

На правах рукописи

ХРЮКИН РОМАН ЮРЬЕВИЧ

**МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ И ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОДЫ
ЛИКВИДАЦИИ СПАЗМА ВНУТРЕННЕГО АНАЛЬНОГО
СФИНКТЕРА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЕ**

3.1.9 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Пономаренко Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Гуляев Андрей Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы.

Коротких Николай Николаевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры специализированных хирургических дисциплин федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»_____2022 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>. Автореферат разослан «__»_____2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Хроническая анальная трещина (ХАТ) - это длительно существующий линейный или эллипсовидный дефект анодермы с рубцово-измененными краями и дном, возникающий чаще всего в результате нарушений процесса дефекации. В течение жизни около 30 - 40% населения обращаются за медицинской помощью по поводу заболеваний толстой кишки. Среди них удельный вес ХАТ составляет от 10 до 15%, а заболеваемость варьирует от 20 до 23 на 1000 взрослого населения в год [Благодарный Л.А. и соавт., 2007; Агапов М.А. и соавт., 2021].

Согласно существующим представлениям о патогенезе данного заболевания, основным его звеном является спазм внутреннего анального сфинктера, для ликвидации которого еще в 1969 году M.J. Notaras был предложен метод боковой подкожной сфинктеротомии (БПС). В настоящее время БПС остается традиционным и наиболее эффективным методом лечения хронической анальной трещины во всем мире. Однако, все существующие хирургические способы лечения ХАТ, направленные на снижение тонуса внутреннего анального сфинктера, сопряжены с определенным риском развития послеоперационной недостаточности анального сфинктера (НАС), достигающей по данным ряда авторов 35% [Nelson R.L. et al., 2011; Агапов М.А. и соавт., 2021]. С целью снижения частоты развития анальной инконтиненции были предложены различные методы медикаментозной (обратимой) релаксации внутреннего анального сфинктера (препараты нитратов, блокаторы кальциевых каналов местного действия, инъекция ботулинического токсина и др.), из которых наиболее эффективным является инъекция ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер (БТА).

По данным мировой литературы, частота эпителизации трещины после инъекции БТА во внутренний анальный сфинктер варьирует от 50,2 до 73,6%, а после выполнения БПС - от 85,8 до 95,7% [Ebinger S.M. et al., 2017; Агапов М.А. и соавт., 2021]. Столь широкий диапазон показателей эффективности лечения после использования ботулинического токсина типа А обусловлен инъекцией нейротоксина в различных дозировках, варьирующих от 10 до 100 ЕД препарата в разные точки во внутренний анальный сфинктер, а также его изолированным применением (без иссечения хронического дефекта анодермы), что может оказывать влияние на частоту и срок эпителизации анальной трещины [Агапов М.А. и соавт., 2021]. Обращает на себя внимание исследование, по результатам которого иссечение трещины с инъекцией БТА во внутренний анальный сфинктер в дозировке 40 ЕД привело к эпителизации послеоперационной раны в течение 2 месяцев у всех пациентов с хронической анальной

трещиной со спазмом сфинктера при минимальной частоте развития транзиторной недостаточности анального сфинктера [Goloktionov N.A. et al., 2022].

Степень разработанности темы исследования

Метаанализ эффективности и безопасности БГА и БПС в лечении хронической анальной трещиной продемонстрировал меньшую частоту развития послеоперационной НАС (безопасность) после инъекции нейротоксина во внутренний анальный сфинктер и, при этом, меньшую частоту эпителизации трещин и большую частоту развития рецидива заболевания (эффективность) в сравнении с выполнением боковой подкожной сфинктеротомии. Отсутствие рекомендаций по использованию ботулотоксина типа А в лечении ХАТ, хирургического этапа, направленного на иссечение дефекта анодермы, представлений о нормальном сроке эпителизации ХАТ, объективного контроля функциональных результатов лечения, высокая гетерогенность существующих рандомизированных клинических исследований, их неудовлетворительное качество, небольшое количество пациентов в сравниваемых группах и различный срок наблюдения, продиктовали необходимость разработки и проведения рандомизированного исследования, посвященного сравнению иссечения трещины с инъекцией ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД во внутренний анальный сфинктер и с выполнением боковой подкожной сфинктеротомии.

Цель исследования:

Улучшение результатов лечения пациентов с хронической анальной трещиной.

Задачи исследования:

1. Сравнить частоту и длительность эпителизации послеоперационных ран у пациентов с ХАТ после иссечения трещины и применения ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД и выполнения боковой подкожной сфинктеротомии для ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера и провести анализ факторов риска, препятствующих их заживлению.
2. Провести сравнительную оценку частоты развития и структуры послеоперационных осложнений у пациентов после иссечения трещины в сочетании с инъекцией нейротоксина во внутренний анальный сфинктер в дозировке 40 ЕД и выполнением боковой подкожной сфинктеротомии.

3. Сравнить интенсивность болевого синдрома после оперативного вмешательства, длительность приема обезболивающих средств и потребность в них, длительность пребывания пациентов сравниваемых групп в стационаре.

4. Провести сравнительную оценку частоты развития и длительности транзиторной недостаточности анального сфинктера и анализ факторов риска, влияющих на развитие данного явления у пациентов изучаемых групп.

5. Оценить функциональные результаты лечения у пациентов с хронической анальной трещиной после применения ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД и выполнения боковой подкожной сфинктеротомии через 2 месяца после операции.

6. Провести оценку отдаленных результатов лечения пациентов сравниваемых групп.

Научная новизна

Впервые проведено проспективное одноцентровое контролируемое рандомизированное исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности иссечения трещины в сочетании с инъекцией ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД во внутренний анальный сфинктер в сравнении с боковой подкожной сфинктеротомией с использованием объективных функциональных методов контроля достижения ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера.

