-0,55) ($P=0,0002$). Низкий уровень НА в группе пациентов с ФА можно объяснить лучшим кровоснабжением анастомозируемых участков, которое возможно объективно определять при помощи данной методики. Применение ФА привело к изменению плана операции в виде резекции неадекватно кровоснабжаемого участка кишки в 5-27% случаев, что также могло привести к снижению частоты НА в основной группе.

Данный мета-анализ имеет следующие ограничения: все исследования, кроме одного [18], носят нерандомизированный характер, что снижает его доказательную ценность. При этом в данном исследовании [18], в связи с небольшим количеством пациентов не была доказана эффективность ФА в виде снижения частоты НА – 5% против 9% ($P>0,05$). Также стоит

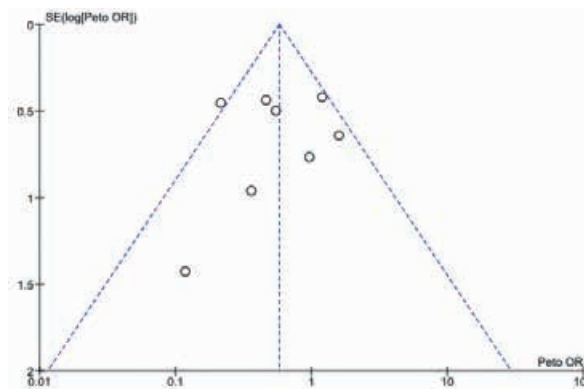


Рисунок 4. Воронкообразный график

отметить, что среди остальных семи нерандомизированных исследований только в исследовании Kim et al. [7] получены статистически достоверные различия в частоте НА между основной и контрольной группой – 0,6% против 5,2%, $P=0,006$.

Несмотря на ограничения настоящего мета-анализа, применение ФА в колоректальной хирургии по поводу рака и, особенно, в лечении рака прямой кишки выглядит многообещающей методикой, которая может быть внедрена в клиническую практику для профилактики НА. Однако, с целью подтверждения эффективности интраоперационной ФА необходимы результаты рандомизированных исследований. В настоящее время в базе клинических исследований clinicaltrials.gov имеются данные о двух рандомизированных исследованиях, в которых продолжается набор пациентов – PILLAR-III (NCT02205307) и FLAG-trial (NCT03390517). Возможно, результаты этих исследований позволят, с точки зрения доказательной медицины, подтвердить эффективность ФА как метода профилактики несостоятельности колоректального анастомоза.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования – Рыбаков Е.Г., Алексеев М.В.

Сбор и обработка материала – Алексеев М.В.

Статистическая обработка – Алексеев М.В.

Написание текста – Алексеев М.В.

Редактирование – Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019; 236 с.
2. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME. et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg.* 2015;102(5):462-479. DOI: 10.1002/bjs.9697.
3. Sammour T, Hayes IP, Jones IT. Impact of anastomotic leak on recurrence and survival after colorectal cancer surgery: a BioGrid Australia analysis. *ANZ J Surg.* 2018;88:6-10. DOI: 10.1111/ans.13648.
4. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M. et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg.* 2013;257:108-113. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318262a6cd.
5. Chadi SA, Fingerhut A, Berho M. et al. Emerging trends in the etiology, prevention, and treatment of gastrointestinal anastomotic leakage. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(12):2035-2051. DOI:10.1007/s11605-016-3255-3.
6. van den Bos J, Al-Taher M, Schols RM. Near-Infrared Fluorescence Imaging for Real-Time Intraoperative Guidance in Anastomotic Colorectal Surgery: A Systematic Review of Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28(2):157-167. DOI: 10.1089/lap.2017.0231.
7. Vallance A, Wexner S, Berho M. et al. A collaborative review of the current concepts and challenges of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2017;19(1):1-12. DOI: 10.1111/codi.13534.
8. Degett TH, Andersen HS, Gögenur I. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(6):767-75. DOI: 10.1007/s00423-016-1400-9.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1006-1012. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
10. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
11. Kudsus S, Roesel C, Schachtrupp A. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a non-invasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbeck's Arch Surg.* 2010;395(8):1025-1030. DOI: 10.1007/s00423-010-0699-x.
12. Kin C, Vo H, Welton L. Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(6):582-587. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000320.
13. Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc.* 2013;27(8):3003-3008. DOI: 10.1007/s00464-013-2832-8.
14. Kim JC, Lee JL, Yoon YS. Utility of indocyanine-green fluorescent imaging during robot-assisted sphincter-saving surgery on rectal cancer patients. *Int J Med Robot Comput Assist Surg.* 2016;12:710-717. DOI: 10.1002/rcs.1710.
15. Boni L, Fingerhut A, Marzorati A. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case-matched study. *Surg Endosc.* 2017;31(4):1836-1840. DOI: 10.1007/s00464-016-5181-6.
16. Dinallo AM, Kolarsick P, Boyan WP. Does routine use of indocyanine green fluorescence angiography prevent anastomotic leaks? A retrospective cohort analysis. *Am J Surg.* 2019;218(1):136-139. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.10.027.
17. Wada T, Kawada K, Hoshino N. The effects of intraoperative ICG fluorescence angiography in laparoscopic low anterior resection: a propensity score-matched study. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(4):394-402. DOI: 10.1007/s10147-018-1365-5.
18. De Nardi P, Elmore U, Maggi G. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2019; epub Mar 21. DOI: 10.1007/s00464-019-06730-0.
19. Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2018;22:15-23. DOI: 10.1007/s10151-017-1731-8.
20. Shen R, Zhang Y, Wang T. Indocyanine Green Fluorescence Angiography and the Incidence of Anastomotic Leak After Colorectal Resection for Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(10):1228-1234. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001123.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care in Russia in 2018, Moscow: MSROI named after P. A. Herzen, the branch of the National Medical Radiology Research Center under Ministry of Healthcare of Russia. 2019; p. 236. (In Russ.).
2. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME. et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg.* 2015;102(5):462-479. DOI: 10.1002/bjs.9697.
3. Sammour T, Hayes IP, Jones IT. Impact of anastomotic leak on recurrence and survival after colorectal cancer surgery: a BioGrid Australia analysis. *ANZ J Surg.* 2018;88:6-10. DOI: 10.1111/ans.13648.
4. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M. et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg.* 2013;257:108-113. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318262a6cd.
5. Chadi SA, Fingerhut A, Berho M. et al. Emerging trends in the etiology, prevention, and treatment of gastrointestinal anastomotic leakage. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(12):2035-2051. DOI:10.1007/s11605-016-3255-3.
6. van den Bos J, Al-Taher M, Schols RM. Near-Infrared Fluorescence Imaging for Real-Time Intraoperative Guidance in Anastomotic Colorectal Surgery: A Systematic Review of Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28(2):157-167. DOI: 10.1089/lap.2017.0231.
7. Vallance A, Wexner S, Berho M. et al. A collaborative review of the current concepts and challenges of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2017;19(1):1-12. DOI: 10.1111/codi.13534.
8. Degett TH, Andersen HS, Gögenur I. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(6):767-75. DOI: 10.1007/s00423-016-1400-9.

9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1006-1012. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
10. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
11. Kudsus S, Roesel C, Schachtrupp A. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a non-invasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbeck's Arch Surg.* 2010;395(8):1025-1030. DOI: 10.1007/s00423-010-0699-x.
12. Kin C, Vo H, Welton L. Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(6):582-587. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000320.
13. Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc.* 2013;27(8):3003-3008. DOI: 10.1007/s00464-013-2832-8.
14. Kim JC, Lee JL, Yoon YS. Utility of indocyanine-green fluorescent imaging during robot-assisted sphincter-saving surgery on rectal cancer patients. *Int J Med Robot Comput Assist Surg.* 2016;12:710-717. DOI: 10.1002/rcs.1710.
15. Boni L, Fingerhut A, Marzorati A. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case-matched study. *Surg Endosc.* 2017;31(4):1836-1840. DOI: 10.1007/s00464-016-5181-6.
16. Dinallo AM, Kolarsick P, Boyan WP. Does routine use of indocyanine green fluorescence angiography prevent anastomotic leaks? A retrospective cohort analysis. *Am J Surg.* 2019;218(1):136-139. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.10.027.
17. Wada T, Kawada K, Hoshino N. The effects of intraoperative ICG fluorescence angiography in laparoscopic low anterior resection: a propensity score-matched study. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(4):394-402. DOI: 10.1007/s10147-018-1365-5.
18. De Nardi P, Elmore U, Maggi G. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2019; epub Mar 21. DOI: 10.1007/s00464-019-06730-0.
19. Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2018;22:15-23. DOI: 10.1007/s10151-017-1731-8.
20. Shen R, Zhang Y, Wang T. Indocyanine Green Fluorescence Angiography and the Incidence of Anastomotic Leak After Colorectal Resection for Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(10):1228-1234. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001123.

CAN FLUORESCENT ANGIOGRAPHY REDUCE THE LEAK RATE OF COLONIC ANASTOMOSES? (a meta-analysis)

Alekseev M.V.¹, Shelygin Yu.A.^{1,2}, Rybakov E.G.¹

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

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

AIM: to evaluate of efficacy of fluorescence angiography (FA) in reducing the anastomotic leakage (AL) rate after colorectal surgery in meta-analysis.

SEARCH STRATEGY: PubMed were searched up to May 2019 for studies comparing fluorescence imaging with standard approach. The primary outcome measure was colorectal anastomotic leakage (AL) rate. The Newcastle-Ottawa scale was used for quality assessment. A meta-analysis with random-effects model was performed to calculate odds ratios (ORs) from the original data.

RESULTS: Two thousand four hundred and sixty-six patients from 7 non-randomized studies and 1 randomized study were included. Fluorescence imaging significantly reduced the AL rate in patients after colorectal surgery (OR 0.58; 95%CI 0.39-0.85; $p=0.006$) and after rectal cancer surgery (OR 0.28; 95%CI, 0.14-0.55; $p=0.0002$). A limitation of this meta-analysis is the inclusion of only one randomized study.

CONCLUSION: Fluorescence angiography with indocyanine green is a method of preventing of leakage of colorectal anastomosis. The results of randomized clinical trials are needed to confirm the effectiveness of this technique.

[Key words: anastomotic leakage, meta-analysis, colorectal surgery, indocyanine green]

For citation: Alekseev M.V., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G. Can fluorescent angiography reduce the leak rate of colonic anastomoses? (a meta-analysis). *Koloproktologia*. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 139-150.

Address for correspondence: Alekseev M.V., State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, 123423, Moscow, str. Salyama Adilya, 2, e-mail: doctor-pro@mail.ru

INTRODUCTION

Colorectal cancer is one of the most frequent oncological diseases in the world, and the incidence is growing from year to year [1]. Due to technical innovations, a better understanding of physiology and anatomy, as well as improvements in surgical technique, currently oncological results of treatment of this category of patients are improving. However, the incidence of postoperative complications and, in particular, the incidence of anastomotic leakage (AL) remains at the same level and varies from 3 to 23% [2]. This complication worsens both immediate and long-term (oncological) results of treatment [3].

According to most authors, the main causes of colorectal anastomotic leakage are poor blood supply and tension of the bowel proximal part during its formation [4]. If the latter problem is solved by mobilizing the left flexure of the colon, then determining the adequacy of blood supply to the anastomosed parts of the bowel is not an easy task. This is due to the variability of the vascular network of the left half of the colon, possible atherosclerotic lesions of the mesentery vessels in elderly patients. The standard

intraoperative method of determining the adequacy of vascularization of the colon anastomosed segments is assessment by a surgeon of the intestinal wall color, ripple and the degree of bleeding from the marginal vessel at its intersection [5]. This method is quite subjective, directly depends on the surgeon's experience and is difficult to use in laparoscopic surgery.

