

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ  
А.Н. РЫЖИХ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*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**

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

Научный руководитель:

**Кашников Владимир Николаевич**

доктор медицинских наук

Научный руководитель:

**Фоменко Оксана Юрьевна**

доктор медицинских наук

**Москва 2022**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ РЕЛАКСАЦИИ ВНУТРЕННЕГО СФИНКТЕРА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНОЙ (обзор литературы) .....</b>	<b>11</b>
1.1. Патогенез хронической анальной трещины .....	11
1.2. Применение органических нитратов для ликвидации спазма внутреннего сфинктера .....	13
1.3. Применение блокаторов кальциевых каналов для ликвидации спазма внутреннего сфинктера.....	16
1.4. Применение инъекции ботулинического токсина типа А для ликвидации спазма внутреннего сфинктера .....	20
<b>ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>26</b>
2.1. Дизайн исследования .....	26
2.2. Первый этап – проспективное, одноцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование.....	28
2.3. Второй этап – исследование различных дозировок ботулинического токсина типа А (10 ЕД и 40 ЕД). .....	31
2.4. Клиническая характеристика больных, включенных в проспективное рандомизированное исследование (первый этап).....	32
2.5. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование случай–контроль (второй этап).....	35
2.6. Характеристика методов исследования .....	36
2.7. Оценка результатов лечения .....	39
2.8. Техника иссечения трещины с медикаментозной релаксацией внутреннего сфинктера ботулиническим токсином типа А в суммарной дозировке 10 ЕД и 40 ЕД .....	41
2.9. Техника пневмодивульсии анального сфинктера с иссечением трещины .	44
2.10. Статистическая обработка результатов .....	47
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНОЙ СО СПАЗМОМ СФИНКТЕРА С ПРИМЕНЕНИЕМ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А В СУММАРНОЙ ДОЗИРОВКЕ 10 ЕД И МЕТОДА ПНЕВМОДИВУЛЬСИИ (ПЕРВЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ).....</b>	<b>48</b>
3.1. Болевой синдром и потребность в анальгетиках .....	48
3.2. Функциональные результаты лечения .....	51
3.3. Результаты оценки функции держания анального сфинктера по шкале Wexner .....	58

3.4. Характеристика осложнений и длительность нетрудоспособности.....	62
<b>Глава 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНОЙ СО СПАЗМОМ СФИНКТЕРА С ПРИМЕНЕНИЕМ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А В ДОЗИРОВКЕ 10 ЕД И МЕТОДА ПНЕВМОДИВУЛЬСИИ (ПЕРВЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ).....</b>	<b>71</b>
<b>Глава 5. ЗАВИСИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ ОТ ДОЗИРОВОК БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А (ВТОРОЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ).....</b>	<b>79</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>94</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>103</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>105</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>106</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>107</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Хроническая анальная трещина – это линейный язвенный дефект анодермы. Интенсивный болевой синдромом и возникающий, вследствие этого, спазм сфинктера формируют порочный круг, препятствующий его эпителизации, поэтому релаксация внутреннего 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 выявлена тенденция к росту количества пациентов, госпитализированных с диагнозом хроническая анальная трещина, на 35,6% за последние 5 лет [5].

«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% [52, 68, 71, 81, 97].

Наибольшая частота недостаточности анального сфинктера приведена в исследовании Parellada С. с соавт. (2004) – у 44% больных [79]. В метаанализе Chen Н. L. с соавт. (2017), применение данного метода сопровождается развитием стойкой недостаточности анального сфинктера в 19,5% случаев [25]. Степень выраженности недостаточности по шкале Wexner колеблется от 1 до 14 баллов и сохраняется в течение 6 лет [38, 70, 71, 97]. 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 [91].

В сравнительном исследовании 2 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 баллов, в группе сфинктеротомии достигала 6 баллов, через год – 0 баллов и 13 баллов, соответственно [81].

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 отличие 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 [2].

В 1995 г. Li L. и соавт. провели исследование для выявления повреждающего эффекта растяжения анального канала на наружный сфинктер [60]. Исследование показало, что дивульсия анального канала приводит, в первую очередь, к отеку нервных волокон и нарушению кровообращения в наружном анальном сфинктере, а в дальнейшем к травматизации мышечных тканей и некрозу волокон.

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 [95]. Существенным их недостатком является низкая эффективность в сравнении с плацебо (эффективность нитроглицериновой мази – 48,9%, плацебо – 35,5%) [74], а также выраженные побочные эффекты и необходимость частого применения [16, 82, 83].

Впервые инъекция ботулинического токсина типа А для лечения пациентов с хронической анальной трещиной была использована в 1993 г. [50]. Согласно, последним литературным данным, эффективность нейротоксина составляет от 33% до 96%, однако до сих пор не существует разработанной единой методики введения препарата [18]. По результатам метаанализа, дозировка ботулинического токсина и количество точек введения препарата не влияют на эффективность лечения. В

связи с этим, было принято решение о проведении рандомизированного исследования с минимальной дозировкой БТА – 10 ЕД.

Также в литературе имеются данные о том, что методика пневмодивульсии анального сфинктера эффективно ликвидирует спазм внутреннего сфинктера, не вызывая при этом анальной инконтиненции [2]. Именно поэтому она была выбрана в качестве эталонного метода.

Принимая во внимание все вышеизложенные факты, нами проведено проспективное, одноцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование.

**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-е, на 60-е 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). Также установлено, что на 30-е и на 60-е дни развитие недостаточности 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-е 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 10,7% – 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), через 60 дней уровень баллов по шкале Wexner не различался между группами – 3 (2; 4) и 2 (2; 5) балла, соответственно.

2. 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%,  $p = 0,02$ .

3. 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-е 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.

