

На правах рукописи

ТКАЛИЧ ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ
ТРЕЩИНЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА
ТИПА А**

3.1.9 - Хирургия

3.3.3 – Патологическая физиология

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:

Кашников Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному развитию ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Фоменко Оксана Юрьевна, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

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.

Порядин Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, член. -корр. РАН, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

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,
21.1.030.01
кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Хроническая анальная трещина — это линейный язвенный дефект анодермы. Интенсивный болевой синдромом и спазм внутреннего сфинктера препятствуют эпителизации дефекта анодермы, поэтому релаксация сфинктера является обязательным, патогенетически обоснованным этапом любого метода, направленного на лечение анальной трещины. Наиболее часто от данного заболевания страдают молодые люди в возрасте от 30 до 50 лет, вне зависимости от пола. Также отмечается тенденция к росту количества пациентов, госпитализированных с диагнозом хроническая анальная трещина, на 35,6% за последние 5 лет [Нехрикова С.В., Титов А.Ю. с соавт. 2019].

«Золотым» стандартом ликвидации спазма внутреннего сфинктера в мировой практике является боковая сфинктеротомия. Существенным недостатком данной методики является развитие у ряда пациентов анальной инконтиненции, частота которой, по данным существующих оригинальных исследований, составляет от 8% до 30% [Chen H.L. et al, 2014; Magdy A. et al, 2012; Valizadeh, N. et al, 2012; Nasr M. et al, 2010]. Степень выраженности недостаточности по шкале Wexner у данной категории пациентов колеблется от 1 до 14 баллов и сохраняется в течение 6 лет [Nasr M. et al, 2010, Valizadeh, N. et al, 2012]. Вот почему лечение анальной трещины остается одним из нерешенных вопросов современной медицины и заставляет искать новые менее травматичные методы лечения.

В 1992 г. Sohn N. предложил вместо сфинктеротомии использовать метод пневмодивульсии [Sohn N. et al, 1992]. В сравнительном исследовании 2-х методов частота недостаточности после сфинктеротомии составила через 6 недель – 16%, а после пневмодивульсии - 12,5 %, через год – 14% и 0%, ($P < 0.0001$), соответственно. Степень выраженности анальной инконтиненции через 6 недель по шкале Wexner в группе с пневмодивульсией не превышала 3-х баллов, в группе сфинктеротомии достигала 6 баллов, через год – 0 баллов и 13 баллов, соответственно [Renzi A., Izzo D. et al, 2008]. В 2010 году Багдасарян Л.С. предложил модифицированную методику, суть которой заключается в дозированной пневмодивульсии, учитывающей исходный диаметр анального канала. В данном клиническом проспективном исследовании, через 1 год после пневмодивульсии ни в одном случае не было выявлено недостаточности анального сфинктера в отличии от сфинктеротомии, после которой нарушение функции держания отмечено у 12% пациентов. Однако, в приведенном исследовании не указана степень выраженности недостаточности анального сфинктера в раннем послеоперационном периоде [Багдасарян Л.С., 2010].

Избежать необратимого повреждения запирающего аппарата прямой кишки позволяет применение медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера. С этой целью чаще всего применяются органические нитраты или блокаторы кальциевых каналов.

Данные методики равно эффективны и не сопровождаются развитием недостаточности анального сфинктера [Stewart D. B. Sr. et al, 2017]. Существенным их недостатком является низкая эффективность в сравнении с плацебо (эффективность нитроглицериновой мази – 48,9%, плацебо – 35,5%) [Nelson R. L. et al, 2012], а также выраженные побочные эффекты и необходимость частого применения [Ruiz-Tovar J., Llaveró C., 2017; Berry S. M. et al, 2013].

Впервые инъекция ботулинического токсина типа А для лечения пациентов с хронической анальной трещиной была использована в 1993 г. [Jost W. H., Schimrigk K., 1993.]. Согласно, последним литературным данным, эффективность нейротоксина составляет от 33 до 96 % [Bobkiewicz A., Francuzik W., 2016].

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на множество исследований зарубежных и отечественных авторов, проблема лечения пациентов с хронической анальной трещиной окончательно не решена. Наиболее эффективным методом лечения считается сфинктеротомия, однако у части пациентов она приводит к развитию анальной инконтиненции. Подходя к вопросу с этой точки зрения, избежать необратимых последствий запирающего аппарата прямой кишки позволяет использование медикаментозных препаратов для ликвидации спазма внутреннего сфинктера (органические нитраты, блокаторы кальциевых каналов). Однако, по литературным данным, методики не сопоставимы по эффективности со сфинктеротомией. В настоящее время, одним из наиболее перспективных методов лечения является использование ботулинического токсина типа А для релаксации внутреннего сфинктера. Но, тем не менее, до сих пор не существует разработанной единой методики введения препарата, а также количества точек введения и единиц нейротоксина.

Цель исследования:

Улучшение результатов лечения больных хронической анальной трещиной.

Задачи исследования:

1. Сравнить эффективность лечения пациентов после иссечения анальной трещины с применением ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 10 ЕД и пневмодивульсии анального сфинктера с иссечением анальной трещины.
2. Оценить болевой синдром у пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера после иссечения трещины с применением ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 10 ЕД и пневмодивульсии анального сфинктера с иссечением трещины.
3. Оценить влияние ботулинического токсина типа А и метода пневмодивульсии на выраженность клинических проявлений недостаточности анального сфинктера.

4. Провести сравнительную оценку функциональных результатов лечения пациентов методом профилометрии и их динамику после ликвидации спазма внутреннего сфинктера методом профилометрии с помощью ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 10 ЕД и пневмодивульсии анального сфинктера.
5. Сравнить отдаленные результаты лечения пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера после применения ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 10 ЕД и после пневмодивульсии анального сфинктера.
6. Оценить влияние увеличения дозировки ботулинического токсина типа А (суммарно 40 ЕД) на непосредственные результаты лечения у пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера.

Научная новизна

Впервые проведено проспективное одноцентровое контролируемое рандомизированное исследование, в котором сравнивались две группы пациентов с иссечением трещины и применением методики пневмодивульсии анального сфинктера и инъекцией ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД во внутренний анальный сфинктер.

Установлено, что обе методики показали одинаковую частоту заживления послеоперационных ран (пневмодивульсия – 71%, ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД – 64%, $p=0,76$). Выявлено, что на заживление послеоперационной раны влияет только наличие возбудителей инфекций, передающихся половым путем в ране.