Установлено, что полученные изменения показателей аноректальной профилометрии, характеризующие функциональное состояние замыкательного аппарата прямой кишки, не сопровождаются развитием рецидива заболевания и явлениями недостаточности анального сфинктера у пациентов с хронической анальной трещиной после использования ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД и боковой подкожной сфинктеротомии с целью ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера в срок наблюдения за больными 12,3 (12,2; 15,7) месяца.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применение ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД у пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера в сочетании с иссечением трещины позволяет добиться эпителизации послеоперационной раны у 86% пациентов через 2 месяца после операции при сопоставимой с боковой подкожной сфинктеротомией эффективности ликвидации повышенного тонуса внутреннего анального сфинктера и отсутствии необратимого влияния на функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки по данным аноректальной профилометрии.

В результате проведенной работы было установлено, что добавление в схему послеоперационного ведения пациентов с хронической анальной трещиной, осложненной свищом и/или с сопутствующим хроническим геморроем, лекарственного средства, стимулирующего репаративные процессы, после использования ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД в качестве метода релаксации внутреннего анального сфинктера, приводит к эпителизации послеоперационной раны у 99% больных через 2,5 месяца после оперативного вмешательства, что сопоставимо с выполнением боковой подкожной сфинктеротомии, после которой заживление ран происходит в 100% случаев.

Явления недостаточности анального сфинктера как после инъекции ботулинического токсина типа А, так и выполнения боковой подкожной сфинктеротомии у больных после иссечения хронической анальной трещины носят транзиторный характер. Согласно самостоятельной, субъективной оценке больными длительности транзиторной НАС по шкале Wexner в группе БТА медиана показателя составляет 20 (9; 26) дней, в группе БПС - 16 (5,5; 28) дней ($p=0,56$).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Использование ботулинического токсина типа А в качестве метода релаксации внутреннего анального сфинктера сопоставимо с боковой подкожной сфинктеротомией по эффективности ликвидации его повышенного тонуса.

2. В случаях развития явлений недостаточности анального сфинктера, они носят транзиторный характер у пациентов после иссечения хронической анальной трещины и инъекции ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер в дозировке 40 ЕД.

3. Независимым фактором риска развития транзиторной НАС на 60 день послеоперационного периода является расширенный объем хирургического вмешательства (оперативное вмешательство по поводу хронической анальной трещины, осложненной неполным внутренним интрасфинктерным свищом, или операция, дополненная хирургическим этапом, направленным на ликвидацию сопутствующего хронического геморроя).

4. Применение нейротоксина в качестве метода релаксации внутреннего анального сфинктера у пациентов после иссечения трещины приводит к эпителизации послеоперационной раны в 86% наблюдений, а назначение больным с незаживающей раной на 60 день наблюдения местной терапии лекарственным средством, стимулирующим репаративные процессы, позволяет добиться ее заживления у всех пациентов при

отсутствии возбудителей инфекций, передающихся половым путем, что сопоставимо с частотой эпителизации раны после выполнения боковой подкожной сфинктеротомии.

5. Инъекция БТА в дозировке 40 ЕД во внутренний анальный сфинктер и расширение объема операции являются независимыми факторами риска увеличения сроков эпителизации послеоперационной раны.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде одноцентрового проспективного сравнительного рандомизированного клинического исследования с включением достаточного числа клинических наблюдений. Установлено качественное и количественное соответствие результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертации. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. В работе применено значительное количество современных статистических методик для тщательной обработки и интерпретации полученных данных.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, которые закономерно вытекают из результатов проведенного исследования, подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация диссертационной работы

Основные материалы диссертации были представлены и обсуждены на:

1. На научно-практических конференциях ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в 2019 - 2022 гг.
2. Всероссийской онлайн - конференции «Осенняя колопроктологическая школа: в фокусе - анальная трещина», 16 сентября 2021 года, г. Москва.
3. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Российский колопроктологический форум», 7 - 9 октября 2021 года, г. Москва.
4. Всероссийской онлайн - конференции «Весенняя Московская колопроктологическая школа», 31 марта 2022 года, г. Москва.

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции с участием сотрудников отдела общей и реконструктивной колопроктологии и сотрудников отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарзамещающих технологий ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России 25 апреля 2022 года, протокол №4. Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России 31.10.2019 г.

Личный вклад автора

Автором проведен систематический обзор литературы и метаанализ данных по теме исследования, определена актуальность проблемы, разработан дизайн работы. Выполнена работа по сбору и статистическому анализу клинического материала. При участии и лично автором была проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе на тему диссертационного исследования. С участием автора выполнялось обследование пациентов с анализом результатов. Автор принимал личное участие в хирургических вмешательствах, послеоперационном ведении пациентов и статистическом анализе полученных результатов. Диссертантом самостоятельно сформулированы выводы и практические рекомендации по результатам проведенного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В проведенном сравнительном рандомизированном исследовании изучен метод лечения пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера (иссечение трещины в сочетании с инъекцией ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер в дозировке 40 ЕД) и внедрен в клиническую практику, что соответствует п. 4 (экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику) паспорта специальности 3.1.9 – Хирургия. В рамках работы был проведен систематический обзор литературы и метаанализ данных, посвященных сравнению оперативных вмешательств при лечении хронической анальной трещины со спазмом сфинктера, что соответствует п. 3 «Обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов» паспорта специальности 3.1.9 - Хирургия.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты диссертационной работы применяются и внедрены в практическую работу клинических отделений ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»

Минздрава России, а также колопроктологических отделений ГБУЗ ГКБ №24 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Публикации