**Соответствие диссертационной работы Паспортам научных специальностей «Хирургия» и «Патологическая физиология».** 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 14.03.03 – Патологическая физиология.

## **Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ РЕЛАКСАЦИИ ВНУТРЕННЕГО СФИНКТЕРА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНОЙ (обзор литературы)**

Анальная трещина – одно из самых распространенных заболеваний анального канала. На ее долю приходится 10% всех колопроктологических болезней [102]. Мужчины и женщины подвержены заболеванию одинаково часто. Как правило, хронической анальной трещиной страдают люди в возрасте от 30 до 50 лет. Стоит отметить, что за последние 5 лет количество пациентов, госпитализированных с данной патологией аноректальной области, увеличилось на 35,6% [5]. Таким образом, в структуре проктологических заболеваний по обращаемости она занимает третье место (8,3–9,4%), а в структуре госпитальной проктологической заболеваемости стоит на 6 месте и составляет от 5 до 7% [1, 4].

### **1.1. Патогенез хронической анальной трещины**

В настоящее время, известно, что ведущая роль в патогенезе хронической анальной трещины принадлежит спазму внутреннего сфинктера [34, 36, 48, 51, 53, 69, 73, 92, 99]. Так, в проведенном Е. Е. Жарковым проспективном, рандомизированном исследовании (2009), включавшем 100 пациентов, страдающих хронической анальной трещиной, по данным выполненной до операции профилометрии, спазм внутреннего сфинктера был выявлен в 100% случаев [3].

По данным В. Klosterhalfen и соавт. (1989) [57] в 85,4% случаев нижняя прямокишечная артерия не дает крупных ветвей, идущих по задней полуокружности анального канала, а правые и левые нижние прямокишечные артерии в этой области слабо анастомозируют между собой и не образуют такую же развитую сеть анастомозов, как по передней полуокружности. Результаты морфометрических исследований также свидетельствуют, что плотность сосудов уменьшается в направлении от передней к задней полуокружности анального канала [65]. Таким образом, задняя полуокружность анального канала находится в условиях худшего кровоснабжения. Кроме того, мелкие артериальные сосуды, питающие анодерму, прохо-

дят через толщу внутреннего сфинктера, а его спазм дополнительно ухудшает кровоснабжение. Эти теоретические предпосылки подтверждаются результатами клинических исследований, свидетельствующих, что между кровотоком в анодерме и давлением в анальном канале в покое имеется отрицательная корреляция [88]. Следует отметить, что снижение давления в анальном канале в результате сфинктеротомии, дилатации анального жома или применения препаратов для медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера у подавляющего большинства больных сопровождается достоверным усилением кровотока в анодерме и эпителизацией анальной трещины [87, 89, 90]. Большинство авторов считает, что стойкое заживление хронической анальной трещины возможно только в случае ликвидации спазма внутреннего сфинктера [6, 9].

Причиной возникновения спазма внутреннего сфинктера по мнению Lund J. N. является врожденная предрасположенность к снижению продукции оксида азота, что повышает тонус гладких мышц внутреннего сфинктера и сосудов, питающих анодерму, тем самым приводя к ее ишемии и развитию анальной трещины [64]. Другие авторы считают, что спазм внутреннего сфинктера развивается как реакция на механическое повреждение анодермы при запорах или диарее [37, 45, 46]. Однако Orazo A. (2013) отмечает, что только у 20% пациентов с анальной трещиной были жалобы на твердый стул или запоры, тогда как у 70% была выявлена диссенергическая дефекация [78]. С точки зрения Maxime M. van Meegdenburg (2016) в патогенезе хронической анальной трещины важную роль играет нарушение рефлекторной активности наружного сфинктера [98]. К повреждению анодермы приводит его непроизвольное сокращение во время акта дефекации, этим, в частности, автор объясняет терапевтический эффект ботулотоксина при лечении анальной трещины. Однако некоторые авторы отмечают возможность развития заболевания без спазма внутреннего сфинктера [6, 19, 39, 80].

Тем не менее подавляющее большинство исследователей признают ведущую роль спазма внутреннего сфинктера в патогенезе анальной трещины. Это обстоятельство, а также работы в области физиологии, посвященные регуляции деятельности гладкой мускулатуры органов желудочно-кишечного тракта при помощи различных

нейромедиаторов послужили предпосылкой для разработки методов медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера прямой кишки [17, 44, 76, 77, 93, 94].

## **1.2. Применение органических нитратов для ликвидации спазма внутреннего сфинктера**

Наиболее изучена роль оксида азота как универсального нейромедиатора, вызывающего релаксацию гладкомышечных волокон [17]. Поэтому для медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера прямой кишки наибольшее распространение получили органические нитраты и, в частности, нитроглицерин.

В 1995 году было опубликовано первое неконтролируемое исследование, проведенное Gorfine S.R., в котором пациенты (15 человек) с хронической анальной трещиной использовали 0,5% нитроглицериновую мазь 4 раза в день на протяжении 4 недель. После проведенного лечения, заживление дефекта анодермы отмечалось в 80% случаев (12 человек) [41].

По данным ряда исследований, местная аппликация нитроглицериновой мази сопровождается статистически значимым снижением максимального давления в анальном канале в покое. Этот эффект наблюдается спустя 2 мин после нанесения мази и сохраняется до 12 часов [27, 43, 62, 101].