Currently, there are clinical trials demonstrating a significant decrease in the AL incidence rate in colorectal surgery using the method of objective determination of intestinal wall perfusion – fluorescent angiography (FA) with indocyanine green [6]. This method has been used for more than half a century in various fields of medicine: plastic and hepatobiliary surgery, cardiac surgery, ophthalmology and for the last ten years has been used in colorectal surgery.

Intraoperative FA with indocyanine green is attractive for routine use due to the speed (3-5 minutes) and simplicity of its implementation, the opportunity to assess blood flow in real time [7]. Due to the use of this method in colorectal surgery, it is possible to minimize the AL risk caused by poor blood supply to the anastomosed areas of the intestine [8].

AIM

The purpose of this work is to conduct a meta-analysis of the published results of the studies of the effect of FA with indocyanine green on the AL incidence rate in colorectal surgery.

PATIENTS AND METHODS

This meta-analysis was done under recommendations of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement (PRISMA) [9].

Literature search was carried out in the electronic database of medical publications PubMed in May 2019. Anastomotic leakage, colorectal surgery, fluorescent angiography were used as the key words for the data search. The meta-analysis included only full-text comparative studies of the effect of FA with indocyanine green on the AL incidence rate in colorectal surgery.

The following publications were excluded: abstracts, non-English articles, literature reviews, the use of FA in animals, the use of FA not as a method of prevention of AL, pilot studies without comparison groups, the description of clinical cases.

The Newcastle-Ottawa scale (NOS) was used to assess the risk of bias in non-randomized comparative studies [10]. It was believed that studies with less than 6 points, had a high risk of systematic errors.

The statistical analysis was carried out using Review Manager 5.3 (The Cochrane Collaboration, Denmark). The odds ratio (OR) and coincidence interval (CI) were calculated using statistical tools for dichotomous values with respect to the AL incidence rate in the FA and the control groups.

The odds ratio was calculated using the Peto method

with the construction of the Forestplot, with $OR > 1.0$ indicating a high risk of AL in the main group, and with $P < 0.05$ the result was considered statistically significant.

To assess heterogeneity of included in the meta-analysis studies, the criteria of χ^2 and I^2 with a null hypothesis of equal effect were used in all studies with a significance level of $P = 0.1$ to increase the statistical power (sensitivity) of the test. Also, a funnel plot was used, with $P < 0.1$ and $I^2 > 50\%$ indicating the presence of heterogeneous studies included in the meta-analysis.

RESULTS

A literature search revealed 117 studies on the use of fluorescent angiography in colorectal surgery (Fig. 1). Further, 41 non-full-text publications and non-English-language articles were excluded. Out of 76 full-text publications, 8 studies published from 2010 to 2019 were selected that fit the criteria for inclusion in this meta-analysis: seven comparative non-randomized studies, including six retrospective, and one prospective randomized study [11-18].

The characteristics of the eight studies are given in table 1. In total, the meta-analysis included 2,466 patients who underwent colon surgery with the formation of intestinal anastomosis. One thousand two hundred eighteen of those patients underwent intraoperative fluorescence angiography to determine the adequacy of blood supply to the anastomosed areas of the intestine (main group).

All the authors used the standard technique of intraoperative fluorescent angiography, which consisted of intravenous administration of 5-10 mg of indocyanine green, diluted in 1-2 ml of saline, before the formation of anastomosis. Then, after 3-5 minutes, using video endoscopic equipment, the adequacy of blood supply to the selected areas of the intestine for the formation of anastomosis was determined by fluorescence in the near-infrared light.

In case of inadequate blood supply, this part of the intestine was resected, which was considered a change in the surgery plan. A number of the authors [6,7] performed repeated fluorescence angiography after anastomosis formation in order to confirm its adequate blood supply. According to the meta-analysis of eight studies – the surgery plan change as a resection of inadequately perfused, according to the FA, was in 4.6-27.1% of cases.

The Newcastle-Ottawa scale (NOS) was used to assess the risk of bias in non-randomized trials. All papers scored 6 or more points, which indicates a low risk of systematic errors in the selected studies.

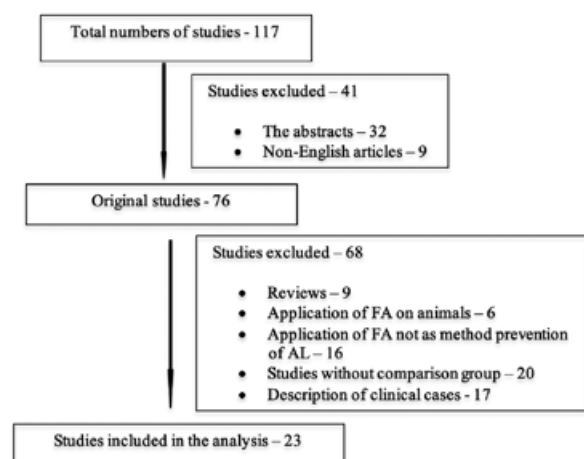


Figure 1. Flowchart of the study selection process for meta-analysis

Table 1. Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Author	Year	Study design	Number of patients (main: control groups)	Average age (main: control groups)	Surgery types	Surgery plan change	AL rate,% (main: control groups)	The study quality under NOS
Kudszus [3]		Retrospective	402 201:201	69:67.8	Laparoscopic and open right- and left-sided hemicolectomies, rectal resections	16.4%	3.5%:7.5%	7
Jafari [4]	2013	Retrospective	38 6:22	58:63	Robotic LRAR	19%	6%:18%	6
Kin [5]	2015	Retrospective	346 173:173	58.2:58.1	Laparoscopic and open right- and left-sided hemicolectomies, rectal resections	4.6%	7.5%:6.4%	6
Boni [6]		Retrospective	80 42:38	69:67	Laparoscopic LAR	4.7%	0%:5%	7
Kim [7]	2017	Prospective	657 310:347	57:58	Robotic rectal resections	No data	0.6%:5.2%	8
Dinallo [8]	2018	Retrospective	554 320:234	61.5:62.5	Laparoscopic and open right- and left-sided hemicolectomies, rectal resections	5.6%	1.3%:1.3%	7
Wada [9]	2018	Retrospective	149 48:101	66:67	Laparoscopic LAR	27.1%	10.4%:6.9%	6
De Nardi [10]	2019	Prospective, randomized	240 118:122	66.1:65.1	Left-sided hemicolectomies, rectal resections	11%	5%:9%	9

LAR – low anterior resection

According to the meta-analysis of the use of FA, in colorectal surgery, the AL incidence rate was from 0 to 10.4% in the main group and from 1.3 to 18.0% in the control group.

When making a Forestplot (Fig. 2) a statistically sig-

nificant effect of FA on reducing the AL incidence rate OR=0.58 (95% CI, 0.39-0.85) (P=0.006) was revealed.

Among the eight studies selected for the meta-analysis, in four patients underwent rectal resections with

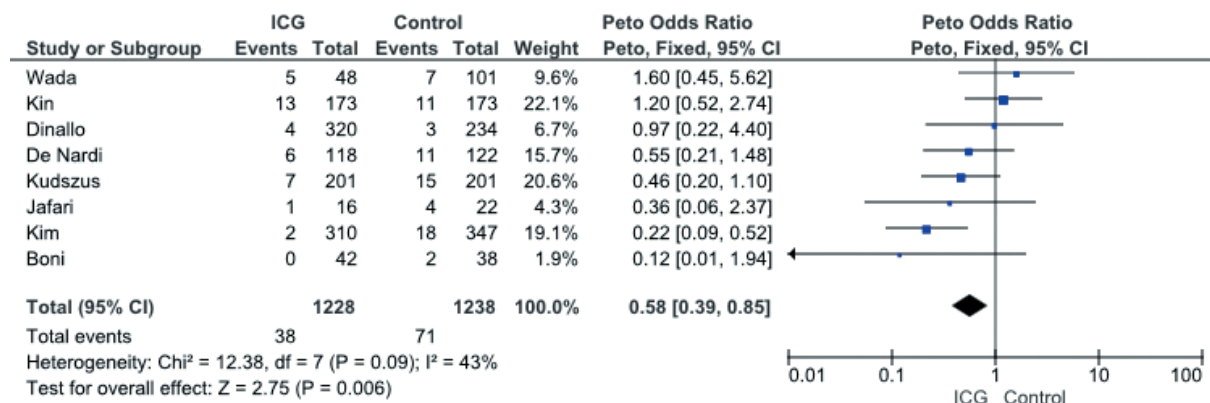


Figure 2. Forestplot demonstrating the effect of FA on the AL incidence rate in colorectal surgery

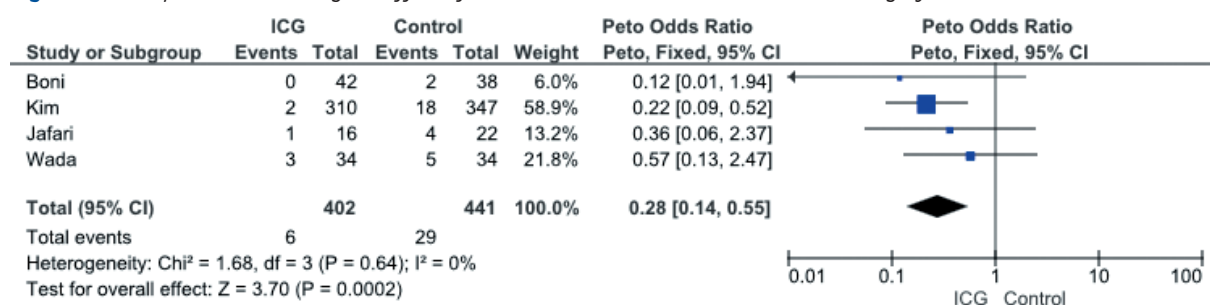


Figure 3. Forestplot demonstrating the effect of FA on the AL incidence rate in rectal cancer surgery

the formation of colorectal anastomoses. According to the meta-analysis of the use of FA in rectal cancer surgery, the AL incidence rate was from 0 to 10.4% in the main group and from 5 to 18% in the control group. When making a Forestplot (Fig. 3) a much more significant effect of FA on reducing the «low» anastomotic leakage incidence rate OR=0.28 (95% CI, 0.14-0.55) (P=0.0002) was revealed.

In order to assess heterogeneity of the studies included in the meta-analysis on the FA use in colorectal surgery a funnel plot was made (Fig. 4).

The indicators $I^2=43\%$ and $P=0.09$ indicate the absence of heterogeneity between the studies.

DISCUSSION

According to the literature, FA using indocyanine green can become a method of prevention from AL, since it allows to objectively determine the degree of adequacy of blood supply to the anastomosed areas of the intestine in colorectal surgery. Thus, in the literature review by Degett et al. [8] 10 studies on the FA influence on anastomotic colorectal leakages were analyzed.

FA was performed in 693 patients; standard surgery without this technique – in 223 patients. The AL incidence rate was significantly lower in the main group – 3.83% vs. 8.5% (P=0.005).

In another literature review by Van Den Bos et al. [6] 10 studies were also analyzed. According to them, FA was performed in 894 patients; the standard surgery without this technique – in 434 patients. The surgery plan change after FA occurred in 10.8% of patients. The AL incidence rate was significantly lower in the main group – 3.5% vs. 7.4% (P=0.002).

Recently, 2 meta-analyses of the use of FA in colorectal surgery have been published [19,20]. In a meta-analysis by Blanco-Culina et al. [19] 5 comparative randomized trials were included [11-15], while 555

patients underwent FA, and in 747 cases the adequacy of blood supply to anastomosed areas of the bowel was assessed by the traditional method. When analyzing these studies, it was shown that the use of FA in colorectal surgery does not affect the AL incidence rate – OR=0.51 (95% CI, 0.23-1.13) (P=0.1), while FA reduces the AL incidence rate in the surgery for colorectal cancer – OR=0.34 (95% CI, 0.16-0.74) (P=0.006) and rectal cancer especially – OR=0.19 (95% CI, 0.05-0.75) (P=0.02). In another meta-analysis by Shen et al. [20] 4 comparative non-randomized studies were included [11,13-15]: 569 patients underwent FA and 608 patients were included in the control group. The meta-analysis showed the effectiveness of FA in the form of statistically significant reduction in the AL incidence rate in the treatment of colorectal cancer – OR=0.27 (95% CI, 0.13-0.53) (P=0.0002).