При оценке функции запирающего аппарата прямой кишки методом профилометрии, установлено, что обе методики одинаково эффективно снижают максимальное и среднее давление в анальном канале в покое, что говорит об адекватной релаксации спазма внутреннего сфинктера.

Анальная инконтиненция на 30, на 60 сутки и через год после оперативного лечения была статически значимо выше после применения пневмодивульсии, чем после инъекции ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД ($p=0,0002$, $p=0,02$, $p=0,0009$, соответственно). Так же установлено, что на 30 и на 60 дни развитие недостаточность анального сфинктера связано с применением пневмодивульсии анального сфинктера. В отдаленном периоде повышенная вероятность развития данного осложнения связана не только с выбранной методикой лечения, но и с многократными родами в анамнезе.

Практическая значимость работы

Применение ботулинического токсина типа А наиболее предпочтительно использовать в лечении пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом

сфинктера. Это связано с отсутствием необратимых изменений запирающего аппарата прямой кишки.

У пациентов с неотягощенным анамнезом, в качестве терапии первой линии для ликвидации спазма внутреннего сфинктера рекомендуется использовать ботулинический токсин типа А в суммарной дозировке 40 ЕД. С увеличением дозировки нейротоксина повышается частота заживления послеоперационных ран.

При наличии в анамнезе пациентов осложненных и/или многократных родов, для релаксации спазма внутреннего сфинктера целесообразно использовать введение ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД. Это обусловлено тем, что при факторном анализе выявлено, что увеличение дозировки ботулотоксина до 40 ЕД повышает вероятность развития недостаточности анального сфинктера у данной группы пациентов.

В случае незаживления раны, обусловленной сохраняющимся спазмом внутреннего сфинктера, необходимо повторное введение препарата в суммарной дозировке 40 ЕД в условиях дневного стационара.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение как ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 10 ЕД, так и пневмодивульсии при лечении хронической анальной трещины с одинаковой частотой приводят к ее заживлению.
2. Использование ботулинического токсина типа А для релаксации анального сфинктера у больных хронической анальной трещиной позволяет статистически значимо снизить частоту и выраженность симптомов транзиторного анального недержания. На 30 сутки после операции жалобы на недержание отмечали 75% пациентов контрольной группы №1 и 21% основной группы ($p=0,0002$). Через 60 суток явления анальной инконтиненции отмечены у 41% пациентов контрольной группы №1 и 11% - основной группы ($p=0,02$). При этом у пациентов основной группы с явлениями анальной инконтиненции оценка по шкале Wexner через 30 дней составила 3 (2;4) балла и была статистически значимо ниже чем в контрольной группе №1 - 3 (3;6), $p=0,0001$, через 60 дней уровень баллов по шкале Wexner не различался между группами - 3 (2; 4) и 2 (2;5) балла, $p=0,1$, соответственно.
3. В отдаленном периоде, у пациентов, которым была выполнена пневмодивульсия анального сфинктера с иссечением анальной трещины, клинические проявления анальной

инконтиненции сохранились в 33,3% наблюдений, в отличие от пациентов, которым выполнялось иссечение трещины с введением ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД – 0%, $p = 0,0009$. Рецидивы заболевания выявлены только у пациентов основной группы – 21,4%, $p = 0,02$.

4. Применение ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 40 ЕД эффективнее в лечении хронической анальной трещины со спазмом сфинктера, чем использование нейротоксина в дозировке 10 ЕД, и не сопровождается увеличением частоты и выраженности симптомов транзиторной анальной инконтиненции. В группе больных, получавших 10 ЕД БТА, симптомы транзиторной анальной инконтиненции через 30 дней после операции отмечали 21% пациентов, в группе больных, получавших БТА в дозе 40 ЕД – 36%, $p = 0,18$; через 60 дней – 11% и 14%, $p = 0,5$, соответственно. Крайне важно отметить, что на 60 сутки после операции у пациентов, которым вводилось 10 ЕД ботулинического токсина типа А рана не зажила в 10% наблюдений, в то время как у больных с дозировкой 40Е во всех наблюдениях произошло заживление раны.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде двухэтапного проспективного сравнительного 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, обоснован подбор единиц наблюдения, критериев включения в исследование. 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, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация диссертационной работы

Основные материалы диссертации были представлены и обсуждены на:

- На научно-практических конференциях ФГБУ «ГНЦК имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в 2016 – 2019 гг.;
- Осенняя колопроктологическая школа: в фокусе – анальная трещина, 16 сентября 2021 год, г. Москва;
- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Российский колопроктологический форум», 7 – 9 октября 2021 год, г. Москва.

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции с участием сотрудников отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза и сотрудников отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России 19 октября 2021 года, протокол №3. Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России 10.02.2017 г.

Личный вклад автора

Автором был проведен обзор литературы по тематике исследования, на основании которого была определена актуальность проблемы и разработан дизайн исследования, произведен систематический обзор. При участии и лично автором была проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе, а также работа по сбору и статистическому анализу клинического материала. Диссертантом самостоятельно проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена диссертационная работа.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

В диссертационной работе изучен метод лечения пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера (иссечение трещины с применением ботулинического токсина типа А) 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 диссертационной работе изучено влияние спазма внутреннего сфинктера на эффективность лечения пациентов с хронической анальной трещиной, а так же на развитие осложнений и рецидивов заболевания, что соответствует п. 4 (изучение состояния болезни, его взаимоотношения с состоянием здоровья, исследование патогенетических и

саногенетических механизмов, функционирующих на всех протяжении этого процесса – от состояния предболезни до выздоровления), п. 5 (изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин развития неполного выздоровления и формирования на этой основе последующего состояния предболезни) Паспорта специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, городской клинической больницы № 24 департамента здравоохранения города Москвы.

Публикации

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

Структура и объем диссертации.

Диссертация написана на 118 страницах печатного текста в редакторе Microsoft Word 2003 for Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 104 источника, из них 9 – отечественных и 95 – зарубежных. Диссертация включает 29 таблиц, а также иллюстрирована 42 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа основана на результатах, полученных при проведении двухэтапного исследования, включающего 80 пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера: 1 этап - проспективное, одноцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование; 2 этап - исследование случай-контроль. В первый этап исследования в основную группу было включено 28 пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера, в контрольную группу №1 – 24 пациента. В основной группе методом лечения было иссечение трещины с введением бионического токсина типа А в дозировке 10 ЕД, в контрольной группе №1 – иссечение трещины с пневмодивульсией анального сфинктера. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, выраженности болевого синдрома, количеству дефектов анодермы, фиброзных полипов, сторожевых бугорков, наружных геморроидальных узлов, характеру дефекации и отсутствию анальной инконтиненции (Таблица 1).