В 1997 году Lund J. N. впервые опубликовал результаты двойного слепого проспективного рандомизированного плацебо контролируемого исследования, в котором изучалось действие нитроглицериновой мази при лечении хронической анальной трещины [63]. Первая группа (38 человек) была пролечена с помощью 0,2%-й нитроглицериновой мази, вторая группа (39 человек) получала плацебо. Все пациенты 1-й группы спустя две недели отмечали значительное уменьшение болевого синдрома, у пациентов 2-й группы никаких улучшений выявлено не было. У 68% (26 человек) 1-й группы было отмечено полное заживление дефекта анодермы, в то время как во второй группе дефект слизистой зажил только лишь в 8% наблюдений (3 человека). Среднее время эпителизации составило 6 недель. Двадцать два человека из первой группы и 7 человек из второй группы отмечали головные боли

сразу после нанесения мази. Один человек первой группы был вынужден отказаться от лечения спустя 17 дней из-за сильных головных болей, остальные пациенты отмечали, что этот побочный эффект длился в течение 30 минут после применения мази и купировался с помощью приема анальгетиков. Также в ходе исследования оценивали воздействие нитроглицерина на тонус внутреннего сфинктера прямой кишки и кровоток в анодерме. Проводили аноректальную манометрию и лазерную доплеровскую флоуметрию до и после нанесения препарата. В основной группе наблюдалось снижение максимального давления в анальном канале в покое на 34% и возрастание кровотока в анодерме на 23%.

Аналогичные данные приводит в 2001 г. Куа К. В. и соавт. В проведенном исследовании усиление кровотока наблюдалось спустя 5 мин после нанесения нитроглицериновой мази и оставалось стабильным в течение часа наблюдения [59].

Таким образом, результаты исследований *in vivo* свидетельствуют, что нитроглицерин вызывает релаксацию гладкомышечных волокон внутреннего сфинктера прямой кишки и усиливает кровоток в анодерме, что полностью обосновывает его применение для лечения анальной трещины с точки зрения патогенеза этого заболевания.

Это подтверждают результаты двойного слепого мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного Altomare D. F. (2000) [11]. Первая группа пациентов (59 человек) в качестве лечения получала нитроглицериновую мазь 0,2%, пациенты второй группы (60 человек) получали плацебо. Семь человек из первой группы и 3 человека из второй были случайным образом отобраны для изучения влияния препаратов выбора на кровоснабжение перианальной области методом лазерной доплерной флоуметрии. У всех пациентов первой группы достоверно чаще было зафиксировано улучшение этих показателей, в то время как во 2-й группе никаких изменений не выявили. Однако, несмотря на эти данные, эффективность 0,2%-й нитроглицериновой мази и плацебо статистически не различалась (49,2% в первой группе, 51,7% во второй).

Однако целый ряд последующих рандомизированных исследований показал, что эффективность нитроглицериновой мази выше эффективности плацебо и составляет от 46 до 80%, а эффективность плацебо – 16–40% [11, 58, 62–66].

Применение нитроглицериновой мази сопровождается различными нежелательными явлениями, наиболее распространенным из которых, являлась головная боль. Ее отмечают около 40% пациентов, получающих нитроглицериновую мазь [11, 12, 22, 24, 53, 54, 63, 75, 86], а около 10% пациентов вынуждены отказываться от продолжения лечения [11, 63, 86].

Целый ряд исследований свидетельствует, что как эффективность, так и частота побочных эффектов зависят от дозировки препарата [13, 30]. Например, в случае применения 0,1%-й мази давление в анальном канале в покое уменьшается на 21,9%, а в случае применения 0,4%-й мази – на 33,1% [30].

В исследовании, проведенном в 2003 г. Scholefield J. H. и соавт. (мультицентровое двойное слепое контролируемое рандомизированное исследование) [86], пациенты были рандомизированы на 4 группы: группа А получала лечение нанесением нитроглицериновой мази 0,1%, группа В применяла нитроглицериновую мазь 0,2%, группа С – использовала нитроглицериновую мазь 0,4%, а группа D – плацебо. Основным и единственным побочным эффектом в группах была головная боль. В группе А ее частота составила 18,3% (9 человек), в группе В – 36,1% (17 человек), в группе С – 67,5% (25 человек), в группе D – 12,5% (6 человек). Заживление анальной трещины у пациентов, получавших нитроглицериновую мазь, отмечено в 46,6% наблюдений (62 человека из 133), а в группе плацебо – 37,5% (18 человек из 48). Однако при сравнении групп с различными дозировками мази и плацебо статистически значимой разницы получено не было.

По данным рандомизированного исследования проведенного в государственном научном центре колопроктологии им. А. Н. Рыжих (2005) также установлено, что частота заживления хронической анальной трещины не зависит от концентрации нитроглицериновой мази, однако влияет на интенсивность болевого синдрома и частоту развития головной боли [7].

### 1.3. Применение блокаторов кальциевых каналов для ликвидации спазма внутреннего сфинктера

Снизить частоту развития головных болей при консервативной терапии хронической анальной трещины можно с помощью блокаторов кальциевых каналов. Релаксация гладкомышечной мускулатуры происходит вследствие уменьшения содержания ионов кальция в цитозолях клеток. При нанесении препарата на перианальную кожу или в таблетированном виде он блокирует кальциевые каналы L-типа, тем самым снижая внутриклеточное содержание ионов кальция [29].

Впервые Chrysos E. и соавт. в 1996 году использовали таблетированную форму нифедипина для снижения давления в анальном канале в покое [26]. В исследование было включено 10 человек без заболеваний анального канала и прямой кишки и 10 человек с диагнозом геморрой и/или анальная трещина. Давление в анальном канале измерялось с помощью аноректальной манометрии до приема препарата и через 30 минут после приема 20 мг нифедипина подъязычно. В обеих группах получено статистически значимое снижение давления в анальном канале в покое через 30 минут после приема препарата приблизительно на 30% ( $p = 0,001$  и  $p = 0,0001$ , соответственно).