This meta-analysis showed the effectiveness of intraoperative fluorescent angiography in colorectal surgery and, especially, in rectal cancer surgery in the form of statistically significant reduction of the AL incidence rate in the postoperative period – OR=0.28 (95% CI, 0.14-0.55) (P=0.0002). The low level of AL in the group of patients with FA can be explained by the better blood supply to the anastomosed segments, which can be objectively determined using this technique.

The FA use led to a surgery plan change in the form of resection of an inadequately blood-supplied part of the intestine in 5-27% of cases, which could also lead to a decrease in the AL incidence rate in the main group.

This meta-analysis has the following limitations: all studies except one [18] are non-randomized, which reduces its evidence value. At the same time, in this study [18], due to the small number of patients, the FA effectiveness in the form of an AL incidence rate decrease by 5% versus 9% (P>0.05) was not proved.

It should also be noted that among the other seven non-randomized studies, in only one by Kim et al. [7] statistically significant difference in the AL incidence rate between the main and control groups was obtained – 0.6% vs. 5.2%, P=0.006.

Despite the limitations of this meta-analysis, the use of FA in surgery for colorectal cancer and, especially, in the treatment of rectal cancer looks as a promising technique that can be implemented in clinical practice for the prevention from AL.

However, in order to confirm the effectiveness of intraoperative FA, the results of randomized trials are needed.

At present in clinical trials database «clinicaltrials.gov» there is an evidence of the two randomized trials currently selecting patients – PILLAR-III (NCT02205307) and FLAG-trial (NCT03390517).

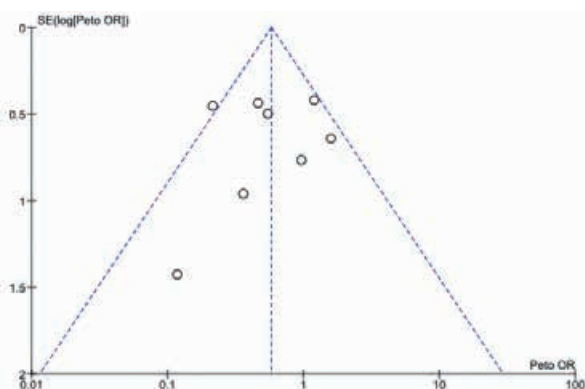


Figure 4. Funnel plot

Perhaps, the results of these studies will allow from the point of view of the evidence-based medicine to confirm the effectiveness of FA as a method of preventing from colorectal anastomotic leakage.

PARTICIPATION OF THE AUTHORS

Concept and design of the study by Rybakov E.G.,

Alekseev M.V.

Collection and processing of material by Alekseev M.V.

Statistical processing by Alekseev M.V.

Text writing by Alekseev M.V.

Editing by Shelygin Yu.A., Rybakov E.G.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care in Russia in 2018, Moscow: MSROI named after P. A. Herzen, the branch of the National Medical Radiology Research Center under Ministry of Healthcare of Russia. 2019; p. 236. (In Russ.).
2. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME. et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg.* 2015;102(5):462-479. DOI: 10.1002/bjs.9697.
3. Sammour T, Hayes IP, Jones IT. Impact of anastomotic leak on recurrence and survival after colorectal cancer surgery: a BioGrid Australia analysis. *ANZ J Surg.* 2018;88:6-10. DOI: 10.1111/ans.13648.
4. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M. et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg.* 2013;257:108-113. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318262a6cd.
5. Chadi SA, Fingerhut A, Berho M. et al. Emerging trends in the etiology, prevention, and treatment of gastrointestinal anastomotic leakage. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(12):2035-2051. DOI:10.1007/s11605-016-3255-3.
6. van den Bos J, Al-Taher M, Schols RM. Near-Infrared Fluorescence Imaging for Real-Time Intraoperative Guidance in Anastomotic Colorectal Surgery: A Systematic Review of Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28(2):157-167. DOI: 10.1089/lap.2017.0231.
7. Vallance A, Wexner S, Berho M. et al. A collaborative review of the current concepts and challenges of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2017;19(1):1-12. DOI: 10.1111/codi.13534.
8. Degett TH, Andersen HS, Gögenur I. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(6):767-75. DOI: 10.1007/s00423-016-1400-9.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1006-1012. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
10. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
11. Kudsus S, Roesel C, Schachtrupp A. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a non-invasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbeck's Arch Surg.* 2010;395(8):1025-1030. DOI: 10.1007/s00423-010-0699-x.
12. Kin C, Vo H, Welton L. Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(6):582-587. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000320.
13. Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc.* 2013;27(8):3003-3008. DOI: 10.1007/s00464-013-2832-8.
14. Kim JC, Lee JL, Yoon YS. Utility of indocyanine-green fluorescent imaging during robot-assisted sphincter-saving surgery on rectal cancer patients. *Int J Med Robot Comput Assist Surg.* 2016;12:710-717. DOI: 10.1002/rcs.1710.
15. Boni L, Fingerhut A, Marzorati A. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case-matched study. *Surg Endosc.* 2017;31(4):1836-1840. DOI: 10.1007/s00464-016-5181-6.
16. Dinallo AM, Kolarsick P, Boyan WP. Does routine use of indocyanine green fluorescence angiography prevent anastomotic leaks? A retrospective cohort analysis. *Am J Surg.* 2019;218(1):136-139. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.10.027.
17. Wada T, Kawada K, Hoshino N. The effects of intraoperative ICG fluorescence angiography in laparoscopic low anterior resection: a propensity score-matched study. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(4):394-402. DOI: 10.1007/s10147-018-1365-5.
18. De Nardi P, Elmore U, Maggi G. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2019; epub Mar 21. DOI: 10.1007/s00464-019-06730-0.
19. Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2018;22:15-23. DOI: 10.1007/s10151-017-1731-8.
20. Shen R, Zhang Y, Wang T. Indocyanine Green Fluorescence Angiography and the Incidence of Anastomotic Leak After Colorectal Resection for Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(10):1228-1234. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001123.

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-151-160>

ЛИГИРОВАНИЕ ГЕМОРОИДАЛЬНЫХ УЗЛОВ ЛАТЕКСНЫМИ КОЛЬЦАМИ (обзор литературы)

Эктов В.Н.¹, Сомов К.А.², Куркин А.В.², Музалков В.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Россия
(ректор – профессор, д.м.н. И.Э. Есауленко)

² БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», г. Воронеж, Россия

Латексное лигирование геморроидальных узлов является распространенным и эффективным миниинвазивным методом лечения хронического геморроя. Анализ накопленного опыта применения латексного лигирования дает возможность оценить достоинства и недостатки этой методики и предложить новые варианты ее выполнения. Одно из главных преимуществ латексного лигирования заключается в радикальности вмешательства, которое обеспечивает закрытое удаление внутренних геморроидальных узлов, позволяющее стандартизировать широкое применение данной методики в амбулаторной практике. При выполнении процедуры используются наборы инструментов различных конструкций, применяются методики одноэтапного и многоэтапного лигирования, предлагаются различные технические варианты наложения латексных лигатур, влияющие на патогенетические факторы геморроидальной болезни. Оптимизация вариантов применения латексного лигирования позволяет расширить диапазон использования данной методики и обеспечивает рациональный выбор индивидуальной лечебной тактики для каждого конкретного пациента.

[Ключевые слова: геморрой, лигирование геморроидальных узлов латексными кольцами]

Для цитирования: Эктов В.Н., Сомов К.А., Куркин А.В., Музалков В.А. Лигирование геморроидальных узлов латексными кольцами (обзор литературы). Колопроктология. 2019; т. 18, № 4(70), с. 151-160.

RUBBER BAND LIGATION FOR HEMORRHOIDS (review)

Ektov V.N.¹, Somov K.A.², Kurkin A.V.², Muzalkov V.A.²

¹ Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

² Voronezh Regional Clinical Hospital, Voronezh, Russia

Rubber band ligation is one of the most common and effective minimally invasive methods of treatment of chronic hemorrhoids. An analysis of the experience gained in the use of latex ligation makes it possible to evaluate the advantages and disadvantages of this technique and suggest new options for its implementation. One of the main advantages of rubber band ligation is the radicality of the procedure, which provides the closed removal of internal hemorrhoid piles, which makes it possible to standardize the widespread use of this technique in outpatient practice. When performing the procedure, tool kits of various designs are used, methods of one-stage and multi-stage ligation are used, various technical options are available for applying latex ligatures that affect the pathogenetic factors of hemorrhoidal disease. Optimization of options for the use of rubber band ligation allows to expand the range of use of this technique and provides a rational choice of individual approach.

[Key words: hemorrhoids, rubber band ligation]

For citation: Ektov V.N., Somov K.A., Kurkin A.V., Muzalkov V.A. Rubber band ligation for hemorrhoids (review). Koloproktologia. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 151-160.

Адрес для переписки: Эктов Владимир Николаевич, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Историка Веселовского, д. 24, Воронеж, 394068; тел.: +7 (910) 732-20-71; e-mail: ektov.vladimir@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на различия в статистических оценках частоты выявления заболевания, геморроидальная болезнь относится к наиболее распространенным

болезням, преобладающим в практической работе хирургов и специалистов-колопроктологов [1,2]. Распространенность геморроя среди взрослого населения достигает 38,9% [3]. В США ежегодно регистрируется более 2,2 млн. амбулаторных обращений

пациентов по поводу геморроидальной болезни [4]. Широкая распространенность заболевания и многочисленные взгляды на причины его развития служат постоянным стимулом к разработке различных рекомендаций и способов лечения геморроя.

Мы поставили перед собой цель более подробно охарактеризовать давно известный способ малоинвазивного лечения геморроя – лигирование геморроидальных узлов латексными кольцами, стараясь подчеркнуть те его преимущества, которые обеспечивают более чем полувековой период использования данной методики.

Предложенная в 1954 году Blaisdell P.C. [5,6] методика лигирования внутренних узлов была охарактеризована как эффективная, безболезненная процедура в лечении внутреннего геморроя. Данное вмешательство, обеспечивающее разрушение патологической геморроидальной ткани, сопоставимо с использованием хирургических методов лечения, обладает преимуществами перед инъекционными способами лечения и не вызывает непредотвратимых осложнений.

Методика лигирования внутренних геморроидальных узлов была в 1960-м году модифицирована Barron J. путем использования специального инструментария [7]. Barron J. сообщил об отличных результатах лечения 150 пациентов, большинство из которых прошли лечение в амбулаторном отделении. В результате процедуры «... на основании геморроидального узла накладывается латексная лигатура. Это приводит к некрозу передавленной ткани, происходит рубцевание раны, приводящее к фиксации слизистой. Таким образом удается предотвратить увеличение и выпадение геморроидальных узлов...» [8].

Латексное лигирование является одним из распространенных, экономически эффективных методов лечения внутреннего геморроя [9]. До настоящего времени среди офисных процедур латексное лигирование характеризуется хорошими результатами, в связи с чем является самым популярным нехирургическим вмешательством в лечении геморроя [10,11]. В шестом издании классического руководства по колоректальной хирургии Corman M. повторяет свое мнение о том, что результаты лигирования такие благоприятные, что этот подход заменил хирургическую геморроидэктомию у 80% его пациентов и стал главной офисной процедурой лечения геморроя у хирургов в США [12].

В клинических практических рекомендациях по лечению геморроя, подготовленных в 2018 году Американской ассоциацией колоректальных хирургов, указано, что большинство пациентов с I и II стадией и отобранные пациенты с геморроидальной болезнью III стадии, у которых безуспешна медикаментозная терапия, могут эффективно лечиться с помощью миниинвазивных амбулаторных (офис-

ных) процедур – лигирование латексными кольцами, склеротерапия и инфракрасная коагуляция. Геморроидальное латексное лигирование является одним из эффективных вариантов. Класс рекомендации: сильная рекомендация, основанная на высококачественных доказательствах, 1A [13].