Результаты исследования представлены в 3 печатных работах в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертационных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 115 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2021 for Mac шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 20 таблиц, 47 рисунков, указатель литературы содержит ссылки на 98 источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с ноября 2019 года по март 2022 года. Для включения пациентов в исследование нами были определены критерии включения, невключения и исключения, исходя из которых, на дооперационном этапе больные были рандомизированы в основную (БТА) и контрольную (БПС) группы. В основную группу (БТА) было включено 88 человек, которым выполняли иссечение трещины в сочетании с медикаментозной релаксацией внутреннего анального сфинктера ботулиническим токсином типа А в дозировке 40 ЕД. В контрольную группу (БПС) вошли 88 человек, которым было выполнено иссечение трещины в сочетании с боковой подкожной сфинктеротомией.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) пациенты с хронической анальной трещиной с подтвержденным спазмом внутреннего сфинктера по данным аноректальной профилометрии; 2) возраст пациентов более 18 лет; 3) информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование: 1) пациенты, ранее перенесшие хирургические вмешательства на анальном канале и прямой кишке (за исключением малоинвазивных методик); 2) наличие недостаточности анального сфинктера 1 - 3 степени (оценка по шкале Wexner больше 0 баллов); 3) пектеноз; 4) воспалительные заболевания толстой кишки; 5) наружный и внутренний геморрой IV стадии; 6) хронический парапроктит; 7) тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; 8)

беременность и период лактации; 9) индивидуальная непереносимость и повышенная чувствительность к ботулиническому токсину типа А; 10) миастения и миастеноподобные синдромы.

Критерии исключения пациентов из исследования: 1) наличие свищей прямой кишки, захватывающих подкожную порцию наружного сфинктера и более глубоких его структур (при интраоперационной ревизии); 2) отказ пациента от участия в исследовании на любом из его этапов; 3) несоблюдение протокола исследования пациентом.

На основании систематического обзора литературы и метаанализа была сформулирована *гипотеза* исследования: частота эпителизации послеоперационной раны и развития недостаточности анального сфинктера на 60 сутки после иссечения хронической анальной трещины с инъекцией ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД во внутренний анальный сфинктер сопоставимы с боковой подкожной сфинктеротомией.

Техника иссечения трещины

Под спинальной анестезией проводили осмотр перианальной области и ревизию анального канала. Определяли наличие хронической анальной трещины, ее локализацию по условному циферблату, наличие сторожевого бугорка и фиброзного полипа анального канала, увеличенных наружных и внутренних геморроидальных узлов (Рисунок 1 А). С осторожностью проводили ревизию дна трещины пуговчатым зондом с целью выявления осложнения заболевания - формирования неполного внутреннего свища (Рисунок 1 Б). В случаях, когда хроническая анальная трещина была осложнена неполным внутренним интрасфинктерным свищом, иссечение трещины со свищом выполняли на зонде и данное оперативное лечение считали выполненным в расширенном объеме. Дистальный край дефекта анодермы захватывали зажимом Алиса и с помощью электрокоагулятора иссекали его по плоскости с фиброзно измененными тканями, рану выводили на перианальную кожу на 1,5 - 2,0 см от края анального канала (Рисунок 1 В).



Рисунок 1 А - Хроническая задняя анальная трещина с фиброзным полипом анального канала и сторожевым бугорком (интраоперационное фото)



Рисунок 1 Б - Хроническая задняя анальная трещина, осложненная неполным внутренним свищом (интраоперационное фото)



Рисунок 1 В - Состояние после иссечения задней анальной трещины и выведения раны на перианальную кожу (интраоперационное фото)

Техника инъекции ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер в дозировке 40 ЕД

В основной группе (БТА) пациентам после иссечения трещины проводили медикаментозную релаксацию внутреннего анального сфинктера ботулиническим токсином типа А. Во флакон препарата «Ксеомин» (MERZ PHARMA, Германия) с 50 ЕД ботулинического токсина типа А вводили 1,0 мл 0,9% физиологического раствора NaCl и набирали в инсулиновый шприц на 100 делений (25G), так получали на 20 делений - по 10 ЕД нейротоксина. Введение ботулинического токсина типа А выполняли под контролем пальца с установленным в анальный канал ректальным зеркалом и разведенными браншами. Инъекцию нейротоксина проводили во внутренний анальный сфинктер в дозировке 10 ЕД в каждую точку на 1, 5, 7 и 11 часах по условному циферблату (суммарно 40 ЕД) инсулиновым шприцом на 100 делений (25G) (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Инъекция ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер на 11 часах по условному циферблату (интраоперационное фото)

Техника выполнения боковой подкожной закрытой сфинктеротомии

В контрольной группе (БПС) пациентам после иссечения трещины выполняли боковую закрытую подкожную сфинктеротомию. При выполнении БПС производили небольшой надрез кожи в области межсфинктерной борозды на 3 часах по условному циферблату, через который вводили глазной скальпель до зубчатой линии под контролем указательного пальца левой руки, введенного в анальный канал, и рассекали волокна внутреннего анального сфинктера одним движением, извлекая скальпель наружу (Рисунок 3). Рану на перианальной коже ушивали узловым швом нитью викрил 2-0.



Рисунок 3 - Боковая подкожная закрытая сфинктеротомия (интраоперационное фото)

Техника выполнения оперативного вмешательства по поводу сопутствующего хронического геморроя

При наличии у пациентов сопутствующего наружного и внутреннего геморроя, им выполняли оперативные вмешательства (иссечение наружных геморроидальных узлов, склерозирование внутренних геморроидальных узлов, дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией, открытая геморроидэктомия) в зависимости от стадии болезни и количества увеличенных узлов в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению данного заболевания и такой объем операции считали расширенным.

Послеоперационное наблюдение

Всем пациентам в послеоперационном периоде выполняли ежедневные перевязки, включающие в себя обработку ран растворами антисептиков и нанесение на их поверхность лекарственных средств в виде мазей, обладающих противовоспалительным и ранозаживляющим действием. В случае отсутствия эпителизации послеоперационной раны на 60 день наблюдения, пациентам на 14 дней назначали аппликации на раневую поверхность местных лекарственных средств, улучшающих трофику и регенерацию тканей (мазь, содержащая человеческий рекомбинантный эпидермальный фактор роста). При отсутствии положительного эффекта от лечения, у больных брали биологический материал из раны (соскоб) с целью выявления возбудителей инфекций, передающихся половым путем.