По результатам первого этапа исследования частота рецидивов анальной трещины выше в основной группе (с применением ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД) и статистически значимо связана с сохраняющимся спазмом внутреннего сфинктера после оперативного лечения. В связи с этим было решено провести второй этап: исследование случай-контроль, сравнив две группы лечения с введением ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 10 ЕД (основная группа, n=28) и 40 ЕД (контрольная группа №2, n=28). Группы так же были сопоставимы по клинико-морфологическим критериям, аналогично первому этапу исследования (Таблица 1).

Таблица 1 - Клиническая и функциональная характеристика пациентов с хронической анальной трещиной, включенных в первое и второе исследования

Метод ликвидации спазма		р	Показатель	Метод ликвидации спазма		р
Основная группа (Ботулотоксин в дозировке 10 ЕД), n=28	Контрольная группа №1 (Пневмодивульсия), n=24			Основная группа (Ботулотоксин в дозировке 10 ЕД), n=28	Контрольная группа №2 (Ботулотоксин в дозировке 40 ЕД), n=28	
36 (32; 43,5)	42,5 (26; 53,5)	0,27	Медиана возраста	36 (32; 43,5)	34 (31; 43)	0,1
10 (35,71%)	10 (41,67%)	0,77	Пол:			0,5
18 (64,29%)	14 (58,33%)		Мужской	10 (35,71%)	11 (39,29%)	
			Женский	18 (64,29%)	17 (60,71%)	
21 (7; 36)	21 (9,5; 66)	0,42	Длительность заболевания	21 (7; 36)	12 (6; 28)	0,5
23 (82%)	17 (71%)	0,42	Количество трещин			0,5
5 (18%)	6 (25%)		Одна	23 (82%)	24 (85,7%)	
0 (0%)	1 (4%)		Две	5 (18%)	4 (14,3%)	
			Три	0 (0%)	0 (0%)	
4,5 (1; 6)	5 (2; 7)	0,45	Медиана боли после стула (квартили)	4,5 (1; 6)	5,5 (4; 7)	0,0702
1 (0; 3)	2 (0; 4)	0,46	Медиана боли в течение дня (квартили)	1 (0; 3)	3 (2; 6)	0,063
10 (35,71%)	4 (16,67%)	0,26	Фиброзный полип			0,5
			Один	10 (35,71%)	8 (28,57%)	
1 (3,57)	2 (8,33%)		Два	1 (3,57)	0(0%)	

Продолжение таблицы 1

10 (35,71%) 2 (7,14%)	4 (16,67%) 0 (0%)	0,09	Сторожевой бугорок Один	10 (35,71%) 2 (7,14%)	9 (32,14%) 0 (0%)	0,3
			Два			
5 (17,86%) 2 (7,14%) 4 (14,29%)	6 (22,22%) 6 (22,22%) 2 (7,41%)	0,35	Наружные геморроидальные узлы Один	5 (17,86%) 2 (7,14%) 4 (14,29%)	3 (10,71%) 1 (3,57%) 1 (3,57%)	0,58
			Два			
			Три			
20 (71,43%) 8 (28,57%)	12 (50%) 12 (50%)	0,15	Дефекация Нормальный стул	20 (71,43%) 8 (28,57%)	23 (82,14%) 5 (17,86%)	0,12
			Запоры			
0	0	-	Уровень баллов по шкале анальной инконтиненции и Wexner			
7 (38,9%) 9(50%) 1(5,6%) 0 1(5,6%)	6 (42,9%) 4(28,6%) 3(21,4%) 1(7,1%) 0	0,33	Количество родов:			
			0	7 (38,9%)	5 (29,4%)	
			1	9(50%)	5 (29,4%)	
			2	1(5,6%)	6 (35,3%)	0,67
			3	0	1 (5,9%)	
			4	1(5,6%)	0	
7(38,9%)	2(14,3%)	0,12	Осложнённые роды в анамнезе	7(38,9%)	3 (17%)	0,47

Оперативное вмешательство в основной и контрольной группе №2 проводилось под спинальной анестезией, в положении лежа на спине с приведенными к животу ногами. После ревизии анального канала, дистальный край хронической анальной трещины захватывался зажимом Алиса и иссекался при помощи электрокоагулятора с выведением раны на перианальную кожу. Введение ботулинического токсина типа А проводится под контролем пальца. В анальный канал вводится ректальное зеркало, разводятся его бранши,

после чего возможна четкая пальпация внутреннего анального сфинктера (Рисунок 1А). Инъекция ботулинического токсина типа А производится на 3 и 9 часах по 5 ЕД препарата (суммарно 10 - ЕД) с помощью инсулинового шприца на 100 делений (Рисунок 1Б). Препарат вводится на всем протяжении внутреннего анального сфинктера при вводе иглы на ее полную длину.

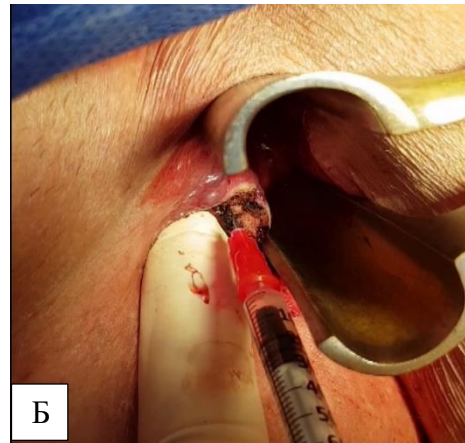
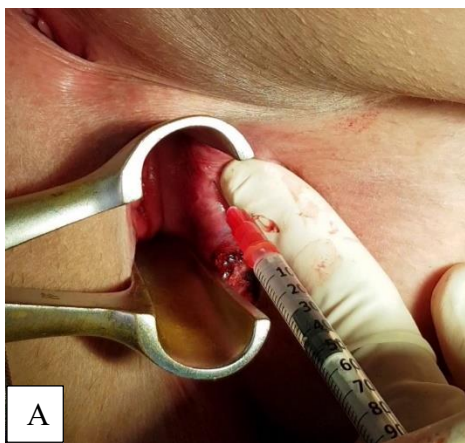


Рисунок 1 – Фотографии этапов оперативного вмешательства (введение ботулинического токсина типа А):

А - Контурирование внутреннего сфинктера, введение ботулинического токсина типа А на 3 часах.
Б - Введение ботулинического токсина типа А через рану на 9 часах.

Разведение ботулинического токсина типа А для введения суммарной дозировки 10 ЕД.