В настоящее время латексное лигирование рекомендуется использовать как метод первой линии лечения хронического внутреннего геморроя – от I до III стадии, когда ведущими симптомами заболевания являются кровотечения и (или) выпадение узлов, устойчивыми к медикаментозной терапии [14]. При наличии выраженных наружных геморроидальных узлов и установленной IV стадии заболевания предпочтение следует отдавать геморроидэктомии [2,12,13]. Противопоказаниями к выполнению латексного лигирования считаются различные воспалительные заболевания аноректальной области: острая и хроническая анальная трещина, острый и хронический парапроктит, болезнь Крона [1,2].

Технические особенности латексного лигирования внутренних геморроидальных узлов

Процедуру осуществляют при помощи аноскопа диаметром 20-25 мм и длиной 60-65 мм. Инструмент для лигирования имеет барабан (полый цилиндр диаметром 12 мм и длиной около 20 мм), несущий на дистальном конце латексное кольцо, которое сбрасывается пусковым механизмом на втянутый внутрь лигатора участок тканей геморроидального узла. Для осуществления процедуры были предложены различные конструкции инструментов – лигаторов: захватывающие (механические), всасывающие, эндоскопические, одноразовые лигирующие устройства O'Regan System, аппаратные лигирующие системы Short Shot® Saeed Hemorrhoidal Multi-Band Ligator [12].

Наиболее распространенной является конструкция механического лигатора Макгивни – это простой и надежный инструмент, обеспечивающий удобный доступ к участку лигирования. У механических лигаторов есть относительный недостаток, требующий участия двух человек в проведении процедуры: ассистент удерживает в определенном положении аноскоп или ретрактор, а хирург при помощи лигатора и захватывающего зажима выполняет лигирование. Вместе с тем, механические лигаторы, благодаря наличию у барабана открытого контура, создают важные технологические преимущества. Механические лигаторы позволяют более точно осуществить захват зажимом геморроидальной ткани и под визуальным контролем регулировать глубину лигирования, добиваясь наложения лигатуры строго на основания узла (а не на его верхушку!), несмотря на часто встречающуюся разницу в размерах внутренних узлов у одного и того же пациента. Эта манипуляция обеспечива-

ет максимальное удаление ткани геморроидального комплекса даже при очень больших выпадающих геморроидальных узлах, что снижает риск послеоперационных кровотечений и предупреждает развитие рецидивов заболевания [12,15].

Всасывающие геморроидальные лигаторы (конструкции Lurz Goltner, McGown) не требуют использования захватывающих зажимов и позволяют выполнить процедуру одному хирургу. Всасывающий лигатор имеет ограниченный и меньший объем полости своего барабана по сравнению с механическим инструментом, что создает трудности при лигировании больших выпадающих геморроидальных узлов.

Эта быстро выполняемая процедура обычно хорошо переносится пациентами, так как лигатура накладывается выше зубчатой линии, где отсутствует соматическая чувствительность. Считается, что при правильном выполнении лигирования процедура безболезненная и поэтому она может производиться без анестезии. Если у больного после наложения лигатуры появилась боль, то необходимо удалить латексное кольцо и переложить его проксимальнее. Для облегчения осуществления захвата и подтягивания геморроидального узла в полость лигатора рекомендуется ввести в подслизистую оболочку в зону предполагаемого лигирования 0,5-1,0 мл раствора лидокаина [15]. В целом выполнение процедуры латексного лигирования с использованием аноскопа сопряжена с определенными трудностями, что требует выработки специальных манипуляционных навыков [16].

Методология применения латексного лигирования в лечении хронического геморроя

Первоначально основоположником методики Barron J. было рекомендовано выполнять лигирование одного узла за сеанс с последующим повторением процедуры через 10 дней для уменьшения частоты осложнений в виде болевого синдрома и тенезмов [7]. В настоящее время так же чаще используется этапная методика лигирования, когда за один сеанс осуществляется лигирование одного узла с повторением сеансов лигирования через различные интервалы времени – от 7 до 24 дней. Выполнение одномоментного лигирования трех узлов у 37% пациентов сопровождалось развитием выраженного и длительного болевого синдрома [17]. В ходе ретроспективного исследования, установлено, что пациенты с одномоментным множественным лигированием чаще испытывают дискомфорт и болевой синдром (29% против 4,5% при использовании одиночного лигирования), чаще отмечают развитие вазовагальных симптомов [18]. Ряд исследований, сравнивающих одиночное и множественное лигирование показали, что одномоментное множественное

лигирование является в равной степени безопасной и эффективной процедурой, не приводящей к росту осложнений [17,19,20-23]. С точки зрения затрат на завершение лечения одномоментное тройное лигирование является более результативной процедурой [24]. Многоэтапное лигирование создает серьезные неудобства для пациентов, так как значительно удлиняет сроки завершения лечения (до 3 месяцев) [25]. Кроме того, при использовании методики многоэтапного лигирования в процессе лечения существует реальный риск возникновения кровотечений из необработанных после первой процедуры геморроидальных узлов.

В большинстве случаев для выполнения латексного лигирования анестезия не используется. Проведенный в 2015 году мета-анализ с оценкой лечения 387 пациентов показал, что применение местной анестезии при выполнении латексного лигирования способствует уменьшению постпроцедурного болевого синдрома [26]. Местная анестезия при помощи инъекции 0,5-1,0 мл 0,5% раствора бупивакаина с 1:200000 адреналином снижает в ближайшем послеоперационном периоде выраженность болевого синдрома и частоту вазовагальных осложнений, но вместе с тем, не уменьшает болевые ощущения через 6 и более часов после выполнения процедуры [27,28]. При выполнении латексного лигирования описан опыт применения спинальной анестезии. Применение спинальной анестезии при латексном лигировании геморроидальных узлов не нарушает анатомии аноректальной области, позволяет выполнить расширение заднего прохода и провести тщательный интраоперационный осмотр при помощи ректального зеркала или анального ретрактора, обеспечивает хороший визуальный контроль за точностью лигирования, уменьшает болевой синдром, купирует вазовагальные симптомы, способствует снижению числа интра- и послеоперационных осложнений. Спинальная анестезия позволяет эффективно выполнить одноступенчатое множественное лигирование узлов, обеспечивая за счет пролонгированного в течение 4-5 часов блока, устранение встречающихся в раннем послеоперационном периоде симптомов аноректального дискомфорта [29].

В 2003 году Reis Neto J.A. был предложен новый вариант выполнения латексного лигирования, названный автором high macro rubber bandligature – высокое макролигирование [15]. Целью данного варианта лигирования является увеличение размеров фиброза и улучшение фиксации слизистой оболочки за счет лигирования большего объема тканей, что позволило бы предотвратить смещение и выпадение геморроидальных подушек. Данная процедура выполняется при помощи более широкого и длинного аноскопа с использованием всасывающего лигатора с уве-

личным барабаном – длиной 3 см и диаметром 1,5 см. Лигатура накладывалась на участок нижеампулярного отдела прямой кишки в 4-5 см от зубчатой линии. За один сеанс производится наложение максимум 3 лигатур. Для предупреждения развития стриктуры в зоне манипуляции лигатуры накладываются на разных уровнях – 4-5-6 см от зубчатой линии. Основные различия между описанным методом высокого макролигирования и традиционным способом латексного лигирования заключаются в уровне наложения лигатур и значительном увеличении объема лигированных тканей – в 3-4 раза. Авторы сообщили о хороших результатах лечения через 5 лет наблюдения у 96,1% пациентов [15].

На основе технологии латексного лигирования разработан новый способ лечения хронического геморроя – лигирование слизистой и подслизистой оболочек нижеампулярного отдела прямой кишки. Механическим лигатором производится наложение латексной лигатуры на слизистую нижеампулярного отдела прямой кишки в 4-5 см выше зубчатой линии таким образом, чтобы высота лигированного участка слизистой составляла около 1,5 см. При этом в зону лигирования попадает округлой формы участок выпадающей слизистой и подслизистой оболочки нижеампулярного отдела прямой кишки диаметром около 3 см с прилежащими сосудами. Данная технология латексного лигирования слизистой нижеампулярного отдела прямой кишки одновременно обеспечивает различные лечебные эффекты – пересечение и удаление фрагмента геморроидальных сосудов в проекции внутренних геморроидальных узлов, удаление выпадающего участка слизистой и подслизистой оболочки нижеампулярного отдела прямой кишки, обеспечивающее лифтинг и мукопексию [29,30].

Для повышения эффективности латексного лигирования при III и IV стадии внутреннего геморроя предлагается использовать одномоментное комбинированное лигирование внутренних геморроидальных узлов и слизистой нижеампулярного отдела прямой кишки. Первоначально производится лигирование слизистой нижеампулярного отдела прямой кишки, а затем выполняется наложение лигатуры на нередуцированную дистальную часть внутреннего геморроидального узла, под контролем расположения зубчатой линии. При использовании комбинированной методики суммарно по оси геморроидального комплекса в зону лигирования попадают два участка слизистой общей протяженностью около 4 см, что позволяет удалить выпадающие при III-IV стадии заболевания ткани геморроидального комплекса с двойной фиксацией слизистой оболочки в проекции внутреннего сфинктера [29,30].

Методика эндоскопического геморроидального лигирования была описана в 1998 году, как процеду-

ра, выполняемая при колоноскопии в ходе прямого осмотра [31], а в более поздних работах – в режиме ретрофлексии [32,33]. Ретрофлексия создает более удобные условия для выполнения осмотра и последующего лигирования [32]. В ходе эндоскопической процедуры осуществляется одноэтапное множественное лигирование всех выявленных внутренних геморроидальных узлов с широким диапазоном числа лигирования за один сеанс – от 4 до 14 узлов и хорошими отдаленными результатами лечения у 89% больных [33]. Эндоскопическое лигирование имеет ряд преимуществ перед лигированием с помощью жестких инструментов, которые ограничивают визуализацию и затрудняют контроль за ходом манипуляций. Эндоскопическое лигирование геморроидальных узлов создает условия для множественного лигирования и цифрового документирования хода процедуры [31,32]. Сравнительные рандомизированные исследования показали, что латексное лигирование с помощью гибких видеоэндоскопов (ретроградное или антеградное) и традиционная техника лигирования с использованием жестких аноскопов позволяет получить схожие отдаленные результаты, но лечение с применением видеоэндоскопов требует меньшего времени и количества лечебных сеансов [34,35].

Осложнения после применения латексного лигирования в лечении хронического геморроя

К часто встречающимся осложнениям латексного лигирования относятся кровотечения, боль, вазовагальные симптомы, соскальзывание латексных колец, затруднение мочеиспускания, анальные трещины, свищи прямой кишки и хронические продольные язвы. К редко встречающимся более серьезным осложнениям лигирования относятся сильная боль, массивные кровотечения, тромбоз наружных геморроидальных узлов, задержка мочеиспускания, требующая катетеризации, тазовый сепсис. Частота развития различных осложнений после латексного лигирования колеблется в достаточно широком диапазоне – от 3% до 18,8% [36,37]. Наиболее распространенными осложнениями данной процедуры являются боль и кровотечение, которые при анализе 39 исследований встретились, соответственно, у 14% и 5,8% пациентов [38]. В проспективном исследовании изучены семилетние наблюдения за 512 пациентами, которым было выполнено латексное лигирование. У 13 (2,5%) пациентов развились осложнения, требующие госпитализации – отсроченное ректальное кровотечение, перианальный абсцесс, тромбоз геморроидальных узлов, задержка мочеиспускания [25]. Наиболее часто осложнения развиваются после первого сеанса лигирования. Более тяжелые осложнения отмечаются при лигировании внутреннего геморроидального узла, расположенного в правом переднем квадранте

(на 11 часах), а также у пациентов, ранее перенесших геморроидэктомию – т.е. в тех случаях, когда ухудшается визуальный контроль за выполнением процедуры [25].