Статистическая обработка результатов

Для сравнения непрерывных данных, описанных медианой и квартилями, использовали парный критерий Манна - Уитни. Категориальные данные сравнивали критерием χ^2 с поправкой Йейтса. При множественном сравнении использовали поправку Бонферони. Для трех групп статистически значимые различия при 5% ошибке первого рода соответствовали $p < 0,017$. Уни- и мультивариантный факторный анализ проводили методом

логистической регрессии. Статистический анализ выполнялся с использованием программы Statistica 13.3 (TIBCO, США).

Характеристика клинических наблюдений

Пациенты основной (БТА) и контрольной (БПС) групп были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ) и другим клиническим показателям (Таблица 1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов с хронической анальной трещиной в сравниваемых группах

Показатель	Метод ликвидации спазма внутреннего сфинктера		p
	БТА, N = 88	БПС, N = 88	
Медиана возраста (квартили)	37,5 (32; 45)	39 (33; 52)	0,08
Медиана ИМТ, кг/м ² (квартили)	24,3 (21,1; 28,3)	26,1 (22,2; 30,1)	0,07
Пол			
мужской	34 (38,6%)	39 (44,3%)	0,54
женский	54 (61,4%)	49 (55,7%)	
Анамнез заболевания (мес.)	16,5 (6; 60)	18,5 (8,5; 50)	0,92
Медиана болевого синдрома после стула (квартили)	5 (4; 7)	6 (5; 8)	0,004
Медиана болевого синдрома в течение дня (квартили)	4 (3; 6)	5 (3; 6)	0,09
Анальная трещина (N)			
1	74 (84%)	73 (82,9%)	0,84
2	14 (15,9%)	15 (17%)	
Внутреннее свищевое отверстие	4 (4,6%)	2 (2,3%)	0,4
Фиброзный полип (N)			
1	22 (25%)	33 (37,5%)	0,1
2	0	3 (3,4%)	0,7
Сторожевой бугорок (N)			
1	22 (25%)	31 (35,2%)	0,18
2	3 (3,4%)	6 (6,8%)	0,5
Наружные геморроидальные узлы (N)			
1	12 (13,6%)	6 (6,8%)	0,41
2	4 (4,6%)	5 (5,7%)	
3	5 (5,7%)	8 (9%)	
Внутренне геморроидальные узлы (N)			
1	7 (7,9%)	3 (3,4%)	0,14
2	1 (1,1%)	5 (5,7%)	
3	7 (7,9%)	4 (4,6%)	
Дефекация			
нормальный стул	23 (26,1%)	23 (26,1%)	1

запор	65 (73,9%)	65 (73,9%)	
Роды (N)	N = 54	N = 49	
0	25 (46,3%)	18 (36,7%)	0,55
1	11 (20,4%)	14 (28,6%)	
2	15 (27,8%)	16 (32,7%)	
3	2 (3,7%)	1 (2%)	
4	1 (1,8%)	0	
Осложненные роды в анамнезе	11 (20,4%)	9 (18,4%)	0,8

Также, пациенты в сравниваемых группах были сопоставимы по объему хирургического вмешательства, направленного на ликвидацию увеличенных наружных и/или внутренних геморроидальных узлов (Таблица 2).

Таблица 2 - Характеристика пациентов, оперированных по поводу хронической анальной трещины и сопутствующего хронического геморроя

Показатель	Метод ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера		p
	БТА, N = 88	БПС, N = 88	
Форма и стадия геморроя			
Наружный геморрой	7 (7,9%)	8 (9%)	1
Наружный и внутренний геморрой 2 стадии	4 (4,6%)	0	0,12
Наружный и внутренний геморрой 3 стадии	7 (7,9%)	12 (13,6%)	0,34
Объем операции по поводу хронического геморроя			
Склерозирование внутренних геморроидальных узлов, иссечение наружных	4 (4,6%)	0	0,12
Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией	0	1 (1,1%)	1
Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией, иссечение наружных геморроидальных узлов	3 (3,4%)	4 (4,6%)	1
Иссечение наружных геморроидальных узлов	7 (7,9%)	8 (9%)	1
Открытая геморроидэктомия	4 (4,6%)	7 (7,9%)	0,54

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ

Оценка функционального состояния внутреннего анального сфинктера

На 30 сутки после операции выявлено статистически значимое снижение максимального и среднего давления в анальном канале в покое (МД АКп и СД АКп) как в основной (БТА), так и в контрольной (БПС) группах в сравнении с функциональными результатами до вмешательства ($p=0,0000001$). МД АКп и СД АКп на 30 день послеоперационного периода оказались ниже в группе БТА ($p=0,04$ и $p=0,008$, соответственно), а на 60 день - были сопоставимы (Рисунок 4).

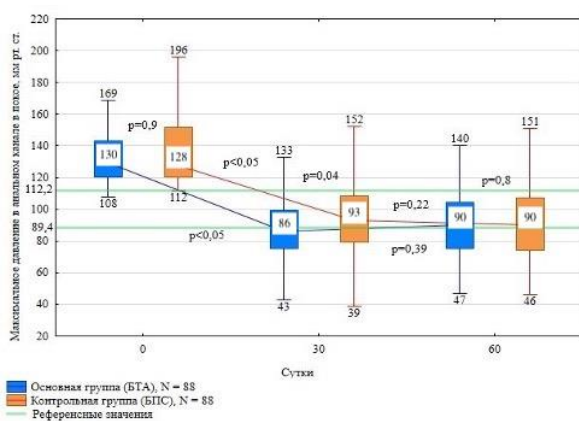


Рисунок 4 А - Максимальное давление в анальном канале в покое до операции и в послеоперационном периоде (на 30 и 60 день наблюдения)