Для разведения ботулинического токсина типа А используется физиологический раствор 0,9 %. Для более точной дозировки, для разведения препарата, и для инъекции во внутренний анальный сфинктер следует пользоваться инсулиновым шприцом, градуированным на 100 делений, что эквивалентно 1,0 мл. Во флакон с 50 ЕД ботулинического токсина вводится 2,0 мл 0,9% физиологического раствора. Таким образом, мы получаем на 20 делений инсулинового шприца 5 ЕД ботулинического токсина типа А.

Разведение ботулинического токсина типа А для введения суммарной дозировки 40 ЕД.

Для разведения препарата во флакон с 50 ЕД ботулинического токсина вводится 1,0 мл 0,9% физиологического раствора. Таким образом, мы получаем на 20 делений инсулинового шприца 10 ЕД ботулинического токсина типа А. Введение нейротоксина во внутренний анальный сфинктер проводилось по стандартной методике по 10 ЕД препарата в 4 точки на 1, 5, 7 и 11 (суммарно 40 ЕД).

Пациентам контрольной группы №1 оперативное вмешательство проводилось также под спинальной анестезией и в положении для литотомии. Выполнялась ревизия перианальной области и анального канала. Далее, в анальный канал, для измерения диаметра анального канала, вращательными движениями вводился специальный

градуированный конус с усилием не более 2-х кг до его максимального соприкосновения со стенками анального канала (Рисунок 2А). Каждое деление на конусе соответствует определённому диаметру анального канала - 41, 45, 48 и 51 мм, соответственно (Рисунок 2Б). После этого измерительный прибор извлекался из заднего прохода и на его место устанавливался пневмобаллон необходимого диаметра, с надетым на него латексным чехлом, предварительно смазанный гелем «Катеджель» (Рисунок 2В). Путем постепенного нагнетания воздуха (в течение 1 минуты) до 0,7 атмосферы баллон полностью расширился до своего предельного диаметра, и в течение 7 минут производилась пневмодивульсия анального сфинктера (Рисунок 2Г).

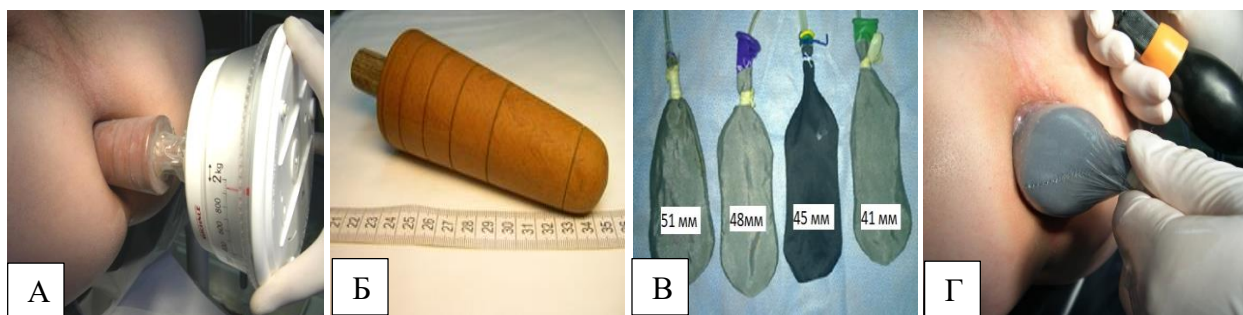


Рисунок 2 - Фотографии пневмодивульсии анального сфинктера: А - Градуированный конус с усилием не более 2-х кг. Б - Конус для измерения диаметра анального канала. В - Пневмобаллоны различного диаметра. Г - Пневмодивульсия анального сфинктера.

Затем баллон сдувался и извлекался из анального канала, операционное поле обрабатывалось. Далее, под контролем ректального зеркала при помощи электрокоагуляции производилось экономное иссечение анальной трещины без рассечения внутреннего сфинктера заднего прохода.

Результаты исследования и их обсуждение

Первый этап исследования. Интенсивность болевого синдрома оценивалась до операции и в послеоперационном периоде (60 суток) по ВАШ. Группы статистически значимо не различались по интенсивности болевого синдрома в течение дня и после дефекации ($p < 0,5$). Медиана длительности приема анальгетиков в основной группе (ботулинический токсин типа А) равнялась 7(4; 14) дням, а в контрольной группе №1 (пневмодивульсия) - 8(4; 16), $p = 0,87$.

Всем пациентам до операции, на 7 и 60 сутки послеоперационного периода была выполнена аноректальная манометрия (профилометрия). До операции у всех больных, включённых в исследование, был подтвержден спазм внутреннего сфинктера.

Анализируя данные, полученные на 7 сутки после операции, нами установлено, что в обеих группах отмечено статистически значимое снижение максимального давления в анальном канале в покое по сравнению с предоперационным периодом (в основной группе со 128,9 до 94,5 мм.рт.ст., $p = 0,0003$, в контрольной группе №1 – со 127,6 до 87,8 мм.рт.ст.,

$p=0,002$). Следует подчеркнуть, что сниженные показатели сохранялись на 60 сутки как в основной, так и в контрольной группе №1 (99,6 мм.рт.ст, $p=0,57$ и 89,2 мм.рт.ст., $p=0,67$, соответственно). При этом статистически значимых различий в показателях максимального давления в анальном канале в покое, как до, так и после операции, между группами выявлено не было, $p>0,05$.

На 7 сутки в обеих группах отмечено статистически значимое снижение среднего давления в анальном канале в покое по сравнению с предоперационным периодом (в основной группе с 63,7 до 43,5 мм.рт.ст., $p=0,00007$, в контрольной группе №1 – с 63,0 до 41,8 мм.рт.ст., $p=0,00001$). Через 60 дней среднее давление в анальном канале в покое было ниже по сравнению с исходным уровнем как в основной, так и в контрольной группе №1 (49,8 мм.рт.ст., $p=0,0003$ и 44,2 мм.рт.ст., $p=0,0005$, соответственно). При этом статистически значимых различий в показателях среднего давления в анальном канале в покое между группами выявлено не было, $p>0,05$.

При анализе максимального давления в анальном канале при волевом сокращении выявлено статистически значимое его снижение на 7 сутки после операции, как в основной, так и контрольной группе №1 (со 198,7 до 137,3 мм.рт.ст., $p=0,0002$ и, со 197,2 до 125,8 мм.рт.ст., $p=0,00007$, соответственно). На 60 сутки в обеих группах давление при волевом сокращении вернулось к нормальным показателям. Статистически значимых различий между группами в показателях максимального давления в анальном канале при волевом сокращении на 60 сутки выявлено не было, $p=0,15$.