Следующее упоминание о блокаторах кальциевых каналов для лечения хронической анальной трещины датируется 1999 г. Sarapeti E.A. и соавт. в своем исследовании показали, что однократный прием 60 мг дилтиазема перорально снижает максимальное давление в анальном канале на 21% ( $p < 0,0001$ ) [23]. Однако, прием дилтиазема один раз в день в течение нескольких дней не оказывал стойкого клинического эффекта, снижая давление в анальном канале только на 5% ( $p = 0,2$ ), в то время как его использование два раза в день снижало давление в анальном канале на 17% ( $p = 0,0003$ ). Действие крема дилтиазем и крема бетанехол напрямую зависят от их концентрации. Местные аппликации 2%-го крема дилтиазем приводят к снижению давления в анальном канале на 28% ( $p < 0,0001$ ), а 0,1%-го крема бетанехол – на 24% ( $p < 0,0001$ ). Их эффект длится от 3 до 5 часов. За время исследования ни один человек, включенный в исследование, не отмечал каких-либо по-



бочных эффектов. Таким образом, авторы приходят к мнению о том, что крем дилтиазем и крем бетанехол могут успешно использоваться в консервативной терапии хронических анальных трещин с меньшим количеством побочных эффектов, чем у нитроглицериновой мази.

В систематическом обзоре Sajid M. S. и соавт. (2013) сравнивалась эффективность нитроглицериновой мази и крема дилтиазем в лечении хронической анальной трещины [84]. Было проанализировано 7 рандомизированных контролируемых исследований, в которых 238 пациентов были пролечены с помощью крема дилтиазем и 243 пациента в качестве лечения получали нитроглицериновую мазь. Эффективность исследуемых препаратов оказалась идентичной,  $p = 0,36$ . Однако у больных, которые использовали крем дилтиазем, количество побочных эффектов оказалось статистически значимо меньше, чем в группе с применением нитроглицерина,  $p = 0,01$ .

Также статистически значимая разница была получена при оценке частоты развития у пациентов головных болей в ходе лечения,  $p = 0,0004$ . Риск развития рецидивов заболевания после применения крема дилтиазем статистически значимо ниже, чем после использования нитроглицериновой мази,  $p = 0,006$ . Таким образом, авторы статьи рекомендуют использование крема дилтиазем в качестве терапии первой линии при лечении хронических анальных трещин.

Двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование Kocher Н.М. и соавт. (2002) было направлено на изучение побочных эффектов нитроглицериновой мази и крема дилтиазем, применяемых в лечении хронической анальной трещины [58]. Спустя 8 недель лечения, 21 пациент из 29 в группе с использованием нитроглицериновой мази отмечали наличие у них какого-либо побочного эффекта терапии, а в группе с применением крема дилтиазем – 13 из 31,  $p = 0,01$ . Жалобы на головную боль отмечали 17 пациентов в первой группе и 8 пациентов во второй,  $p = 0,01$ . Боли в животе, тошнота, рвота, диарея наблюдались у 9 пациентов в группе нитроглицериновой мази и у 3 пациентов в группе крема дилтиазем. Анальный зуд выявлен только у 2 больных первой группы и у 3 больных второй.

При сравнении двух групп, в течение периода наблюдения, не было выявлено статистически значимой разницы между частотой пульса и диастолическим давлением. Однако в группе с применением крема дилтиазем по сравнению с группой, в которой применялась нитроглицериновая мазь, отмечено статистически значимое снижение систолического давления на 6-й и 8-й неделях наблюдения,  $p = 0,03$  и  $p = 0,05$ , соответственно. При анализе эффективности лечения между двумя методиками статистически значимой разницы получено не было,  $p = 0,21$ .

Таким образом, авторы многих статей приходят к выводу о том, что использование крема дилтиазем сравнимо по эффективности с нитроглицериновой мазью, однако сопровождается меньшей частотой развития побочных эффектов и головных болей [14, 56, 96, 100].

По данным двойного слепого рандомизированного исследования, проведенного Samim M. и соавт. (2012), эффективность лечения хронической анальной трещины спустя 3 месяца после применения инъекции ботулинического токсина типа А и применения крема дилтиазем статистически значимо не различалась ( $p = 0,9$ ) и составила 43% в обеих группах [85]. Группы также статистически значимо не различались по интенсивности болевого синдрома на 4-й, 8-й и 12-й неделях наблюдения,  $p = 0,164$ ;  $p = 0,193$ ;  $p = 0,142$ , соответственно.

В процессе наблюдения за пациентами в течение 39 недель, рецидив заболевания возник у 13 из 74 (17,6%) пациентов в группе с применением крема дилтиазем и у 7 из 60 (11,7%) после инъекции ботулинического токсина типа А,  $p = 0,469$ . В данном исследовании зуд был единственным зафиксированным побочным эффектом лечения. В группе после инъекции ботулинического токсина типа А только 1 (1,7%) пациент предъявлял жалобы на зуд, в то время как в группе с применением крема дилтиазем – 11 (14,9%). Разница была статистически значимой,  $p = 0,012$ .

Необходимо отметить, что существенным недостатком консервативной терапии является высокая частота рецидивов хронической анальной трещины в раннем и отдалённом послеоперационных периодах. При сроках наблюдения 6–14 месяцев после включения пациентов в исследование, частота рецидивов анальной трещины

составляла от 8,1 до 33% [11, 22, 47, 63], что, вероятно, обусловлено кратковременным воздействием препарата, а также нарушениями опорожнения прямой кишки (запорами, диссенергической дефекацией). К факторам риска развития рецидива после консервативной терапии относятся так же наличие сторожевого бугорка, фиброзного полипа анального канала, особенно если его размеры более 0,5 см, пектеноза. В сроки от 3 до 6 лет возврат заболевания может достигать 40% [9, 32, 33]. По данным рандомизированного исследования проведенного С. J. Brown и соавт. (2007) почти 60% больных после применения нитроглицериновой мази в дальнейшем нуждаются в хирургическом лечении [21].

Приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что все методы консервативной терапии у взрослых обладают большей эффективностью, чем плацебо, но частота рецидива заболевания достигает 50% [74]. После хирургического лечения хронической анальной трещины заживление дефекта анодермы происходит значительно чаще, но сопровождается большим риском развития осложнений, основным из которых является недержание газов, жидкого и твердого стула. После боковой подкожной сфинктеротомии частота недостаточности анального сфинктера составляет от 0 до 44,4% [8, 35, 40]. Также к послеоперационным осложнениям относятся опасность развития парапроктита, свищей и рубцовых деформаций анального канала [55, 72, 74].

Подводя итоги, целесообразно привести данные метаанализа, проведенного в 2012 г. Nelson R. H. [74]. Анализируя 49 исследований, автор приходит к выводу о том, что эффективность нитроглицериновой мази статистически значимо выше, чем у плацебо (48,9% против 35,5%). Тем не менее, частота рецидивов после лечения органическими нитратами достаточно высока и составляет около 50%.

По данным ряда авторов блокаторы кальциевых каналов и ботулинический токсин А обладают такой же эффективностью, как и нитроглицериновая мазь в лечении пациентов, страдающих хронической анальной трещиной, однако количество побочных эффектов значительно ниже [10, 14, 17].

#### **1.4. Применение инъекции ботулинического токсина типа А для ликвидации спазма внутреннего сфинктера**

Впервые инъекция ботулинического токсина типа А в наружный анальный сфинктер для лечения хронической анальной трещины была применена Jost W. H. в 1993 году [50]. Сорокадвухлетней женщине, страдающей хронической задней анальной трещиной, было введено 25 ЕД ботулинического токсина в наружный сфинктер. На следующий день пациентка отметила отсутствие болевого синдрома. На третий день зафиксировано снижение тонуса анального сфинктера. Спустя 12 недель анальная трещина зажила, тонус сфинктера был в пределах нормальных значений. В дальнейшем введение ботулотоксина во внутренний анальный сфинктер использовал Gui D. в 1994 году [42]. Он провел исследование, в рамках которого однократно проводились три инъекции ботулинического токсина А по 5 ЕД (суммарно 15 ЕД) во внутренний сфинктер по боковым и задней полуокружностям. Через 2 месяца у семи пациентов хроническая анальная трещина полностью эпителизировалась, у двоих лечение оказалось неэффективным. Рецидив заболевания наблюдался у одной пациентки. Введение ботулотоксина сопровождалось статистически значимым снижением среднего и максимального давления в анальном канале в покое. При этом препарат не влиял на среднее и максимальное давление при произвольном сокращении, осложнений после проведенного лечения отмечено не было.

Механизм действия ботулотоксина типа А на гладкомышечные клетки до сих пор остается предметом дискуссии. Результаты исследований показали, что воздействие ботулотоксина А на гладкую и поперечно-полосатую мускулатуру принципиально не отличаются [67, 103]. В обоих случаях ботулотоксин препятствует экзоцитозу медиаторов в нервных окончаниях. После введения в ткани молекула нейротоксина, состоящая из легкой и тяжелой цепей, связывается со специфическим рецептором на поверхности нервного окончания. Далее, путем эндоцитоза она проникает внутрь клетки, где находится в полости везикулы. Затем происходит разделение тяжелой и легкой цепей, с выходом легкой цепи в цитозоль клетки, где она гидролизует один из протеинов транспортного комплекса SNARE, предотвра-

шая его образование. В результате этого не происходит экзоцитоза медиатора в синаптическую щель и, как следствие, нарушается сократительная способность мышечных волокон.

Согласно исследованиям *in vitro* проведенным Jones O. M. (2004), воздействие ботулинического токсина А приводит к снижению сократительного ответа гладкомышечных волокон внутреннего анального сфинктера свиней на электрическую стимуляцию, что связано с нарушением экзоцитоза ацетилхолина в преганглионарные нервные окончания [49].

Но каким бы не был механизм действия ботулотоксина в подавляющем большинстве исследований *in vivo* сообщается о снижении тонуса внутреннего сфинктера.

По данным рандомизированного клинического исследования Brisinda G. (2007), в котором сравнивалась эффективность нитроглицериновой мази и ботулинического токсина, через 1 месяц после введения нейротоксина было отмечено снижение среднего давления в анальном канале в покое на 25,1%, через 2 месяца – на 22,2%; в группе с нитроглицериновой мазью разница между средним давлением в анальном канале в покое до лечения и после составила 16,9%, а через 2 месяца – 18,6% [20]. Максимальное давление в анальном канале при сокращении не изменилось. Крайне важно подчеркнуть, что после инъекции ботулотоксина А 1,5% пациентов отмечали недержание газов, однако данные симптомы исчезли спустя 3 недели; в группе с нитроглицериновой мазью инконтиненции выявлено не было, однако 34% пациентов указывали на головную боль, которая длилась около 40 минут после аппликации лекарственного препарата. Эффективность нейротоксина составила 92%, а местного нанесения нитратов – 70%.

Согласно проспективному рандомизированному контролируемому исследованию M. I. Khan (2016), эффективность нейротоксина в лечении хронической анальной трещины составила 83,8%, у 16,2% пациентов рана не зажила, в то время как после боковой сфинктеротомии рана не зажила у 24,2% пациентов, эффективность методики составила 75,8% [55]. Также выявилось, что у лиц более молодого возраста эффективность лечения выше, чем у старших лиц.