Анальная боль является наиболее распространенным осложнением после лигирования геморроидальных узлов латексными кольцами [9]. Легкая анальная боль отмечается у 25-50% пациентов в течение первых 48 часов после латексного лигирования [18,21,26,27,39]. В ходе проспективного исследования установлено, что через 4 часа после процедуры около 90% больных отмечают выраженную боль, а 65% пациентов вынуждены использовать в течение недели пероральное обезболивание (чаще – в день выполнения процедуры). Лишь через 1 неделю 75% пациентов отмечали отсутствие болевого синдрома [40]. В связи с тем, что у 84% пациентов в первые 24 часа после лигирования отмечается болевой синдром, а 28% пациентов не могут выполнять свою нормальную деятельность в день лечения, рекомендуется во время первого амбулаторного посещения получить у пациента информированное согласие на выполнение латексного лигирования, но предоставлять им возможность отсрочить лечебную процедуру [41].

Незначительное кровотечение в большинстве случаев не требует выполнения хирургических манипуляций и купируется местным применением гемостатических средств. Позднее кровотечение через 1-2 недели после лигирования встречается примерно у 1% пациентов. Это может быть связано с ранним прорезыванием лигатуры или с воспалением тканей в зоне ножки геморроидального узла [14]. Кровотечение чаще развивается у пациентов, принимающих антитромбоцитарные или антикоагулянтные средства [42]. На фоне приема антикоагулянтов наибольший риск развития кровотечения обычно происходит в период от 5 до 10 дня после лигирования, что требует для этой группы пациентов рекомендовать отмену приема данных лекарственных средств в течение 1-2 недель после процедуры [43].

Имеются несколько сообщений о развитии тяжелых инфекционных осложнений – тазового сепсиса, гангрены Фурнье, абсцессов печени, столбняка и бактериального эндокардита. Единичные случаи тазового сепсиса и гангрены Фурнье после латексного лигирования описаны у пациентов, страдающих сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией [44,45]. Среди публикаций были отмечены 17 случаев развития различных жизнеугрожающих септических осложнений после лигирования геморроидальных узлов латексными кольцами [46]. Возможной причиной септических осложнений рассматривается развитие трансмурального некроза тканей после лигирования, что может способствовать миграции бактериальной кишечной микрофлоры [47,48]. В литературе описа-

но 7 смертельных исходов после латексного лигирования, вызванных септическими осложнениями [9,48,49,50,51].

Результаты применения латексного лигирования в лечении хронического геморроя

После латексного лигирования успешные результаты лечения достигаются в 69-97% случаев [37,42,52]. Литературные источники свидетельствуют о широкой вариации частоты рецидивов заболевания после лигирования геморроидальных узлов латексными кольцами – в диапазоне от 11% до 50% [36,53-57]. Этот широкий диапазон результатов лечения можно объяснить, главным образом, трудностями и разными подходами в определении понятия «рецидив» заболевания – некоторые исследования опираются на результаты повторного клинического обследования больных, тогда как другие только учитывают симптомы, о которых сообщают пациенты при анкетировании [58].

Частота рецидивов симптомов заболевания возрастает с увеличением длительности периода наблюдения за пациентами и колеблется от 6,6% до 56% [37,42]. При изучении отдаленных результатов латексного лигирования установлено, что через 5 лет в повторении процедуры нуждалось 23% пациентов, а через 10 лет – 32% больных [59]. Изучение отдаленных результатов латексного лигирования в рамках ретроспективного исследования исходов лечения 805 пациентов показало эффективность в 70,5% случаев. При этом одинаково хорошие результаты лечения были получены при различных стадиях геморроя. При хроническом геморрое, требующем наложение четырех и более латексных колец, отмечается более высокий процент неудачных результатов и возрастающая потребность в последующей геморроидэктомии [42]. В рамках проспективного рандомизированного клинического исследования проведено сравнение результатов лечения больных со II и III стадией геморроя методикой латексного лигирования при помощи механического и вакуумного лигатора. При использовании механического лигатора отмечались более высокие показатели выраженности болевого синдрома и частоты послеоперационных кровотечений, а пациенты нуждались в приеме большего количества обезболивающих средств. Авторы предположили, что эти результаты были связаны с плохой визуализацией и форцепс-индуцированной физической травмой хрупких геморроидальных узлов [56]. Выполнение процедуры латексного лигирования не приводит к нарушению функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки, что подтверждается манометрическими исследованиями [52,61]. Применение латексного лигирования обеспечивает более длительную эффективность по

сравнению с другими нехирургическими методами лечения – склеротерапией и инфракрасной коагуляцией [11]. В рамках проспективного рандомизированного исследования проведена сравнительная оценка результатов лечения 255 пациентов со II стадией геморроя с использованием одновременного применения склеротерапии и латексного лигирования, изолированного применения склеротерапии и латексного лигирования. Установлено, что дополнительное склеротерапии латексным лигированием в 3 раза сокращает необходимость в проведении повторных сеансов лечения [62].

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (The Hub BLe Trial) было направлено на сравнительную оценку результатов лечения II и III стадии геморроя методами шовного лигирования геморроидальных артерий (HAL) и лигирования латексными кольцами (RBL). Через 6 недель после лечения было установлено, что лигирование латексными кольцами обеспечивает лучшие результаты в уменьшении симптоматики геморроя по сравнению с шовным лигированием. Через 12 месяцев после выполнения процедуры частота рецидивов после применения HAL была значительно ниже, чем после использования латексного лигирования – 30% против 49%, $p=0,001$. Значительное увеличение числа рецидивов заболевания в обеих группах лечения в течение первого года наблюдения колебалось с 9% (HAL) и 29% (RBL) через 6 недель после выполнения процедуры до 30% в группе HAL и 49% после RBL через 1 год наблюдения. Связанная с рецидивом заболевания необходимость в дальнейшем лечении потребовалась у 31% больных после применения латексного лигирования, причем у 18% пациентов требовалось выполнение одной дополнительной процедуры лигирования. После латексного лигирования болевой синдром был менее выраженным (средний балл по шкале VAS в первые сутки после процедуры 3,0) и более коротким (средний балл по шкале VAS на седьмые сутки – 1,0). После RBL около 50% пациентов нуждались в назначении анальгетиков в течение первых нескольких дней после лечения. После выполнения HAL болевой синдром характеризовался большей выраженностью и продолжительностью (средний балл по шкале VAS в первые сутки после процедуры 5,0; средний балл по шкале VAS на седьмые сутки – 3,0). В связи с этим, большинству пациентов после процедуры HAL требовалась ежедневная анальгезия в течение первой послеоперационной недели. Вместе с тем, результаты данного исследования показали, что пациенты сообщают об увеличении боли после выполнения обеих процедур (56% после RBL и 71% после HAL). Послеоперационные осложнения характеризовались низкой частотой и существенно не отличались в обеих группах исследо-

вания. При анализе стоимости лечения общие средние затраты при использовании методики HAL были на 1027 фунтов выше [58]. В другой публикации, анализирующей результаты этого же исследования, делается заключение о том, что при выборе метода лечения II-III стадии геморроя пациенты и организаторы здравоохранения предпочли бы процедуру латексного лигирования [63]. По сравнению с латексным лигированием применение геморроидэктомии показало лучший результат, но это вмешательство сопровождалось большим количеством осложнений и необходимостью более длительного освобождения пациентов от работы [55].

ОБСУЖДЕНИЕ

Одно из главных преимуществ латексного лигирования заключается в самой технологии выполнения этого вмешательства. Правильное выполнение методики предполагает наложение латексной лигатуры на основание внутреннего геморроидального узла, что обеспечивает удаление максимального объема гипертрофированной геморроидальной ткани с последующей фиксацией зоны лигирования к внутреннему сфинктеру [8]. Таким образом, методика латексного лигирования позволяет выполнить удаление внутреннего геморроидального узла, что по характеру и объему оперативного вмешательства приближает его к геморроидэктомии. Эта важная особенность латексного лигирования делает ее самой радикальной лечебной процедурой среди всех миниинвазивных вариантов лечения геморроя (инфракрасная коагуляция, склеротерапия, HAL-RAR). Другим преимуществом латексного лигирования является другая особенность этой процедуры – закрытый характер удаления геморроидального узла. Методика латексного лигирования завершается наложением лигатуры на целостную слизистую оболочку и не сопровождается применением сквозных швов и образованием открытых ран, что минимизирует риск развития воспалительных постпроцедурных осложнений. К существенным преимуществам латексного лигирования следует отнести так же возможность стандартизировать применение этого способа лечения геморроя за счет использования серийных лигаторов и латексных колец с одинаковыми физическими параметрами. Аппаратное выполнение процедуры латексного лигирования обеспечивает контролируемое воздействие на внутренние геморроидальные узлы. Кроме того, крайне важным для практического применения преимуществом методики латексного лигирования является относительная простота, широкая доступность и низкая стоимость затрат по ее выполнению, что особенно важно для лечения такой распространенной

патологии как геморроидальная болезнь. В то же время, методика лигирования геморроидальных узлов латексными кольцами не лишена недостатков, снижающих результативность ее применения. К наиболее существенным недостаткам латексного лигирования следует отнести длительность лечения при использовании многоэтапного варианта лигирования, возможный риск развития осложнений в раннем послеоперационном периоде (кровотечение, болевой синдром, тромбоз наружных геморроидальных узлов, вазовагальные симптомы), увеличение частоты рецидивов при лечении III-IV стадии хронического внутреннего геморроя. Анализ осложнений латексного лигирования позволяет объяснить основные причины их развития сложившимися на протяжении длительного времени стереотипами в выполнении самой методики. Стремление продемонстрировать малотравматичный характер данной процедуры способствовало распространению традиционной методологии ее выполнения – без анестезии, с использованием аноскопа и применением многоэтапного способа лигирования. Многоэтапный способ лигирования увеличивает сроки лечения, ухудшает условия выполнения каждой последующей процедуры, повышает риск интраоперационных осложнений. В ряде случаев – не дает возможность завершить лечение лигированием всех выявленных узлов, что часто трактуется как ранний рецидив заболевания и пациенту часто неоправданно предлагаются более травматичные варианты хирургического лечения. Основная причина возникновения большинства осложнений раннего послеоперационного периода – кровотечения, болевой синдром, тромбоза наружных геморроидальных узлов – часто связана с недостаточным визуальным контролем за ходом выполнения процедуры. Неполный интраоперационный осмотр может привести к неправильному стадированию заболевания и неадекватному объему хирургического лечения. Недостаточный визуальный контроль за ходом латексного лигирования может привести к наложению лигатуры в зоне зубчатой линии и к развитию стойкого болевого синдрома. Наложение лигатуры не на основание, а на верхушку геморроидального узла создает реальную угрозу развития отсроченных кровотечений, а также приводит к ранним рецидивам заболевания. Таким образом, стандартная методология латексного лигирования – многоэтапность, отсутствие анестезии,