В основной группе, после введения БГА, среднее давление в анальном канале при волевом сокращении на 7 и 60 день не отличалось от исходных показателей, $p=0,66$. В то же время в контрольной группе №1, после пневмодивульсии, на 7 день наблюдалось его статистически значимое снижение с 90,0 до 70,1 мм.рт.ст., $p=0,00001$. На 60 день в обеих группах статистически значимых различий с исходными показателями выявлено не было ($p = 0,08$ и $p = 0,02$) с учетом эффекта множественного сравнения.

Все включенные пациенты до и после операции заполняли шкалу Wexner. До операции ни у одного больного не было выявлено явлений анальной инконтиненции. Отметка по шкале Wexner составила 0 баллов. На 30 сутки послеоперационного периода жалобы на недержание отмечали 6 (21%) пациентов основной группы и 18 (75%) – контрольной группы №1, $p = 0,0002$ (Таблица 2). В среднем у этих пациентов оценка по шкале Wexner составила 3 (2;4) и 3 (3;6) балла, $p=0,0001$.

Через 60 дней после операции явления транзиторной анальной инконтиненции отмечены у 3 (11%) человек основной и у 10 (41%) контрольной группы №1, $p = 0,02$,

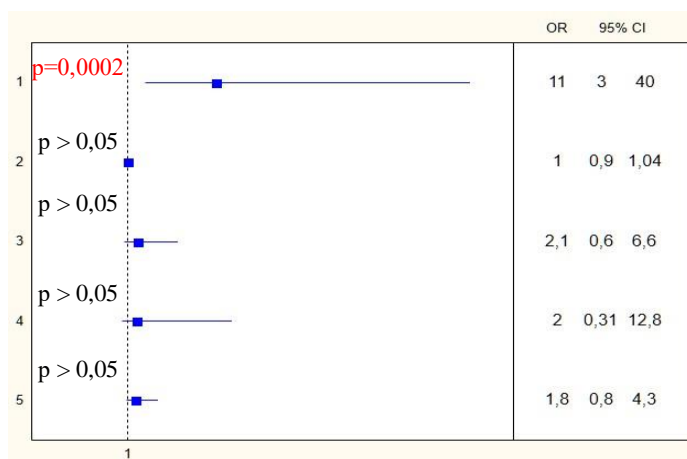
значения по шкале Wexner - 3 (2;4) балла и 2 (2;5) балла, $p=0,01$, соответственно (Таблица 2).

Таблица 2 - Число пациентов с явлениями транзиторной анальной инконтиненции до и после операции по шкале Wexner (норма = 0 баллов)

Сроки	Число больных с явлениями транзиторной недостаточности анального сфинктера		p
	Основная группа, n = 28	Контрольная группа №1, n = 24	
До операции	0	0	-
30 сутки	6 (21%)	18 (75%)	0,0002
60 сутки	3 (11%)	10 (41%)	0,02

Статистически значимой разницы в длительности транзиторной анальной инконтиненции между группами выявлено не было. В основной группе с применением ботулинического токсина медиана составила 37,5 (4; 53) дней, в контрольной группе №1 с применением пневмодивульсии - 32 (11; 50) дня; $p = 0,52$.

При проведении анализа факторов риска сохранения послеоперационной недостаточности анального сфинктера на 30 и 60 сутки между группами статистически значимых различий выявлено не было. Группы были сопоставимы по наличию таких факторов риска, как возраст пациентов (старше 60 лет), многократные роды (более 2) и осложненные роды, $p = 0,26$, $p = 0,21$ и $p = 0,12$, соответственно.



1 Метод лечения

(Пневмодивульсия/Ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД)

2 Возраст

3 Пол (Женский/Мужской)

4 Количество родов ($\geq 2/0-1$)

5 Осложненные роды (Да/Нет)

Рисунок 3 - Факторы, влияющие на сохранение транзиторной анальной инконтиненции (30 суток после операции).

Методом логистической регрессии выявлено, что на сохранение транзиторной анальной инконтиненции в течение 30 дней послеоперационного периода влияет методика ликвидации спазма внутреннего сфинктера, $p = 0,0002$ (Рисунок 3).

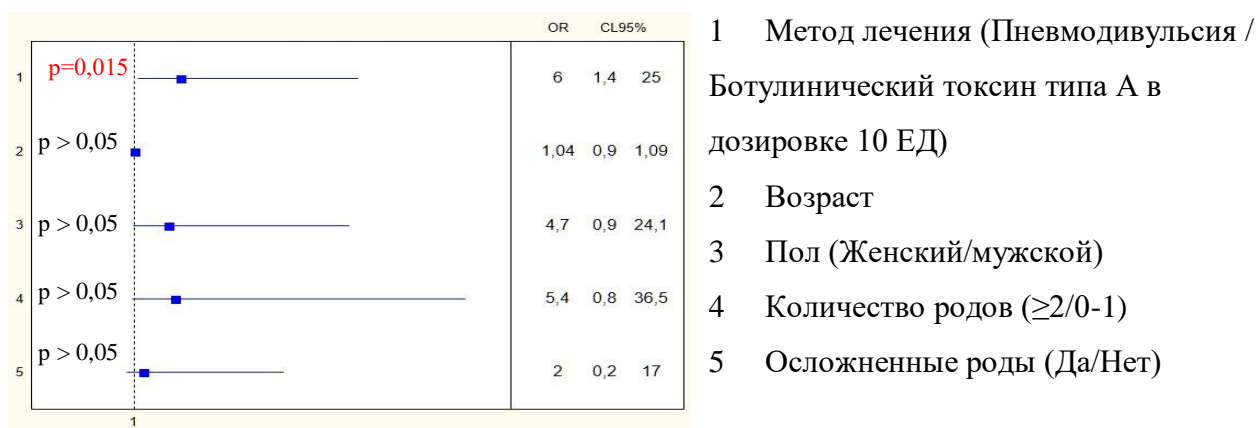


Рисунок 4 - Факторы, влияющие на сохранение транзиторной анальной инконтиненции (60 суток после операции).

В равной мере через 60 дней после операции риск сохранения транзиторной анальной инконтиненции статистически значимо зависит от способа релаксации внутреннего сфинктера, $p = 0,015$. Влияние других рассматриваемых факторов риска развития НАС не подтверждено статистически, $p < 0,05$ (Рисунок 4).