Abdelhady H. и соавт. (2009) провели проспективное рандомизированное исследование, включившее 160 пациентов с хронической анальной трещиной [10]. Пациентам первой группы была выполнена боковая сфинктеротомия, пациенты второй группы получали в качестве препарата для медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера крем дилтиазем 2%, 3-я группа пациентов использовала нитроглицериновую мазь 0,2%, а пациентам 4-й группы была выполнена инъекция ботулинического токсина А в количестве 40 ЕД, по 20 ЕД с каждой боковой стороны внутреннего сфинктера, без использования какого-либо анестетика. Полностью болевой синдром у пациентов после боковой подкожной сфинктеротомии купировался через  $5,7 \pm 7,8$  дней, у 7 пациентов, получавших дилтиазем – через  $15,7 \pm 5,9$ ; у применявших нитроглицерин – через  $15,6 \pm 5,9$ , у пациентов после инъекции ботулотоксина – через  $2,7 \pm 3,6$  дней. В группах с применением дилтиазема и нитроглицерина статистически значимо требовалось больше времени для полного купирования болевого синдрома по сравнению с группами сфинктеротомии и ботулинического токсина типа А ( $p < 0,001$ ). Статистически значимой разницы по времени заживления анальной трещины между группами выявлено не было, оно в среднем составило 5 недель. К осложнениям, отмеченным после инъекции ботулотоксина А, были отнесены развитие гематомы, которые развились у 7,5% пациентов. Больные, получавшие дилтиазем, предъявляли жалобы на головную боль в 5% наблюдений, а гипотензию – в 2,5%. В группе пациентов с хронической анальной трещиной, пролеченных с помощью нитроглицериновой мази, головную боль отмечали 15%, а гипотензию 5%. После боковой подкожной сфинктеротомии у 5% больных выявлен гнойно-воспалительный процесс в области раны, и у 5% пациентов отмечены явления недержания газов в послеоперационном периоде. Рецидив заболевания после сфинктеротомии выявлен у 10% пациентов, после применения дилтиазема – у 65%, нитроглицериновой мази – у 57,5%, ботулинического токсина А – у 52,5%. Через 3 месяца после проведенного лечения пациенты проходили профилометрию. Среднее давление в анальном канале в покое после хирургического лечения (боковой подкожной сфинктеротомии) снизилось на 41,5%, после лечения

дилтиземом – на 27,2%, после применения нитроглицериновой мази – на 33,1%, и после ботулинического токсина типа А – на 35,2%.

Все эти исследования свидетельствуют о действии ботулинического токсина А на внутренний анальный сфинктер, вызывая его релаксацию, и отсутствие его действия на наружный сфинктер. Но, в то же время, существует и ряд других работ, которые показывают действие инъекции нейротоксина и на наружный анальный сфинктер.

Colak T. и соавт. (2002) провели проспективное, рандомизированное исследование, в котором 28 пациентов первой группы наносили на перианальную область и анальный канал мазь с лидокаином на протяжении 4 недель [28], а 34 пациентам второй группы было введено 25 ЕД ботулинического токсина А. У каждого включенного в исследование пациента было зафиксировано повышенное давление в анальном канале до применения препаратов. По прошествии 2 месяцев, 20 пациентов (71%) из первой группы отметили отсутствие болевого синдрома после дефекации, однако только у 6 (21,42%) человек дефект слизистой анального канала эпителизировался. Во второй группе болевой синдром после дефекации отсутствовал у 24 человек (70,58%), его интенсивность не изменилась – у 4 (11%). Заживление хронической анальной трещины отмечено у 24 пациентов (70,58%). У 10 (29,41%) человек заживление было частичным, и расценивалось как неудачный опыт. У больных, пролеченных с помощью аппликаций лидокаиновой мази, снижения давления в анальном канале в покое и при волевом сокращении отмечено не было, в то время как после инъекции ботулотоксина отмечено снижение давления в анальном канале как в покое, так и при волевом усилии, что свидетельствует о воздействии препарата и на наружный анальный сфинктер.

Berkel A. E. (2014) провел мультицентровое рандомизированное исследование, в которое были включены 60 человек, разделенных на две группы [15]. Пациенты первой группы (33 человека), для лечения хронической анальной трещины, использовали мазь изосорбида динитрата 1%, а во второй группе (27 человек) производились инъекции ботулинического токсина А (Диспорт) в количестве 60 ЕД во

внутренний анальный сфинктер. Интенсивность болевого синдрома, во время проведения инъекции ботулинического токсина А, пациенты оценивали по визуально-аналоговой шкале. Она составила 48 мм. Пациенты первой группы отмечали болевой синдром на протяжении 9 недель, но его интенсивность по VAS была 4,29 мм, но 2 пациента были вынуждены отказаться от участия в исследовании спустя две недели по причине развившегося, в первом случае, перианального дерматита, а во втором – сильных головных болей. Через 9 недель после начала лечения в 1-й группе заживление хронической анальной трещины отмечено у 11 из 33 (33,3%) пациентов, во 2-й группе – у 18 из 27 (66,6%). Из осложнений, в первой группе 15 (45%) человек отмечали головные боли, равные в среднем 60 мм по VAS шкале. При этом у 4 из них они не снимались приемом анальгетиков. Симптомы недержания газов, жидкого стула и подтекание слизи в течение 1–2 недель отмечали 4 (12%) пациента 1 группы. Во второй группе у 5 пациентов, наблюдались симптомы анальной инконтиненции: 1 пациент отмечал недержание газов, 1 – подтекание слизи, 1 – недержание газов и подтекание слизи, 1 – подтекание слизи и недержание жидкого стула, в 1 случае степень инконтиненции не указана. У всех больных эти симптомы исчезли спонтанно в течение 3,5 недель. Рецидив хронической анальной трещины оценивался спустя 1 год и был отмечен у 50% больных 1-й группы и у 28% – 2-й группы. Таким образом, инъекция ботулинического токсина А статистически значимо является более эффективным средством для лечения хронической анальной трещины, чем препараты группы органических нитратов, с меньшим количеством осложнений и рецидивов.