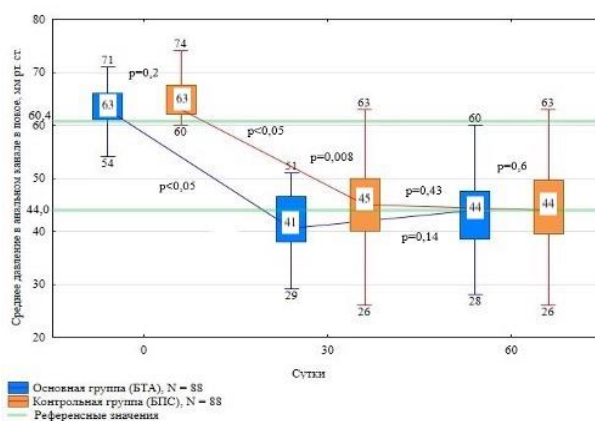


Рисунок 4 Б - Среднее давление в анальном канале в покое до операции и в послеоперационном периоде (на 30 и 60 день наблюдения)

Наличие спазма внутреннего анального сфинктера у пациентов устанавливали при наличии повышения МД АКп и/или СД АКп. На 30 сутки после операции повышенный тонус сфинктера сохранялся у 13/88 (15%) пациентов группы БТА и 20/88 (23%) больных группы БПС ($p=0,18$) (Таблица 3). На 60 день наблюдения было отмечено увеличение количества пациентов со спазмом сфинктера в основной группе (БТА) до 18/88 (20%), а в контрольной группе (БПС) - снижение до 13/88 (15%) ($p=0,32$). Показатели МД АКп у больных со спазмом сфинктера на 60 сутки послеоперационного периода в группе БТА составили от 98 до 149 мм рт. ст., в группе БПС - от 113 до 168 мм рт. ст., а показатели СД АКп - от 46 до 69 мм рт. ст. и от 44 до 66 мм рт.ст., соответственно.

Таблица 3 - Спазм внутреннего анального сфинктера на 30 и 60 сутки после операции

Спазм внутреннего анального сфинктера	День 30			День 60		
	БТА, N = 88	БПС, N = 88	p	БТА, N = 88	БПС, N = 88	p
Да	13 (15%)	20 (23%)	0,18	18 (20%)	13 (15%)	0,32
Нет	75 (85%)	68 (77%)		70 (80%)	75 (85%)	

Оценка функционального состояния наружного анального сфинктера

На 30 сутки после операции выявлено статистически значимое снижение максимального и среднего давления в анальном канале при волевом сокращении (МД АКв и СД АКв) как в основной (БТА), так и в контрольной (БПС) группах в сравнении с функциональными результатами до вмешательства (БТА: $p=0,0000001$; БПС: $p=0,00001$ и $p=0,00006$) (Рисунок 5). Изучаемые показатели оказались ниже в группе БТА как на 30 ($p=0,0002$ и $p=0,002$, соответственно), так и на 60 сутки послеоперационного периода ($p=0,002$ и $p=0,004$, соответственно).

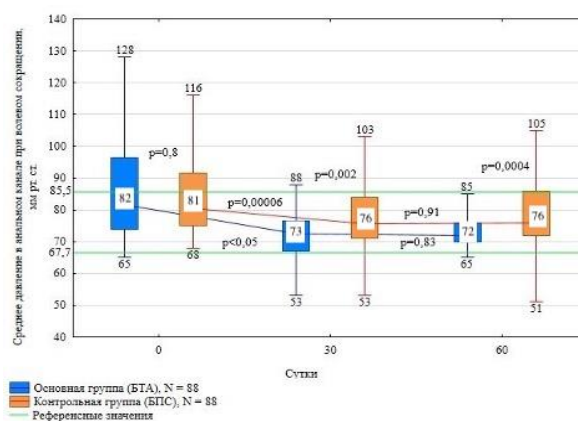
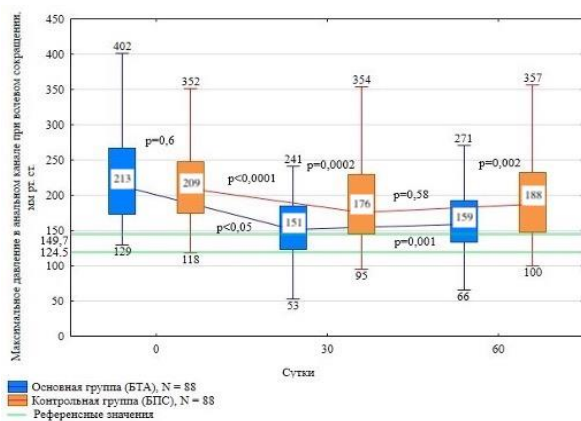


Рисунок 5 А - Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении до операции и в послеоперационном периоде (на 30 и 60 день наблюдения)

Рисунок 5 Б - Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении до операции и в послеоперационном периоде (на 30 и 60 день наблюдения)

Послеоперационные осложнения

У всех пациентов сравниваемых групп оценивали частоту и структуру послеоперационных осложнений в течение 60 дней после выполненного оперативного вмешательства (Таблица 4). По частоте послеоперационных осложнений группы были сопоставимы (у пациента могло встречаться одно и/или больше осложнений согласно их структуре) ($p=0,45$).