Лечение считалось эффективным в случае полной эпителизации послеоперационной раны на 60 сутки. К моменту завершения исследования на 60 сутки после хирургического вмешательства рана зажила у 18 (64%) больных основной и 17 (71%) больных контрольной группы №1, $p=0,76$. Таким образом, у 10 (36%) пациентов основной группы и у 7 (29%) контрольной группы №1 сохранился дефект анодермы. Среди этих пациентов спазм внутреннего сфинктера наблюдался у 5(50%) больных основной и у 1(14,2%) больного контрольной группы №1. У остальных 13(100%) больных с сохраняющимся спазмом внутреннего сфинктера, у 5 (38%) пациентов основной и 2 (15%) контрольной группы №1 дефект анодермы эпителизировался к 60 дню послеоперационного периода. Нами установлено, что основной причиной незаживления послеоперационной раны являлось наличие специфических инфекций (*Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Cytomegalovirus hominis*, *Staphylococcus aureus*), что увеличивало шанс незаживления более чем в 30 раз (Рисунок 5).

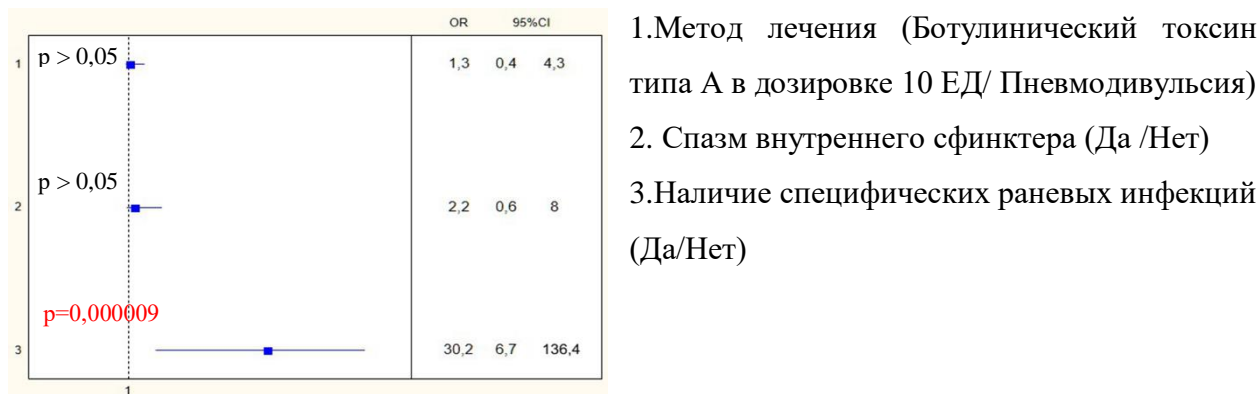


Рисунок 5- Факторы, влияющие на удлинение сроков заживления послеоперационных ран.

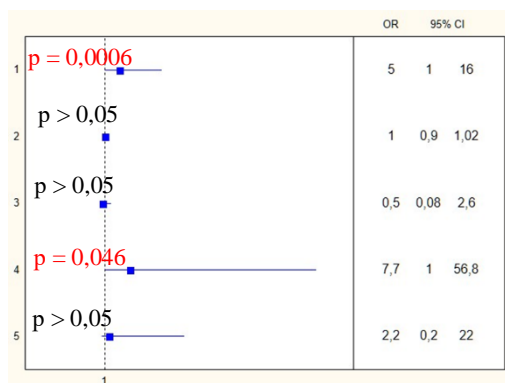
Применение антибактериальных препаратов, а также мазей, содержащих стимуляторы репаративных процессов, позволило в течение 2-х недель добиться заживления послеоперационных ран у 8(80%) пациентов основной и 7(100%) контрольной группы №1. Повторное хирургическое вмешательство потребовалось только в 2 наблюдениях. У одного пациента по данным УЗИ ректальным датчиком был диагностирован задний неполный внутренний трансфинктерный свищ прямой кишки по поводу чего он был прооперирован в плановом порядке, у второго больного сохранялся спазм внутреннего сфинктера – было произведено повторное введение БТА и через 2 месяца произошла эпителизация раны.

Отдаленные результаты были прослежены у 26 пациентов, у которых на 60 сутки после операции сохранялся спазм внутреннего сфинктера или имелись признаки транзиторной инконтиненции по шкале Wexner (больше 0). Средний срок наблюдения составил 15,7 (5,5; 21,7) месяцев. По данным телефонного опроса, из 13 пациентов с недостаточностью анального сфинктера, 8 (33,3%) человек контрольной группы №1 отмечали жалобы на недержание газов и/или жидкого стула. Медиана оценки по шкале Wexner равнялась 2 (2; 4,5) балла. Из 8 пациентов 4 было осмотрено в клинике. По результатам профилометрии у всех 4 (16,6%) пациентов наблюдалось снижение максимального давления в анальном канале в покое, у 3 (12,5%) – снижение среднего давления в покое. Максимальное и среднее давление в анальном канале при волевом сокращении у всех пациентов было в пределах референтных значений. По данным сфинктерометрии недостаточность анального сфинктера подтвердилась у 2 из 4 пациентов, у 1 пациента отмечалась склонность к снижению тонуса сфинктера и еще у 1 нарушений выявлено не было, показатели варьировались в пределах нормы. Существенное снижение числа случаев анального недержания в отдаленном послеоперационном периоде указывает на его транзиторный характер. Стойкая анальная инконтиненция наблюдалась у 8 пациентов контрольной группы №1. При этом риск ее развития зависел не только от характера оперативного вмешательства, но в большей степени от количества родов у пациенток -отношение шансов составило 5 и 7,7, соответственно (Рисунок 6).

Это указывает на ведущую роль в патогенезе стойкой инконтиненции существующих до операции скрытых нарушений функции запирающего аппарата прямой кишки.

Спазм внутреннего сфинктера на 60 сутки сохранялся в 13 случаях, из них рецидив заболевания был констатирован у 6 (21%) пациентов основной группы. В контрольной группе №1 рецидивов заболевания выявлено не было. На осмотр было вызвано 4 пациента основной группы, из которых 3 предъявляли жалобы на боли после дефекации в области

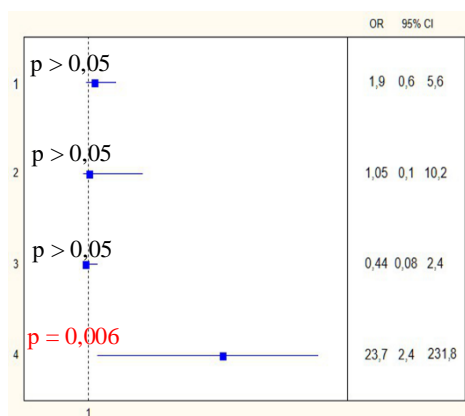
заднего прохода и 1 пациент на выделение крови. При объективном и инструментальном обследовании у 3 пациентов был выявлен рецидив хронической анальной трещины, и у 1 – задний неполный внутренний свищ прямой кишки.