В метаанализ, проведенный Bobkiewicz A. (2016), было включено 34 проспективных рандомизированных исследования [18]. Эффективность среди проанализированных исследований варьировала от 33–96% и 67–94% в группах Ботокса и Диспорта, соответственно. Наиболее распространенными осложнениями после инъекций ботулотоксина являются гематомы, перианальные тромбозы, перианальные абсцессы. Однако их частота не превышает 2,2%. При этом количество инъекций за одну процедуру никак не коррелировало с количеством осложнений. Частота анального недержания составила 5,1%, все симптомы исчезали спонтанно в



течение 1–8 недель. Никакой зависимости между количеством введенных единиц ботулинического токсина и временем исчезновения симптомов инконтиненции выявлено не было. По последним данным, эффективность ботулинического токсина в лечении хронической анальной трещины и развитие осложнений после проведенной процедуры не зависит от дозировки препарата [18, 31, 61].

В связи с противоречивыми данными о показаниях, противопоказаниях, частоте осложнений и эффективности применения ботулинического токсина типа А при лечении хронической анальной трещины очевидна актуальность проведения проспективного, рандомизированного исследования, направленного на разрешение вопросов, связанных с применением данной методики.

Принимая во внимание все вышеизложенное, было принято решение об изучении влияния ботулинического токсина типа А на тонус внутреннего сфинктера начиная с его минимально возможной дозировки в 10 ЕД. Для релаксации внутреннего сфинктера в контрольной группе выбран метод пневмодивульсии как наименее травматичный из существующих [2].

## ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа основана на результатах, полученных при проведении двухэтапного исследования, включающего 80 пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера:

1) 1-й этап – проспективное, одноцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование;

2) 2-й этап – исследование случай – контроль (Рисунок 1).

За первичную контрольную точку рандомизированного исследования была взята частота развития недостаточности анального сфинктера на 30-е сутки по шкале Wexner. К вторичным контрольным точкам относились:

– частота развития НАС на 60-е сутки после оперативного лечения по шкале Wexner;

– частота и структура осложнений;

– болевой синдром;

– показатели профилометрии на 7-е и 60-е сутки после операции;

– длительность временной нетрудоспособности;

– частота эпителизации послеоперационной раны.

Первичная контрольная точка рандомизированного исследования была достигнута на 52 пациентах (28 пациентов основной и 24 пациента контрольной группы № 1). По результатам проведенного исследования, частота рецидивов выше в основной группе (с применением ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД) и статистически значимо связана с сохраняющимся спазмом внутреннего сфинктера на 60-е сутки после оперативного лечения. В связи с этим было решено провести исследование случай–контроль сравнив основную группу с введением ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 10 ЕД и контрольную группу №2 с введением ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 40 ЕД.



**Рисунок 1 – Дизайн исследования**

Сравнение групп проводилось по следующим показателям:

- частота развития НАС на 30-е сутки после оперативного лечения по шкале Wexner;
- частота развития НАС на 60-е сутки после оперативного лечения по шкале Wexner;
- частота и структура осложнений;
- болевой синдром;
- показатели профилометрии на 60-е сутки после операции;
- длительность временной нетрудоспособности;
- частота эпителизации послеоперационной раны.

## **2.2. Первый этап – проспективное, одноцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование**

Пациенты, страдающие хронической анальной трещиной, после поступления в стационар с сентября 2016 по июнь 2021 гг. оценивались согласно критериям включения / не включения. Далее проводилась рандомизация методом генерации случайных чисел в компьютерной программе с распределением в две исследуемые группы. В основной группе выбором оперативного вмешательства было иссечение трещины с медикаментозной релаксацией внутреннего сфинктера ботулиническим токсином типа А в суммарной дозировке 10 ЕД, в контрольной группе № 1 – пневмодивульсия анального сфинктера, иссечение трещины.

Все пациенты подписывали протокол добровольного информированного согласия, где подробно излагались все данные о предстоящем исследовании.

Научная гипотеза: использование ботулинического токсина типа А снизит частоту, выраженность и продолжительность транзиторной недостаточности анального сфинктера по сравнению с применением пневмодивульсии.

*Критерии включения в исследование:*

- пациенты обоего пола с хронической анальной трещиной со спазмом внутреннего сфинктера;
- возраст пациентов от 18 лет и до 70 лет;

– подписание информированного согласия на участие в исследовании.

*Критериями не включения в исследование были:*

- воспалительные заболевания толстой кишки;
- пектеноз;
- перенесенные ранее хирургические вмешательства на анальном канале;
- внутренний геморрой III-IV ст.;
- прямокишечные свищи:
- недостаточность анального сфинктера (оценка по шкале Wexner больше 0);
- тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации:
- беременность и период лактации:
- индивидуальная непереносимость и повышенная чувствительность к ботулиническому токсину:
- миастения и миастеноподобные синдромы:

*Критериями исключения из исследования были:*

- обнаружение транссфинктерного свища прямой кишки (интраоперационно);
- необходимость склерозирования внутренних геморроидальных узлов;
- отказ от прохождения обследования.

Пациентам, включенным в исследование, перед операцией проводилась оценка степени выраженности болевого синдрома по ВАШ, оценка функционального состояния замыкательного аппарата по шкале Wexner и результатам аноректальной профилометрии. На 7-е и 60-е сутки после проведения оперативного вмешательства проводилась повторная оценка функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки с помощью аноректальной профилометрии, а на 30-е и 60-е сутки – по шкале Wexner. Также на 60-й день путем визуального осмотра фиксировалось наличие или отсутствие эпителизации послеоперационной раны. Пациенты ежедневно заполняли дневник, в котором отмечали интенсивность болевого синдрома. Также фиксировалась длительность временной нетрудоспособности и сроки исчезновения явлений инконтиненции (если они наблюдались после оперативного вмешательства).