использование аноскопа – увеличивает риск развития осложнений и ухудшает результаты лечения. В связи с этим, применение адекватной анестезии должно быть обязательным условием выполнения латексного лигирования. Возможными вариантами обезболивания могут быть местная анестезия с использованием современных анестетиков (0,5% раствор бупивакаина) или спинальная анестезия, обеспечивающие достаточное обезболивание при одноэтапном лигировании узлов и позволяющие предупредить интраоперационные осложнения, снизить выраженность болевого синдрома и способствовать улучшению результатов [28,29,64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди методов лечения хронического внутреннего геморроя длительное время лидирующее положение занимает лигирование геморроидальных узлов латексными кольцами, являющееся одним из эффективных вариантов абукторных (офисных) миниинвазивных процедур. Важными преимуществами методики латексного лигирования является радикальность вмешательства, миниинвазивность, возможность стандартизации процедуры и достаточно широкая доступность. Применение адекватной анестезии и различных вариантов латексного лигирования в лечении хронического геморроя позволяют получить различные лечебные эффекты – лигирование геморроидальных сосудов, удаление геморроидальных узлов, устранение выпадения анодермы с лифтингом и мукпексией, что обеспечивает комплексное воздействие на патогенетические факторы геморроидальной болезни. Оптимизация тактики применения латексного лигирования позволяет расширить диапазон использования данной методики и повысить ее результативность при лечении различных стадий и клинических форм хронического геморроя.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования – Э.В., С.К.
Сбор и обработка материала – С.К., К.А., М.В.
Написание текста – Э.В., С.К.
Редактирование – Э.В.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. М.: Литерра, 2010; 200 с.:илл. 1.
2. Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 560 с.
3. Riss S, Weiser FA, Schwameis K. et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27:215-220.
4. Peery AF, Sandler RS, Galanko JA et al. Risk factors for hemorrhoids on screening colonoscopy. *P Lo S One.* 2015;10:e0139100.
5. Blaisdell PC. Prevention of massive hemorrhage secondary to hemorrhoidectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1958;106(4):485-488.
6. Blaisdell PC. Office ligation of internal hemorrhoids. *Am J Surg.* 1958; 96:401-404.
7. Barron J. Office ligation of internal hemorrhoids. *Am J Surg.* 1963;105:563-570.
8. Филлипс Р.К.С. Колоректальная хирургия. пер. с англ. под ред. Г.И. Воробьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 352 с.
9. Albuquerque A. Rubber band ligation of hemorrhoids: A guide for complications. *World J Gastrointest Surg.* 2016 Sep 27; 8(9): 614-620.
10. Beattie GC, Wilson RG, Loudon MA. The contemporary management of haemorrhoids. *Colorectal Dis.* 2002;4:450-454.
11. MacRae HM, McLeod R.S. Comparison of hemorrhoidal treatment modalities. A meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:687-694.
12. Corman ML, Niholos RJ, Bergamaschi RCM et al. Corman's colon and rectal surgery. *Lippincott Williams &Wilkins (LWW).* 6th ed. 2012.
13. Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J et al. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the management of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 2018; 61:284-292.
14. Загрядский Е.А. Малоинвазивная хирургия геморроидальной болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 224 с.
15. Khubchandani IT, Paonessa N, Azimuddin K. et al. Surgical Treatment of Hemorrhoids (Second Edition). *Springer London.* 2009;188.
16. Anderson AF. A technique for rubber band ligation of internal haemorrhoids. *Ann R CollSurg Engl.* 1984 Sep; 66(5):336.
17. Law WI, Chu KW. Triple rubber band ligation for hemorrhoids: Prospective randomized trial of use of local anesthetic injection. *Dis Colon Rectum.* 1999; 42:363-366.
18. Lee HH, Spencer RJ, Beart RW. Multiple hemorrhoidal bandings in a single session. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37: 37-41.
19. Armstrong DN. Multiple hemorrhoidal ligation: a prospective randomized trial evaluation a new technique. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:179-186.
20. Khubchandani IT. A randomized comparison of single and multiple rubber bandligations. *Dis Colon Rectum.* 1983;26:705-708
21. Lau WY, Chow HP, Poon GP et al. Rubber band ligation of three primary hemorrhoids in a single session. A safe and effective procedure. *Dis Colon Rectum.* 1982; 25:336-339.
22. O'Regan PJ. Disposable device and minimally invasive technique for rubber band ligation of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 1999;42: 683-685.
23. Wroblewski DE, Corman ML, Veidenheimer MC et al. Long-term evaluation of rubber ring ligation in hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum.* 1980;23:478-482.
24. Poon GP, Chu KW, Lauet WY et al. Conventional vs. triple rubber band ligation for hemorrhoids. A prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 1986; 29: 836-838.
25. Bat L, Melzer E, Koler M et al. Complications of rubber band ligation of symptomatic internal hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36:287-290.
26. Sajid MS, Bhatti MI, Caswell J et al. Local anaesthetic infiltration for the rubber bandligation of early symptomatic haemorrhoids: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2015; 67: 3-9.
27. Hooker GD, Plewes EA, Rajgopal C. et al. Local injection of bupivacaine after rubber band ligation of hemorrhoids: prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum.* 1999; 42: 174-179.
28. Kwok HC, Noblett SE. The use of local anaesthesia in haemorrhoidal banding: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2013;15(4): 487-491.
29. Эктов В.Н., Сомов К.А., Куркин А.В. и соавт. Совершенствование методологии миниинвазивных способов лечения хронического геморроя. *Колопроктология.* 2017, № 2(60), с. 68-75.
30. Эктов В.Н., Сомов К.А. Варианты латексного лигирования в лечении хронического геморроя. *Хирургия.* 2015, № 11, с. 46-52.
31. Trowers EA, Ganga U, Rizk R. et al. Endoscopic hemorrhoidal ligation: preliminary clinical experience. *Gastrointest Endosc.* 1998; 48:49-52.
32. Berkelhammer C, Moosvi SB. Retroflexed endoscopic band ligation of bleeding internal hemorrhoids. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:532-537.
33. Fukuda A, Kajiyama T, Arakawa H et al. Retroflexed endoscopic multiple band ligation of symptomatic internal hemorrhoids. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59: 380-384.
34. Cazemier M, Felt-Bersma RJ, Cuesta MA et al. Elastic band ligation of hemorrhoids: flexible gastroscope or rigid proctoscope? *World J Gastroenterol.* 2007; 13:585-587.
35. Wehrmann T, Riphaus A, Feinstein J et al. Hemorrhoidal elastic band ligation with flexible videoendoscopes: a prospective randomized comparison with the conventional technique that uses rigid proctoscopes. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60:191-195.
36. Komborozos VA, Skrekas GJ, Pissiotis CA. Rubber band ligation of symptomatic internal hemorrhoids: results of 500 cases. *Dig Surg.* 2000; 17:71-76.
37. Longman RJ, Thomson WH. A prospective study of outcome from rubber band ligation of piles. *Colorectal Dis.* 2006; 8:145-148.
38. Wechter D.G., Luna G.K. An unusual complication of rubber band ligation of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 1987; 30:137-140.
39. Patel S, Shahzad G, Rizvon K et al. Rectal ulcers and massive bleeding after hemorrhoidal band ligation while on aspirin. *World J Clin Cases.* 2014; 2:86-89.
40. Watson NF, Liptrott S, Maxwell-Armstrong CA. A prospective audit of early pain and patient satisfaction following out-patient band ligation of haemorrhoids. *Ann R Coll.Surg Engl.* 2006;88.
41. Hardwick RH, Durdey P. Should rubber band ligation of haemorrhoids be performed at the initial outpatient visit? *Ann R Coll Surg Engl.* 1994;76:185-187.
42. Iyer VS, Shrier I, Gordon PH. Long-term outcome of rubber band ligation for symptomatic primary and recurrent internal hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 2004; 47: 1364-1370.
43. Odelowo OO, Mekasha G, Johnson M. Massive life-threatening lower gastrointestinal hemorrhage following hemorrhoidal rubber band ligation. *J Natl Med Assoc.* 2002; 94:1089-1092.
44. Brown SR, Watson A. Comments to 'Rubber band ligation versus excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoids'. *Tech Coloproctol.* 2016 Sep; 20(9):659-661.
45. Subramaniam D, Hureibi K, Zia K et al. The development of Fournier's gangrene following rubber band ligation of haemorrhoids. *BMJ Case Rep.* 2013.
46. McCloud JM, Jameson JS, Scott AN. Life-threatening sepsis following treatment for haemorrhoids: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2006 Nov; 8(9): 748-755.
47. Clay LD, White JJ, Davidson JT et al. Early recognition and successful management of pelvic cellulitis following hemorrhoidal

banding. *Dis Colon Rectum*. 1986; 29: 579-581.

48. Russell TR, Donohue JH. Hemorrhoidal banding. A warning. *Dis Colon Rectum*. 1985; 28:291-293.
49. O'Hara VS. Fatal clostridial infection following hemorrhoidal banding. *Dis Colon Rectum*. 1980; 23:570-571.
50. Quevedo-Bonilla G, Farkas AM, Abcarian H et al. Septic complications of hemorrhoidal banding. *Arch Surg*. 1988; 123: 650-651.
51. Sim HL, Tan KY, Poon PL et al. Life-threatening perineal sepsis after rubber band ligation of haemorrhoids. *Tech Coloproctol*. 2009; 13:161-164.
52. El Nakeeb AM, Fikry AA, Omaret WH et al. Rubber band ligation for 750 cases of symptomatic hemorrhoids out of 2200 cases. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:6525-6530.
53. Forlini A, Manzelli A, Quaresima S et al. Long-term result after rubber band ligation for haemorrhoids. *Int J Colorectal Dis*. 2009; 24: 1007-1010.
54. Peng BC, Jayne DG, Ho YH. Randomized trial of rubber band ligation vs. stapled hemorrhoidectomy for prolapsed piles. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46:291-297.
55. Shanmugam V, Thaha MA, Rabindranath KS et al. Rubber band ligation versus excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD005034.
56. Shemesh EI, Kodner IJ, Fry RD et al. Severe complication of rubber band ligation of internal hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 1987; 30: 199-200.
57. Stonelake PS, Hendrickse CW. Modern treatment for internal hemorrhoids. Rubber band ligation is effective and efficient. *BMJ*. 1997;315:879, author reply 880.

REFERENCES

1. Vorobiev G.I., Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Hemorrhoids. *M.: Litera*, 2010; 200 p. (in Russ.).
2. Shelygin Yu.A. Klinicheskie rekomendacii. *Koloproktologia. M.: GEHOTAR-Media*, 2017; 560 p. (in Russ.)
3. Riss S, Weiser FA, Schwameis K. et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis*. 2012; 27:215-220.
4. Peery AF, Sandler RS, Galanko JA et al. Risk factors for hemorrhoids on screening colonoscopy. *P Lo S One*. 2015;10:e0139100.
5. Blaisdell PC. Prevention of massive hemorrhage secondary to hemorrhoidectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1958;106(4):485-488.
6. Blaisdell PC. Office ligation of internal hemorrhoids. *Am J Surg*. 1958; 96:401-404.
7. Barron J. Office ligation of internal hemorrhoids. *Am J Surg*. 1963;105:563-570.
8. Fillips RKS, editors. Colorectal surgery, perevod Vorobiev G.I. *M.: GEHOTAR-Media*, 2009; 352 p. (in Russ.).
9. Albuquerque A. Rubber band ligation of hemorrhoids: A guide for complications. *World J Gastrointest Surg*. 2016 Sep 27; 8(9): 614-620.
10. Beattie GC, Wilson RG, Loudon MA. The contemporary management of haemorrhoids. *Colorectal Dis*. 2002;4:450-454.
11. MacRae HM, McLeod R.S. Comparison of hemorrhoidal treatment modalities. A meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:687-694.
12. Corman ML, Niholos RJ, Bergamaschi RCM et al. Corman's colon and rectal surgery. *Lippincott Williams &Wilkins (LWW)*. 6th ed. 2012.
13. Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J et al. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the management of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2018; 61:284-292.
14. Zagryadskij E.A. Maloinvazivnaya hirurgiya gemorroidal'noj bolezni. *M.: GEHOTAR-Media*, 2017; 224 p. (in Russ.).
15. Khubchandani IT, Paonessa N, Azimuddin K. et al. Surgical Treatment of Hemorrhoids (Second Edition). *Springer London*. 2009;188.
16. Anderson AF. A technique for rubber band ligation of internal hemorrhoids. *Ann R CollSurg Engl*. 1984 Sep; 66(5):336.
17. Law WI, Chu KW. Triple rubber band ligation for hemorrhoids: Prospective randomized trial of use of local anesthetic injection. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42:363-366.
18. Lee HH, Spencer RJ, Beart RW. Multiple hemorrhoidal bandings in a single session. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:37-41.
19. Armstrong DN. Multiple hemorrhoidal ligation: a prospective randomized trial evaluation a new technique. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:179-186.
20. Khubchandani IT. A randomized comparison of single and multiple rubber bandligations. *Dis Colon Rectum*. 1983;26:705-708
21. Lau WY, Chow HP, Poon GP et al. Rubber band ligation of three primary hemorrhoids in a single session. A safe and effective procedure. *Dis Colon Rectum*. 1982; 25:336-339.
22. O'Regan PJ. Disposable device and minimally invasive technique for rubber band ligation of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 1999;42: 683-685.
23. Wroblewski DE, Corman ML, Veidenheimer MC et al. Long-term evaluation of rubber ring ligation in hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum*. 1980;23:478-482.
24. Poon GP, Chu KW, Lauet WY et al. Conventional vs. triple rubber band ligation for hemorrhoids. A prospective, randomizedtrial. *Dis Colon Rectum*. 1986; 29: 836-838.
25. Bat L, Melzer E, Koler M et al. Complications of rubber band ligation of symptomatic internal hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 1993; 36:287-290.
26. Sajid MS, Bhatti MI, Caswell J et al. Local anaesthetic infiltration for the rubber bandligation of early symptomatic haemorrhoids: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg*. 2015; 67:3-9.
27. Hooker GD, Plewes EA, Rajgopal C. et al. Local injection of bupivacaine after rubber band ligation of hemorrhoids: prospective,

- randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42: 174-179.
28. Kwok HC, Noblett SE. The use of local anaesthesia in haemorrhoidal banding: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2013;15(4): 487-491.
29. Ektov V.N., Somov K.A., Kurkin A.V. et al. Improvement of the methodology of miniinvasive method for the treatment of chronic hemorrhoids. *Koloproktologia*. 2017. № 2(60). pp. 68-75. (in Russ.).
30. Ektov V.N., Somov K.A. Latex ligation in treatment of chronic hemorrhoids. *Hirurgia*. 2015. No 11. pp. 46-52. (in Russ.).
31. Trowers EA, Ganga U, Rizk R. et al. Endoscopic hemorrhoidal ligation: preliminary clinical experience. *Gastrointest Endosc*. 1998; 48:49-52.
32. Berkelhammer C, Moosvi SB. Retroflexed endoscopic band ligation of bleeding internal hemorrhoids. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:532-537.
33. Fukuda A, Kajiyama T, Arakawa H et al. Retroflexed endoscopic multiple band ligation of symptomatic internal hemorrhoids. *Gastrointest Endosc*. 2004; 59: 380-384.
34. Cazemier M, Felt-Bersma RJ, Cuesta MA et al. Elastic band ligation of hemorrhoids: flexible gastroscopy or rigid proctoscope? *World J Gastroenterol*. 2007; 13:585-587.
35. Wehrmann T, Riphaut A, Feinstein J et al. Hemorrhoidal elastic band ligation with flexible videoendoscopes: a prospective randomized comparison with the conventional technique that uses rigid proctoscopes. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60:191-195.
36. Komborozos VA, Skrekas GJ, Pissiotis CA. Rubber band ligation of symptomatic internal hemorrhoids: results of 500 cases. *Dig Surg*. 2000; 17:71-76.
37. Longman RJ, Thomson WH. A prospective study of outcome from rubber band ligation of piles. *Colorectal Dis*. 2006; 8:145-148.
38. Wechter D.G., Luna G.K. An unusual complication of rubber band ligation of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 1987; 30:137-140.
39. Patel S, Shahzad G, Rizvon K et al. Rectal ulcers and massive bleeding after hemorrhoidal band ligation while on aspirin. *World J Clin Cases*. 2014; 2:86-89.
40. Watson NF, Liptrott S, Maxwell-Armstrong CA. A prospective audit of early pain and patient satisfaction following out-patient band ligation of haemorrhoids. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88.
41. Hardwick RH, Durdey P. Should rubber band ligation of haemorrhoids be performed at the initial outpatient visit? *Ann R Coll Surg Engl*. 1994;76:185-187.
42. Iyer VS, Shrier I, Gordon PH. Long-term outcome of rubber band ligation for symptomatic primary and recurrent internal hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47: 1364-1370.
43. Odelowo OO, Mekasha G, Johnson M. Massive life-threatening lower gastrointestinal hemorrhage following hemorrhoidal rubber band ligation. *J Natl Med Assoc*. 2002; 94:1089-1092.
44. Brown SR, Watson A. Comments to 'Rubber band ligation versus excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoids'. *Tech Coloproctol*. 2016 Sep; 20(9):659-661.
45. Subramaniam D, Hureibi K, Zia K et al. The development of Fournier's gangrene following rubber band ligation of haemorrhoids. *BMJ Case Rep*. 2013.
46. McCloud JM, Jameson JS, Scott AN. Life-threatening sepsis following treatment for haemorrhoids: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2006 Nov; 8(9): 748-755.
47. Clay LD, White JJ, Davidson JT et al. Early recognition and successful management of pelvic cellulitis following hemorrhoidal banding. *Dis Colon Rectum*. 1986; 29: 579-581.
48. Russell TR, Donohue JH. Hemorrhoidal banding. A warning. *Dis Colon Rectum*. 1985; 28:291-293.
49. O'Hara VS. Fatal clostridial infection following hemorrhoidal banding. *Dis Colon Rectum*. 1980; 23:570-571.
50. Quevedo-Bonilla G, Farkas AM, Abcarian H et al. Septic complications of hemorrhoidal banding. *Arch Surg*. 1988; 123: 650-651.
51. Sim HL, Tan KY, Poon PL et al. Life-threatening perineal sepsis after rubber band ligation of haemorrhoids. *Tech Coloproctol*. 2009; 13:161-164.
52. El Nakeeb AM, Fikry AA, Omaret WH et al. Rubber band ligation for 750 cases of symptomatic hemorrhoids out of 2200 cases. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:6525-6530.
53. Forlini A, Manzelli A, Quaresima S et al. Long-term result after rubber band ligation for haemorrhoids. *Int J Colorectal Dis*. 2009; 24: 1007-1010.
54. Peng BC, Jayne DG, Ho YH. Randomized trial of rubber band ligation vs. stapled hemorrhoidectomy for prolapsed piles. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46:291-297.
55. Shanmugam V, Thaha MA, Rabindranath KS et al. Rubber band ligation versus excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD005034.
56. Shemesh EI, Kodner IJ, Fry RD et al. Severe complication of rubber band ligation of internal hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 1987; 30: 199-200.
57. Stonelake PS, Hendrickse CW. Modern treatment for internal haemorrhoids. Rubber band ligation is effective and efficient. *BMJ*. 1997;315:879, author reply 880.
58. Brown S, Tiernan J, Biggs K et al. The HubBLE Trial: haemorrhoidal artery ligation (HAL) versus rubber band ligation (RBL) for symptomatic second- and third-degree haemorrhoids: a multicenter randomised controlled trial and health-economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016 Nov;20(88):1-150.
59. Savioz D, Roche B, Glauser T et al. Rubber band ligation of hemorrhoids: relapse as a function of time. *Int J Colorectal Dis*. 1998;13(4):154-156.
60. Ramzisham AR, Sagap I, Nadeson S et al. Prospective randomized clinical trial on suction elastic band ligator versus forceps ligator in the treatment of haemorrhoids. *Asian J Surg*. 2005; 28: 241-245.
61. Bursics A, Weltner J, Flautner LE et al. Ano-rectal physiological changes after rubber band ligation and closed haemorrhoidectomy. *Colorectal Disease*. 2004, 6,58-61.
62. Kanellos I, Goulmaris I, Christoforidis E et al. A comparison of the simultaneous application of sclerotherapy and rubber band ligation, with sclerotherapy and rubber band ligation applied separately, for the treatment of haemorrhoids: a prospective randomized trial. *Colorectal Dis*. 2003; 5: 133-138.
63. Brown SR, Tiernan JP, Watson AJ. HubBLE Study team. Haemorrhoidal artery ligation versus rubber band ligation for the management of symptomatic second-degree and third-degree haemorrhoids (HubBLE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Jul 23;388 (10042):356-364.
64. Selvasekar C. Local anesthesia of upper anal canal for multiple rubber band ligation: description of technique and preliminary results. *Dis Colon Rectum*. 2007, 50(9): 1481-1483.

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

«ДА»

СЧАСТЛИВЫМ МОМЕНТАМ!

Первый и единственный ингибитор ИЛ12/23. Новый класс ГИБГ для лечения болезни Крона^{1,2}

- Быстрый клинический ответ и контроль маркеров воспаления с 3 недели терапии*³
- Долгосрочная клиническая ремиссия: 72,6% пациентов в ремиссии через 2 года терапии⁴
- Переносимость, сопоставимая с группой плацебо^{3,4}

ССЫЛКИ:

1. Электронный репсорт от 28.08.2019 URL.: <http://grs.rosminzdrav.ru>
2. Amuzzi A. et al. Digestive and Liver Disease Volume 50, Issue 7, July 2018, Pages 653-660
3. Feagan BG, et al. N Engl J Med. 2016;375:1946-60
4. Sandborn et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jul;48(1):65-77

* достоверное различие по сравнению с плацебо с 3 недели лечения
ИЛ – интерлейкин; ГИБГ – генно-инженерные биологические препараты