- 1 - Метод лечения (Пневмодивульсия / Ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД)
 2 – Возраст
 3 – Пол (Женский / Мужской)
 4 – Количество родов (≥ 2 / 0 – 1)
 5 – Осложненные роды (Да/Нет)

Рисунок 6 - Факторы риска развития слабости анального жома в отдаленном послеоперационном периоде.

Так же в клинику самостоятельно обратились 2 пациента через 4 и 6 месяцев после операции с жалобами на боли в области заднего прохода после дефекации с выявленным спазмом внутреннего сфинктера по данным функционального исследования запирающего аппарата прямой кишки.



- 1 – Метод лечения (Ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД / Пневмодивульсия)
 2 – Наличие специфической раневой инфекции (Да/Нет)
 3 – Незаживающая рана на 60 день после операции (Да/Нет)
 4 – Спазм внутреннего сфинктера на 60 день после операции (Да/Нет)

Рисунок 7- Факторы риска развития рецидива хронической анальной трещины.

Если в раннем послеоперационном периоде риск не заживления раны не зависел от наличия спазма внутреннего сфинктера у пациентов, то риск рецидива заболевания возрастал более чем в 20 раз если у больного на 60 сутки послеоперационного периода был выявлен спазм внутреннего сфинктера.

Из 6 пациентов с рецидивами, повторная госпитализация потребовалась только одному больному вследствие наличия свища прямой кишки. Остальным 5 больным был повторно введен ботулинический токсин типа А в увеличенной дозировке (суммарно 40 ЕД). У всех удалось добиться стойкого излечения на фоне ликвидации спазма внутреннего сфинктера.

Во всех случаях развитие рецидивов заболевания связано с сохраняющимся спазмом внутреннего сфинктера, что указывает на необходимость увеличения дозировки и количества точек введения препарата и является предметом для дальнейшего изучения. На сегодняшний день комплексное лечение хронической анальной трещины с применением ботулинического токсина типа А в исследованной дозировке может быть рекомендовано в качестве терапии первой линии.

Второй этап исследования. Так же нами было проведено сравнительное исследование различных дозировок ботулинического токсина типа А. Основная группа состояла из 28 пациентов, которым после иссечения хронической анальной трещины вводилось 5 ЕД нейротоксина на 3 и 9 часах (суммарная дозировка 10 ЕД). В контрольную группу №2 были включены 28 больных, сопоставимых с основной группой по таким характеристикам, как пол ($p=0,5$), возраст ($p=0,1$), длительность заболевания ($p=0,5$), количество трещин ($p=0,5$), болевой синдром после стула ($p=0,0702$) и в течение дня ($p=0,063$), наличие фиброзных полипов анального канала ($p=0,5$) и сторожевых бугорков ($p=0,3$), наружных ($p=0,58$) и внутренних ($p=0,08$) геморроидальных узлов, характер дефекации ($p=0,12$). Этой группе пациентов после иссечения трещины вводилось по 10 ЕД ботулинического токсина типа А на 1, 5, 7 и 11 часах (суммарная дозировка 40 ЕД).

В результате сравнения данных двух групп по интенсивности послеоперационного болевого синдрома в течение дня и после дефекации статистической значимости получено не было, $p=0,41$ и $p=0,93$, соответственно.

Анализируя данные профилометрии на 60 сутки после хирургического лечения между группами, мы получили, что показатели максимального давления в анальном канале в покое, среднего давления в анальном канале в покое и среднего давления в анальном канале при волевом сокращении были статистически значимо ниже в контрольной группе №2, которой вводилось 40 ЕД БТА, $p=0,0053$, $p=0,002$ и $p=0,0029$, соответственно. При этом данные максимального давления в анальном канале при волевом сокращении были сопоставимы между группами, $p=0,45$. Таким образом, введение большей дозировки ботулинического токсина типа А в 4-х точках оказывает более существенное влияние на тонус внутреннего сфинктера. Однако, статистически значимое снижение среднего давления в анальном канале при волевом сокращении указывает на более выраженное воздействие на наружный анальный сфинктер. При этом хотелось бы отметить, что клинически данный фактор не играет роли. Число пациентов с показателями по шкале Wexner больше 0 на 30 сутки в основной группе составило 6 (21%), в контрольной группе №2 – 10 (36%), $p = 0,18$; на 60 сутки – 3(11%) и 4 (14%), соответственно, $p=0,5$ (Таблица 3).

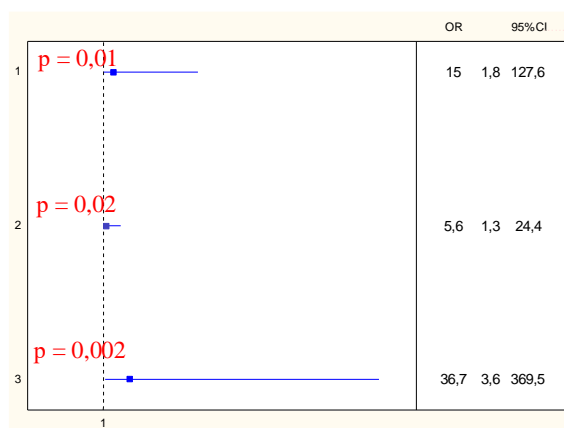
Таблица 3 - Число пациентов с явлениями транзиторной анальной инконтиненции до и после операции по шкале Wexner (норма = 0 баллов).

Сроки	Число больных с явлениями транзиторной недостаточности анального сфинктера		p
	Основная группа (n = 28)	Контрольная группа №2 (n = 28)	
До операции	0	0	-
30 сутки	6 (21%)	10 (36%)	0,18
60 сутки	3 (11%)	4 (14%)	0,5

Так же, группы статистически значимо не различались по выраженности клинических проявлений транзиторной анальной инконтиненции на 30 и 60 сутки, $p=0,93$ и $p=0,37$, соответственно. При оценке факторов риска на развитие транзиторной недостаточности анального сфинктера на 30 сутки после операции влияет только наличие осложненных родов в анамнезе, $p=0,035$, на 60 сутки факторов риска не обнаружено.

Выявлено, что в основной группе статистически значимо чаще отмечался тромбоз наружных геморроидальных узлов (у 6 [21%] vs 1 [4%], $p = 0,043$) и наличие незаживающих ран (10 [36%] vs 0 [0%]), $p = 0,0005$).