Таблица 4 - Частота и структура послеоперационных осложнений

Осложнения	Метод релаксации внутреннего анального сфинктера		p
	Основная группа (БТА), N = 88	Контрольная группа (БПС), N = 88	
Общая частота	40 (45%)	46 (52%)	0,45
Гематома	1 (1%)	22 (25%)	0,0001
Тромбоз наружных геморроидальных узлов	4 (5%)	3 (3%)	0,7
Задержка мочеиспускания	1 (1%)	1 (1%)	1
Кровотечение в раннем послеоперационном периоде	0	1 (1%)	0,24
Длительно незаживающая рана	12 (14%)	1 (1%)	0,0006
Транзиторная НАС на 30 день после операции	28 (32%)	27 (31%)	0,87
Транзиторная НАС на 60 день после операции	6 (7%)	10 (11%)	0,29

В результате однофакторного анализа выявлено, что применение БТА в качестве метода ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера связано с большей вероятностью задержки эпителизации послеоперационной раны и увеличивает шанс данного явления в 13,7 раз ($p=0,01$), а расширение объема операции - в 3,47 раза ($p=0,03$)

(Таблица 5). При мультивариантном анализе вышеуказанные факторы также оказались связаны с повышенным шансом увеличения срока эпителизации послеоперационной раны.

Таблица 5 - Факторы, связанные с увеличением срока заживления послеоперационной раны

Однофакторный анализ			Многофакторный анализ	
Фактор	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p
Метод релаксации внутреннего сфинктера				
БПС	1		1	
БТА	13,7 (1,7 - 108)	0,01	14,6 (1,8 - 116,7)	0,01
Объем оперативного вмешательства				
стандартный	1		1	
расширенный	3,47 (1,1 - 10,9)	0,03	3,82 (1,15 - 12,6)	0,03
Возраст	0,98 (0,94 - 1,04)	0,68		
ИМТ	0,94 (0,83 - 1,06)	0,32		
Пол				
мужской	1			
женский	2,5 (0,67 - 9,46)	0,17		
Сохраняющийся спазм внутреннего анального сфинктера на 60 сутки после оперативного вмешательства			-	
нет	1			
да	0,84 (0,18 - 3,9)	0,83		

Транзиторная недостаточность анального сфинктера (НАС) на 60 день после операции была выявлена у 6/88 (7%) пациентов группы БТА и 10/88 (11%) - группы БПС (p=0,29). При этом, средняя оценка по шкале Wexner составила 1 (1; 1) и 2 (1; 3) балла, соответственно (p=0,1). Согласно самостоятельной, субъективной оценке больными длительности транзиторной НАС по шкале Wexner в группе БТА медиана показателя составила 20 (9; 26) дней, в группе БПС - 16 (5,5; 28) дней (p=0,56). Показатели МД АКв у пациентов явлениями анальной инконтиненции на 60 сутки послеоперационного периода в группе БТА составили от 102 до 305 мм рт. ст., в группе БПС - от 117 до 328 мм рт. ст., а показатели СД АКв - от 51 до 96 мм рт. ст. и от 72 до 122 мм рт.ст., соответственно. Среди факторов, предположительно влияющих на развитие транзиторной НАС на 60 день послеоперационного периода, значимым оказался расширенный объем оперативного вмешательства, повышающий в 3 раза шанс развития данного осложнения (p=0,04) (Таблица 6).

Таблица 6 - Факторы, связанные с развитием транзиторной НАС на 60 сутки после оперативного вмешательства

Фактор	ОШ (ДИ 95%)	p
Метод релаксации внутреннего сфинктера:		
БТА	1	
БПС	1,75 (0,61 – 5,05)	0,3
Объем оперативного вмешательства		
стандартный	1	
расширенный	3 (1,06 – 8,52)	0,04
Возраст	1,03 (0,98 – 1,07)	0,22
ИМТ	1,02 (0,93 – 1,13)	0,64
Пол		
мужской	1	
женский	0,9 (0,32 – 2,55)	0,85
Роды (N)		
0	1	
1	0,85 (0,14 – 4,9)	0,86
2	0,67 (0,12 – 3,92)	0,66
3 и более	3,25 (0,27 - 39)	0,35
Осложненные роды		
нет	1	
да	0,49 (0,06 – 4,18)	0,52

Интенсивность болевого синдрома после операции в соответствии с визуально - аналоговой шкалой (ВАШ) в сравниваемых группах значимо не различалась ($p=0,14$).

В послеоперационном периоде прием обезболивающих препаратов потребовался всем пациентам, по удельному весу которых сравниваемые группы были сопоставимы ($p=0,15$).

В основной группе (БТА) пациентов медиана длительности приема обезболивающего средства составила 9 (4; 15) дней, в контрольной группе (БПС) - 6 (4; 12) дней ($p=0,2$).

Длительность пребывания пациентов в стационаре (койко-день) составила 5 (4; 6) дней в основной группе (БТА) и 4 (4; 6) - в контрольной (БПС) ($p=0,33$).

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ

Отдаленные результаты лечения были изучены путем телефонного опроса у 126/176 (72%) пациентов, включенных в исследование: 67/88 (76%) больных основной группы (БТА) и 59/88 (67%) - контрольной группы (БПС). Медиана наблюдения за пациентами составила 12,3 (12,2; 15,7) месяца (Рисунок 6). Из 126 опрошенных больных сравниваемых групп, явились на контрольный осмотр 41/67 (61%) пациент группы БТА и 41/59 (69%) -

группы БПС ($p=0,67$). Им выполняли функциональное исследование замыкательного аппарата прямой кишки (профилометрия), а затем проводили клинический осмотр (пальцевое исследование прямой кишки и аноскопия). Медиана наблюдения за пациентами основной группы (БТА) составила 12,3 (11,1; 16,4) месяца, контрольной (БПС) - 12,3 (12,2; 13,2) месяца.