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®

Регистрационный номер – ЛСР-006465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 Мг), № ЛП-005728 (ДОЗИРОВКА 130 Мг), Торговое наименование препарата – Стелара®, Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – концентрат для приготовления раствора для инфузий (130 мг), раствор для подкожного введения (45/90 мг), Фармакотерапевтическая группа – иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. Показания к применению. **Блуждающий псориаз** (ЛСР-006465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 Мг)). Лечение взрослых пациентов и детей от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью блуждающего псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псориазический артрит** (ЛСР-006465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 Мг)). Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориазическим артритом (ПСА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Болезнь Крона** (ЛСР-006465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 Мг) и № ЛП-005728 (ДОЗИРОВКА 130 Мг)). Препарат Стелара® предназначен для индукции и поддержания клинического ответа, индукции и поддержания клинической ремиссии, достижения безрецидивной ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни, у взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени, 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.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 12 лет (по показанию «блуждающий псориаз»), до 18 лет (по показаниям «псориазический артрит» и «болезнь Крона»); беременность и лактация; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования. **С осторожностью.** Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные новообразования в анамнезе, пожилой возраст, у пациентов, получающих или ранее получавших иммуотерапию аллергических заболеваний, особенно если такая терапия связана с анафилактикой. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность.** В исследованиях на животных не было получено доказательств тератогенности, врожденных дефектов или задержек развития при применении дозы, примерно в 45 раз превышающей самую высокую эквивалентную дозу, предназначенную для применения у пациентов с псориазом. Тем не менее, исследования влияния устекинумаба на репродуктивную функцию и на развитие потомства у животных не всегда прогнозируют реакцию, развивающуюся у человека. Неизвестно, может ли применение препарата Стелара® нанести вред плоду при применении у беременных женщин или повлиять на репродуктивную функцию. Препарат Стелара® следует применять у беременных женщин только в случае, если ожидаемая польза от применения у матери превышает потенциальный риск для плода. **Период грудного вскармливания.** Выделение препарата Стелара® с грудным молоком наблюдалось у обезьян. Неизвестно, абсорбируется ли препарат Стелара® системно после приема у матери. Поскольку многие препараты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком у человека и в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений у детей, получающих грудное молоко, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом. **Фертильность.** Оценка влияния препарата Стелара® на фертильность человека не проводилась. В исследовании фертильности, проведенном у мышей, не было выявлено неблагоприятных эффектов в отношении фертильности самок. **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для внутривенного введения. Препарат Стелара® в лекарственной форме раствор для подкожного введения предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты. Блуждающий псориаз.** Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Коррекция дозы.** Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования не эффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. **Возобновление лечения.** Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективным и безопасным. **Псориазический артрит.** Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. **Болезнь Крона.** Индивидуальная терапия 130 мг. Пациентам с болезнью Крона рекомендовано однократное, индукционное введение препарата Стелара® в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1), через 8 недель после введения индукционной дозы препарат Стелара® вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат Стелара® в лекарственной форме раствор для подкожного введения. **Поддерживающая терапия 45/90 мг.** Последующие подкожные введения препарата осуществляются 1 раз 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. У пациентов с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может быть получен при увеличении частоты введений до 1-го раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. Во время терапии препаратом Стелара® можно продолжать терапию иммуномодуляторами и/или кортикостероидами. Пациентам, у которых удалось добиться ответа на терапию препаратом Стелара®, терапию кортикостероидами можно сократить или отменить, в соответствии со стандартами терапии. При прекращении терапии возобновление ее посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным. **Дети. Блуждающий псориаз.** Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента. При массе тела менее 60 кг рекомендованная доза составляет 0,75 мг/кг, от 60 кг до 100 кг – 45 мг, при массе тела более 100 кг – 90 мг. Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) × 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Побочное действие.** Частотой: Инфекции и инвазии: инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, синусит, нарушения со стороны нервной системы, желудочно-кишечного тракта, головная боль, нарушения со стороны эндокринной системы, острый грипп, клещевой энцефалит, острое инфекционное заболевание. Нарушения со стороны иммунной системы: частотой: аллергия, артралгия. Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения. Нарушения со стороны иммунной системы. Нечасто: реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница). Редко: серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактика и ангионевротический отек). **Передозировка.** При однократных внутривенных введениях доз до 6 мг/кг не отмечалось токсичности, ограничивающей дозу. В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет любых признаков и проявлений нежелательных реакций с целью немедленного начала соответствующей симптоматической терапии. **Особые указания. Инфекция.** Препарат потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. Не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Применять с осторожностью у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Перед началом терапии препаратом следует обследовать пациентов на наличие туберкулеза. Не применять у пациентов с активным туберкулезом. При развитии серьезной инфекции следует проводить тщательное наблюдение пациента и не применять препарат до разрешения инфекционного процесса. **Злокачественные новообразования.** У некоторых пациентов, получающих препарат в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Резкий гиперчувствительности.** В случае развития анафилактических или других серьезных реакций гиперчувствительности следует начать соответствующую терапию и прекратить применение препарата. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** Безопасность и эффективность препарата Стелара® при применении в комбинации с иммунодепрессантами или фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. **Имуноотерапия.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммуноотерапию аллергических заболеваний, не установлена. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Исследования не проводились. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-03-57 Факс: (495) 755-03-58. **Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению!**

ТАБЛИЦА 1. ИНДУЦИРУЮЩАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА® (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ)³

Масса тела пациента на момент введения препарата	Доза	Количество флаконов препарата Стелара®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг
≤ 55 кг	260 мг	2
> 55 кг – ≤ 85 кг	390 мг	3
> 85 кг	520 мг	4

³ Рекомендованная доза (около 6 мг/кг)

ЮБИЛЕЙ

ВЛАДИМИР КОНСТАНТИНОВИЧ ТАТЬЯНЧЕНКО
(70 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

12 июля 2019 года исполнилось 70 лет со дня рождения и 50 лет врачебной, научной и педагогической деятельности заслуженного врача РФ, заслуженного изобретателя РФ, заведующего кафедрой оперативной хирургии, клинической анатомии и патологической анатомии Ростовского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора, Владимира Константиновича Татьянченко.

В.К. Татьянченко родился 12 июля 1949 года в г. Таганрог, Ростовской области. В 1972 г. окончил лечебный факультет Ростовского государственного медицинского института, после чего в течение 9 лет работал врачом-хирургом в г. Кемерово. С 1979 по настоящее время работает в Ростовском государственном медицинском университете, последовательно пройдя ступени профессионального роста от должности ассистента кафедры оперативной хирургии (1979-1983 гг.), доцента (1983-1993 гг.), профессора (1993-1998 гг.) до заведующего кафедрой (с 1999 г.). В 2001-2004 гг. был назначен деканом факультета повышения квалификации, а затем проректором по последипломному образованию, внес значительный вклад в становление и развитие постдипломного образования РостГМУ.

В 1981 году защитил кандидатскую диссертацию, а в 1990 г. в институте хирургии им. А.В. Вишневского (г. Москва) докторскую диссертацию на тему «Выбор способа мышечной пластики на фиксированной

сосудисто-нервной ножке замыкательного аппарата кишки» под руководством академика РАН, профессора Г.И. Воробьева.

Научные исследования профессора В.К. Татьянченко посвящены фундаментальным и прикладным проблемам в сфере тактики оказания хирургической помощи больным с заболеваниями таза и промежности, толстой кишки, с гнойной патологией, приоритетными являются разработки В.К. Татьянченко в области лечения больных с недостаточностью сфинктера прямой кишки. Он является одним из создателей экспериментальной колопроктологии.

С 1998 по 2004 гг. профессор В.К. Татьянченко входит в состав диссертационного совета при ГНЦ колопроктологии (г. Москва). С 1996 по 2008 гг. является членом ассоциации «International society of university colon and rectal surgeons» от России. На протяжении многих лет входил в состав редакционного совета журнала «Колопроктология».

За годы профессиональной деятельности Татьянченко В.К. проявил себя талантливым руководителем, блестящим ученым и изобретателем. Им получено 84 патента РФ на изобретения. Владимир Константинович автор 860 опубликованных работ, в том числе 6 монографий, руководств, атласа, 1 учебника и 55 учебно-методических пособий. Под его руководством и научной консультацией выполнено и защищено 69 диссертаций (из них 11 докторских). В 1997 году профессору В.К. Татьянченко присвоено почетное звание «Заслуженный изобретатель РФ», в 2015 году – почетное звание «Заслуженный врач РФ», за многолетний творческий труд и значительный вклад в развитие научных исследований в колопроктологии награжден Почетной грамотой Ученого Совета ГНЦК, а также Почетной грамотой Российского общества хирургов.

Президиум специалистов хирургического профиля Ростовской области, ученики и сотрудники Ростовского государственного медицинского университета сердечно поздравляют дорогого юбиляра и искренне желают ему доброго здоровья и новых успехов в научной и учебной работе.

Коллектив ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, члены Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России» и редакция журнала «Колопроктология» от всей души присоединяются к поздравлениям.

СООБЩЕНИЕ ОБ ОТЗЫВЕ СТАТЬИ

Редакционная коллегия сообщает, что своим решением от 5 сентября 2019 г. публикация статьи «Особенности антикоагулантной терапии у больных раком толстой кишки в зависимости от нарушений гемостаза», авторы Хачатурова Э.А., Савушкин А.В., Губко А.В., Мусин И.И., Ерошкина Т.Д., Каменева А.В., Малышева О.М. («Колопроктология» №2(52)2015, с. 37-43) признана недействительной, статья отзывается (ретрагируется) из научного оборота. Причина отзыва статьи – обнаружение значительного объема

дублирующей информации в ранее опубликованной статье в журнале «Злокачественные опухоли» №2(13)2015, с. 54-63 – «Нарушения системы гемостаза в колоректальной хирургии», авторы Хачатурова Э.А., Савушкин А.В., Губко А.В., Мусин И.И., Ерошкина Т.Д., Каменева А.В.

Информация об отзыве статьи направлена во все базы данных, в которых индексируется журнал «Колопроктология».

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.Саляма Адила, 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 – академик 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. СалямаАдила, 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 русскоязычного 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 редколлегией 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»

ДОГОВОР ПУБЛИЧНОЙ ОФЕРТЫ

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный Договор является договором публичной оферты. Если Лицензиар (автор) предоставляет Лицензиату (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, Лицензиар автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору Лицензиар предоставляет Лицензиату неисключительные права на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. Лицензиар гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое Лицензиату произведение.

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. Лицензиар предоставляет Лицензиату следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя автора произведения.

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом.

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку.

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступить на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты Лицензиару вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. Лицензиар гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы Лицензиату по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. Лицензиар гарантирует, что данное произведение никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, Лицензиар должен уведомить об этом Лицензиата.

2.4. Лицензиар передает права Лицензиату по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. Лицензиат обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Лицензиар и Лицензиат несут в соответствии с действующим законодательством РФ юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

3.3. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

3.4. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

3.5. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

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



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



Релиф® ПРО – быстрый анестетик¹ и сильный стероид² для лечения острого геморроя.

Релиф® Про – ЗДЕСЬ и СЕЙЧАС

Флуокортолона пивалат
Сильный топический стероид²

Лидокаин
Анестетик¹ быстрого действия

Релиф® Про. Крем ректальный/суппозитории ректальные. **МНН или группировочное название:** флуокортолон + лидокаин. **Показания:** симптоматическое лечение боли, отека, жжения, зуда при геморрое, проктите; экзема в области ануса (для крема ректального). **Способ применения и дозы:** применять после проведения гигиенических процедур. Продолжительность лечения не должна превышать 2 недели. Крем ректальный следует наносить дважды в день: утром и вечером. В первые дни лечения крем можно наносить три раза в день. По мере облегчения симптомов часто бывает достаточно одной аппликации в день. Суппозитории ректальные — по одному суппозиторию вводят в задний проход два раза в день, утром и вечером, при тяжелой форме заболевания первые три дня вводят по одному суппозиторию три раза в день. При стабильном улучшении достаточно вводить по одному суппозиторию в сутки или через день. Суппозиторий следует вводить так, чтобы он остался в анальном канале (на уровне заднепроходного отверстия), не погружаясь полностью в прямую кишку. Основание суппозитория следует придерживать марлевой салфеткой в течение нескольких минут до полного его растворения. При сильно воспаленных и болезненных геморроидальных узлах, рекомендуется начинать лечение с крема. **Противопоказания:** туберкулезный и сифилитические процессы в области нанесения препарата; вирусные заболевания (например, ветряная оспа, опоясывающий лишай) в области нанесения препарата; реакция на вакцинацию; возраст до 18 лет; I триместр беременности; повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Беременность и лактация:** следует назначать с осторожностью, необходимо сопоставлять ожидаемую пользу лечения для матери с возможным риском для плода и младенца. В период беременности (II и III триместр) и лактации препарат должен использоваться непродолжительное время. **Побочное действие:** жжение; редко — раздражение и аллергические реакции. При продолжительном лечении (более четырех недель) существует риск развития местных изменений кожи, таких как атрофия, стрии или телеангиэктазии. **Особые указания:** пациенты, получающие противоаритмические препараты, должны применять лидокаин с осторожностью. Следует избегать комбинации препарата с ингибиторами цитохрома P450 3A4 из-за повышения риска системных побочных реакций на кортикостероиды. При наличии грибковых инфекций в дополнение требуется проведение соответствующей противогрибковой терапии. **Условия отпуска:** по рецепту. **Рег. номер крем ректальный:** ЛСП-005202/09, **инструкция по применению** от 21.02.2017. **Рег. номер суппозитории ректальные:** ЛСП-005203/09, **инструкция по применению** от 28.05.2019. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

1. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. Br J Anaesth. 1986 Jul;58(7): 701-16.

2. Флуокортолона пивалат относится к классу сильных топических ГКС, согласно классификации Миллера-Монро (1980), с изменениями и дополнениями. Tauber U: Dermatocorticosteroids – structure, activity, pharmacokinetics. Eur J Dermatol 1994; 4: 419-429.

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

АО «БАЙЕР», Россия, 107113 Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231-12-00, факс +7 (495) 231-12-02. L.RU.MKT.CC.01.2019.2555

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 саше (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