Анализируя причины длительного незаживления послеоперационных ран, мы выяснили, что при сохраняющемся спазме внутреннего сфинктера на 60 сутки риск возрастает в 5,6 раз ($p=0,02$), при дозировке ботулинического токсина типа А 10 ЕД – в 15 раз ($p=0,01$), при наличии специфических раневых инфекций – в 36,7 раз ($p=0,002$).



1. Метод лечения (Ботулинический токсин типа А в дозировке 10ЕД/ Ботулинический токсин типа А в дозировке 40ЕД)
2. Спазм внутреннего сфинктера (Да /Нет)
3. Наличие специфических раневых инфекций (Да/Нет)

Рисунок 8 - Факторы, влияющие на удлинение сроков заживления послеоперационных ран

Обобщая все вышеизложенное, можно говорить о большей эффективности лечения хронической анальной трещины со спазмом сфинктера при использовании ботулинического токсина типа А в общей дозировке 40 ЕД и увеличении количества точек его введения. При этом, частота и выраженность клинических проявлений транзиторной

анальной инконтиненции, частота развития осложнений является сопоставимой с группой, где применялось введение 10 ЕД БТА.

ВЫВОДЫ

1. Ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД и пневмодивульсия обладают равной эффективностью в лечении пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера. Через два месяца после операции рана зажила у 64% пациентов, которым вводилось 10 ЕД ботулинического токсина типа А, и у 71% больных, которым выполнялась пневмодивульсия анального сфинктера, $p=0,76$.
2. Динамика изменения болевого синдрома после дефекации с 1 по 60 сутки послеоперационного периода была одинакова в группе ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД и в группе пневмодивульсии, $p>0,05$.
3. Применение ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД для релаксации анального сфинктера позволяет статистически значимо снизить частоту и выраженность симптомов анального недержания в раннем послеоперационном периоде и избежать ее развития в отдаленные сроки. На 30 сутки послеоперационного периода жалобы на недержание отмечали 75% человек после пневмодивульсии и 21% после введения ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД, $p = 0,0002$. На 30 сутки уровень баллов по шкале анальной инконтиненции Wexner составил 2(3;4), и был статистически значимо ниже, чем в группе с применением пневмодивульсии - 3(3;6), $p=0,0001$.
4. У пациентов с введением ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД, а также при применении пневмодивульсии, на 7 сутки после операции отмечено статистически значимое снижение максимального давления в анальном канале в покое по сравнению с предоперационным периодом ($p=0,0003$ и $p=0,002$, соответственно). Сниженные показатели сохранялись на 60 сутки как в основной, так и в контрольной группе №1 ($p=0,57$ и $p=0,67$, соответственно). В основной группе среднее давление в анальном канале при волевом сокращении на 7 и 60 день не отличалось от исходных показателей, $p=0,66$. В контрольной группе №1 на 7 день наблюдалось его статистически значимое снижение, $p=0,00001$. На 60 день в обеих группах статистически значимых различий с исходными показателями выявлено не было. При сравнении среднего давления в анальном канале при волевом сокращении между группами его показатели на 7 день были статистически значимо выше в основной, чем в контрольной группе №1 ($p=0,01$).
5. Частота рецидивов заболевания статистически значимо выше в группе больных, получавших ботулинический токсин типа А, $p=0,02$. Предиктором развития

рецидивов заболевания является сохраняющийся спазм внутреннего сфинктера на 60 сутки после операции, $p=0,006$.

6. Введение во внутренний сфинктер ботулинического токсина типа А в дозе 40 ЕД позволяет добиться заживления послеоперационной раны у всех пациентов, в то время как после применения препарата в дозе 10 ЕД эпителизация раны отмечена лишь в 64% наблюдений, $p=0,0005$. Увеличение дозировки вводимого нейротоксина не сопровождается возрастанием частоты и выраженности транзиторной анальной инконтиненции в раннем послеоперационном периоде, при этом на 60 сутки после оперативного лечения показатели максимального и среднего давления в анальном канале в покое статистически значимо ниже, чем у пациентов с введением препарата в суммарной дозировке 10 ЕД ($p=0,0053$ и $p=0,0002$, соответственно). Перенесенные осложненные роды в анамнезе увеличивают шанс развития транзиторной анальной инконтиненции на 30 сутки после операции в 5 раз, $p=0,035$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера предпочтительно применение инъекции ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 40 ЕД на 1, 5, 7 и 11 часах по условному циферблату комбинированно с иссечением анальной трещины.
2. Для лечения пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера, в анамнезе которых имеются осложненные и/или многократные роды, рекомендовано иссечение трещины с введением ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД.
3. При выявлении у пациентов длительно незаживающей послеоперационной раны рекомендовано выполнение профилометрии (для исключения спазма внутреннего сфинктера) и взятие посева из раны на выявление возбудителей половых инфекций.
4. При выявлении рецидива заболевания или длительно незаживающего дефекта анодермы, связанного с сохраняющимся спазмом внутреннего сфинктера, целесообразно повторное введение ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 40 ЕД на 1, 5, 7 и 11 часах по условному циферблату. При выявлении возбудителей половых инфекций рекомендуется применение специфической антибактериальной терапии.
5. Метод пневмодивульсии не рекомендован пациентам с высоким риском развития анальной инконтиненции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли

БТА – ботулинический токсин типа А

ДИ – доверительный интервал

ЗАПК – запирающий аппарат прямой кишки

НАС – недостаточность анального сфинктера

ОШ – отношение шансов

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Shelygin Y.A. Follow-up results of combination treatment of chronic anal fissure / Shelygin Y.A., Tklich O.V., Ponomarenko A.A., Fomenko O.Y., Khryukin R.Y., Zharkov E.E., Arslanbekova K.I., Misikov V.K. // International journal of pharmaceutical research – 2020; T12, №2. P. – 244-249.
2. Ткалич О.В. Современные методы медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера у больных хронической анальной трещиной / Ткалич О.В., Жарков Е.Е., Пономаренко А.А., Мисиков В.К. // Хирург – 2019; №8. P. – 26-42.
3. Ткалич О.В. Непосредственные результаты комплексного лечения хронической анальной трещины с применением ботулотоксина типа А (ISRCTN97413456) / Ткалич О.В., Пономаренко А.А., Фоменко О.Ю., Арсланбекова К.И., Хрюкин Р.Ю., Мисиков В.К., Мудров А.А., Жарков Е.Е. // Колопроктология – 2020; T19, №1(71). С. 80-99.