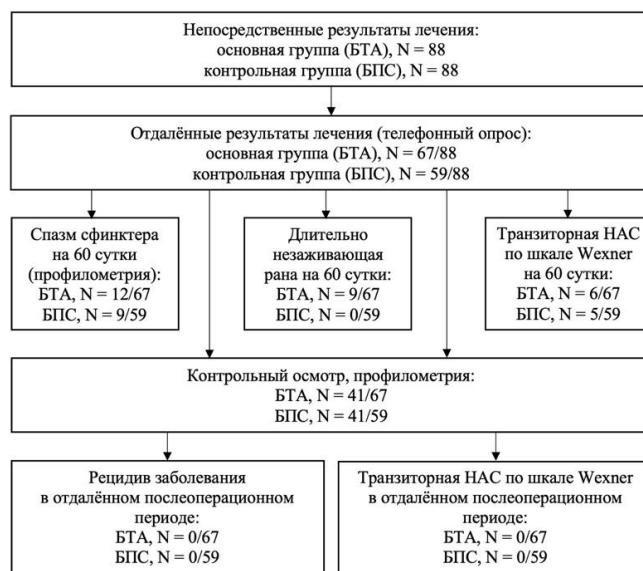


Рисунок 6 - Отдаленные (12,3 (12,2; 15,7) месяца) результаты лечения пациентов в сравниваемых группах

Функциональная оценка результатов лечения

По данным функционального исследования замыкательного аппарата прямой кишки (аноректальная профилометрия) в отдаленном послеоперационном периоде среднее давление в анальном канале в покое оказалось значимо ниже в группе БПС, а в группе БТА изучаемый показатель повышался в сравнении с 60 послеоперационным днем. Отмечено уменьшение количества пациентов с повышенным тонусом внутреннего анального сфинктера в основной группе с 25% до 22% и отсутствие изменений в частоте встречаемости повышенного тонуса в контрольной группе. У пациентов группы БТА было выявлено статистически значимое повышение уровня максимального и среднего давления в анальном канале при волевом сокращении в отдаленном послеоперационном периоде. У больных основной группы (БТА) со сниженным средним давлением в анальном канале при волевом сокращении на 60 сутки, в отдаленном периоде наблюдения у 1/8 больного СД АКв осталось ниже нормы (56 мм рт.ст.), у 7/8 - вернулось к референсным значениям (72 (70 - 76) мм рт.ст.). У 6/41 (15%) пациентов контрольной группы (БПС) со сниженным средним давлением в анальном канале при волевом сокращении на 60 сутки, в отдаленном периоде наблюдения у 5/6 больных СД АКв осталось ниже нормы (55 (45 - 65) мм рт.ст.), у 1/6 - вернулось к референсным значениям (73 мм рт.ст.).

Показатели профилометрии, располагающиеся вне референсных значений и характеризующие как функцию наружного сфинктера (МД АКв и СД АКв), так и функцию внутреннего сфинктера (МД АКп и СД АКп) не сопровождалась клиническими проявлениями недостаточности анального сфинктера и развитием рецидива заболевания у пациентов сравниваемых групп. Инъекция ботулинического токсина типа А приводила к изменению уровня показателей, характеризующих функцию внутреннего анального сфинктера (МД АКп и СД АКп) в отдаленном послеоперационном периоде в меньшей степени, чем выполнение боковой подкожной сфинктеротомии, что объяснимо временным и обратимым эффектом нейротоксина в сравнении с перманентным механическим нарушением целостности сфинктера после БПС.

Клиническая оценка результатов лечения

Среди 126/176 (72%) пациентов, включенных в исследование, ни один не предъявлял жалоб на наличие симптомов, связанных с областью оперативного вмешательства и рецидивом заболевания. У явившихся на контрольный осмотр 82 пациентов основной и контрольной групп не было диагностировано явлений недостаточности анального сфинктера, что говорит о транзиторном ее характере, и признаков рецидива хронической анальной трещины, в том числе, у части больных с явлениями анальной инконтиненции на 60 день наблюдения и пациентов с сохраняющимся и вновь появившимся в отдаленном периоде наблюдения спазмом внутреннего анального сфинктера. Таким образом, удалось добиться положительного результата лечения у всех больных основной (БТА) и контрольной (БПС) групп при отсутствии развития недостаточности анального сфинктера и рецидива заболевания в срок наблюдения 12,3 (12,2; 15,7) месяца.

ВЫВОДЫ

1. Послеоперационная рана эпителизовалась у 87/88 (99%) пациентов через 2 месяца после иссечения трещины с боковой подкожной сфинктеротомией и у 76/88 (86%) - после иссечения трещины и инъекции ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер в дозировке 40 ЕД ($p=0,0006$). Назначение больным с незажившей раной на 60 день наблюдения местной терапии лекарственным средством, стимулирующим репаративные процессы, позволило добиться эпителизации раны в 87/88 (99%) случаев в группе БТА и в 88/88 (100%) - в группе БПС через 2,5 месяца после оперативного лечения ($p=1$). Независимыми факторами риска задержки эпителизации послеоперационной раны оказались применение БТА в качестве метода ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера ($p=0,01$) и расширение объема операции ($p=0,03$).

2. По частоте развития послеоперационных осложнений основная (БТА) и контрольная (БПС) группы сопоставимы - 40/88 (45%) и 46/88 (52%), соответственно ($p=0,45$). Сравнимые группы пациентов не различались по частоте развития в раннем послеоперационном периоде таких осложнений, как задержка мочеиспускания, тромбоз наружных геморроидальных узлов и кровотечение ($p=1$; $p=0,7$ и $p=0,24$, соответственно). Несмотря на более высокую частоту возникновения гематом перианальной области в группе БПС (22/88 (25%) против 1/88 (1%) пациентов группы БТА), их наличие клинически было не значимым и не влияло на тактику послеоперационного ведения пациентов ($p=0,0001$).

3. Интенсивность болевого синдрома после хирургического лечения в течение дня и после дефекации в соответствии с визуальной - аналоговой шкалой (ВАШ) в основной (БТА) и контрольной (БПС) группах не различалась ($p=0,14$ и $p=0,22$, соответственно). В послеоперационном периоде прием обезболивающих препаратов потребовался всем больным, по удельному весу которых сравниваемые группы были сопоставимы ($p=0,15$). У пациентов группы БТА медиана длительности приема обезболивающего средства составила 9 (4; 15) дней, у больных группы БПС - 6 (4; 12) дней ($p=0,2$).

Длительность пребывания пациентов в стационаре (койко-день) составила 5 (4; 6) дней в основной группе и 4 (4; 6) - в контрольной группе ($p=0,33$).

4. На 60 сутки послеоперационного периода жалобы на недержание кишечного содержимого отмечали 6/88 (7%) пациентов группы БТА и 10/88 (11%) - группы БПС ($p=0,29$). При этом, средняя оценка по шкале Wexner составила 1 (1; 1) и 2 (1; 3) балла, соответственно ($p=0,1$). В контрольной группе (БПС) максимальная оценка по шкале Wexner на 60 сутки наблюдения была 4 балла, а минимальная - 1 балл, что соответствовало недержанию газов. Согласно самостоятельной, субъективной оценке больными длительности транзиторной НАС по шкале Wexner в группе БТА медиана показателя составила 20 (9; 26) дней, в группе БПС - 16 (5,5; 28) дней ($p=0,56$). Независимым фактором риска развития транзиторной НАС на 60 день послеоперационного периода оказался расширенный объем хирургического вмешательства ($p=0,04$).

5. Основная (БТА) и контрольная (БПС) группы были сопоставимы по уровню максимального и среднего давления в анальном канале в покое в соответствии с референсными значениями на 60 день наблюдения ($p=0,32$ и $p=0,45$, соответственно). Через 2 месяца после операции повышенный тонус внутреннего анального сфинктера сохранялся у 18/88 (20%) пациентов группы БТА и 13/88 (15%) больных группы БПС ($p=0,32$).

Согласно показателям максимального и среднего давления при волевом сокращении, сравниваемые методы лечения хронической анальной трещины приводили к снижению

тонуса наружного анального сфинктера, при этом нейротоксин оказывал более существенное влияние на его функцию на 60 сутки после оперативного вмешательства ($p=0,002$ и $p=0,0004$, соответственно).

6. Ни у одного из 126/176 (72%) больных сравниваемых групп, включенных в исследование, не было диагностировано явлений недостаточности анального сфинктера и признаков рецидива хронической анальной трещины в отдаленном послеоперационном периоде, в том числе, у части пациентов с явлениями транзиторной анальной инконтиненции на 60 день наблюдения и больных с сохраняющимся и вновь появившимся в отдаленном периоде наблюдения спазмом внутреннего анального сфинктера.

Показатели профилометрии, располагающиеся вне референсных значений и характеризующие, как функцию наружного сфинктера (МД АКв и СД АКв), так и функцию внутреннего сфинктера (МД АКп и СД АКп) не сопровождалась клиническими проявлениями недостаточности анального сфинктера и развитием рецидива заболевания в срок наблюдения за пациентами 12,3 (12,2; 15,7) месяца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ликвидации спазма внутреннего анального сфинктера у пациентов с хронической анальной трещиной необходимо вводить ботулинический токсин типа А во внутренний анальный сфинктер по 10 ЕД препарата в четыре точки на 1,5,7 и 11 часах по условному циферблату (суммарная дозировка 40 ЕД). Перед инъекцией препарата необходимо выполнять иссечение трещины в пределах здоровых тканей.

2. При наличии у пациента незаживающей раны через 60 дней после оперативного лечения по поводу хронической анальной трещины, рекомендовано применение местных лекарственных средств, стимулирующих репаративные процессы, в течение 14 дней.

3. При наличии у пациента незаживающей раны на 74 день после операции и отсутствии положительного эффекта от проводимой терапии вышеуказанными лекарственными средствами, необходимо взятие биологического материала из раны для исключения наличия возбудителей половых инфекций методом полимеразной цепной реакции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БПС - боковая подкожная сфинктеротомия

БТА - ботулинический токсин типа А

ВАШ - визуально - аналоговая шкала боли

ДИ - доверительный интервал

ЕД - единица действия

ИМТ - индекс массы тела

МД АКп - максимальное давление в анальном канале в покое

МД АКв - максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении

НАС - недостаточность анального сфинктера

ОШ - отношение шансов

СД АКп - среднее давление в анальном канале в покое

СД АКв - среднее давление в анальном канале при волевом сокращении

ХАТ - хроническая анальная трещина

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Хрюкин, Р. Ю. Ботулинический токсин типа А и боковая подкожная сфинктеротомия в лечении хронической анальной трещины со спазмом сфинктера. Что выбрать? (систематический обзор литературы и метаанализ) / Р. Ю. Хрюкин, И. В. Костарев, К. И. Арсланбекова, М. А. Нагудов, Е. Е. Жарков // Колопроктология. – 2020. – Т. 19. – № 2 (72). – С. 113–128.
2. Хрюкин, Р. Ю. Лечение хронической анальной трещины с использованием ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД в сравнении с боковой подкожной сфинктеротомией (NCT03855046) / Р. Ю. Хрюкин, Е. Е. Жарков, Н. А. Голоктионов, С. В. Нехрикова, В. Ю. Медведев, С. В. Сложеникин, Е. А. Загрядский, А. А. Пономаренко // Колопроктология. – 2022. – Т. 21. – № 1 (79). – С. 60–70.
3. Goloktionov, N. A. Comparison of different doses botulinum toxin type A efficacy in chronic anal fissure treatment / N. A. Goloktionov, V. N. Kashnikov, O. V. Tkalich, A. A. Ponomarenko, R. Yu. Khryukin, I. V. Kostarev, P. Krstic, S. V. Slozhenikin, E. A. Zagryadskiy, V. Yu. Medvedev, O. Yu. Fomenko, S. V. Nekhrikova, K. I. Arslanbekova, V. K. Misikov, M. A. Akulov, A. S. Orlova, E. E. Zharkov // Ser. J. Exp. Clin. Res. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 13–28.