В проспективном, одноцентровом, рандомизированном, контролируемом исследовании приняли участие 80 пациентов. Все они были рандомизированы методом генерации случайных чисел в компьютерной программе в две разные группы. В основную группу попали 40 пациентов, которым в качестве метода ликвидации спазма сфинктера применялась инъекция ботулинического токсина А во внутренний анальный сфинктер, в контрольную группу № 1 – 40 больных методом выбора у которых стала пневмодивульсии анального сфинктера.

Из исследования были исключены 28 пациентов:

– У 5 пациентов (1 в основной и 4 в контрольной группе № 1) при интраоперационной ревизии были выявлены внутренние геморроидальные узлы, соответствующие 2 стадии. Пациентам было выполнено склерозирование внутренних геморроидальных узлов, что явилось критерием исключения из исследования.

– У 7 пациентов (1 в основной и 6 в контрольной группе № 1) во время интраоперационной ревизии был выявлен неполный внутренний транссфинктерный свищ прямой кишки, проходящий через подкожную и поверхностную порции наружного сфинктера, что привело к изменению объема оперативного вмешательства, пациентам выполнили иссечение свища с ушиванием сфинктера.

– У 9 пациентов (8 в основной и 1 в контрольной группе № 1) при интраоперационной ревизии был выявлен наружный и внутренний геморрой 3-4-й стадии, что потребовало изменения объема оперативного вмешательства. Была выполнена контролируемая циркулярная дилатация анального сфинктера, открытая геморроидэктомия.

– В послеоперационном периоде 7 пациентов (2 в основной и 5 в контрольной группе № 1) отказались от дальнейшего участия в исследовании и прохождения дополнительного обследования.

Таким образом, 52 пациента, включенные в исследование, соответствовали всем критериям включения, прошли полный объем обследования и соответствовали требованиям протокола, а основная и контрольная группы № 1 сопоставимы по принятым в мировой практике параметрам.

По достижению численности групп 28 пациентов в основной группе и 24 – в контрольной группе № 1 была достигнута первичная контрольная точка исследования. Дальнейший набор пациентов был остановлен по этическим соображениям.

### **2.3. Второй этап – исследование различных дозировок ботулинического токсина типа А (10 ЕД и 40 ЕД)**

Было проведено сравнение различных дозировок ботулинического токсина типа А в лечении пациентов с хронической анальной трещиной. С этой целью на базе НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих было проведено исследование случай – контроль, в которое включено 28 пациентов основной группы, которым выполнялось иссечение трещины в комбинации с введением ботулинического токсина типа А в дозировке 5 ЕД во внутренний анальный сфинктер на 3 и 9 часах (суммарно 10 ЕД); в контрольную группу № 2 отобраны 28 пациентов, сопоставимых с основной группой по общепринятым клиническим характеристикам. Пациентам контрольной группы № 2 проводилось иссечение трещины с введением ботулинического токсина типа А в дозировке 40 ЕД во внутренний анальный сфинктер на 1, 5, 7 и 11 часах.

Сравнение групп проводилось по таким параметрам как:

- болевой синдром,
- показатели профилометрии,
- частота и структура осложнений,
- частота заживления раны на 60-е сутки после операции,
- частота развития НАС на 60-е сутки после операции,
- длительность временной нетрудоспособности.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась профилометрия до операции и на 60-е сутки после неё. Пациенты самостоятельно заполняли анкеты, где оценивали болевой синдром до операции и с 1-го по 60-й день включительно после операции по бальной шкале от 0 до 10 (0 – нет болей, 10 – нестерпимые боли), а также определяли по дням наличие или отсутствие недержания газов,

жидкого или твердого стула, необходимость изменять образ жизни в связи с недержанием (Таблица 1). Полученные данные врач интерпретировал в соответствии со шкалой Wexner. На 60-е сутки проводилось пальцевое исследование прямой кишки и аноскопия для определения эпителизации раневого дефекта. В течение всего времени наблюдения велся учет количества и длительности применения обезболивающих препаратов. Также учитывалась длительность временной нетрудоспособности по дате закрытия больничного листа.

#### **2.4. Клиническая характеристика больных, включенных в проспективное рандомизированное исследование (первый этап)**

В основную группу было включено 28 пациентов, которым выполнялось иссечение трещины с введением ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 10 ЕД. В контрольной группе № 1 было 24 пациента, которым проводилась пневмодивульсия анального сфинктера с дальнейшим иссечением хронической анальной трещины. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и полу (Таблица 1). Медиана возраста составила 36 (32; 43,5) лет в группе с применением ботулинического токсина типа А для ликвидации спазма внутреннего сфинктера и 42,5 (26; 53,5) года в контрольной группе № 1 с применением пневмодивульсии ( $p = 0,27$ ). В основной группе мужчин было 10 (35,71%), женщин – 18 (64,29%), в контрольной группе № 1 – 10 (41,67%) и 14 (58,33%), соответственно ( $p = 0,77$ ). Также не было выявлено статистически значимой разницы по длительности заболевания в обеих группах (основная – 21 [7; 36] месяц, контрольная № 1 – 21 [9,5; 66] месяц,  $p = 0,42$ ). Проводилось сравнение групп по количеству дефектов анодермы. Одна трещина была у 23 (82%) пациентов основной группы и у 17 (71%) контрольной № 1, две – у 5 (18%) и 6 (25%) человек, соответственно, 3 хронические трещины были только у одного пациента контрольной группы № 1 (4%) ( $p = 0,42$ ). Один фиброзный полип наблюдался у 10 (35,71%) человек в группе с инъекцией ботулинического токсина типа А и у 4 (16,67%) человек в группе с пнев-



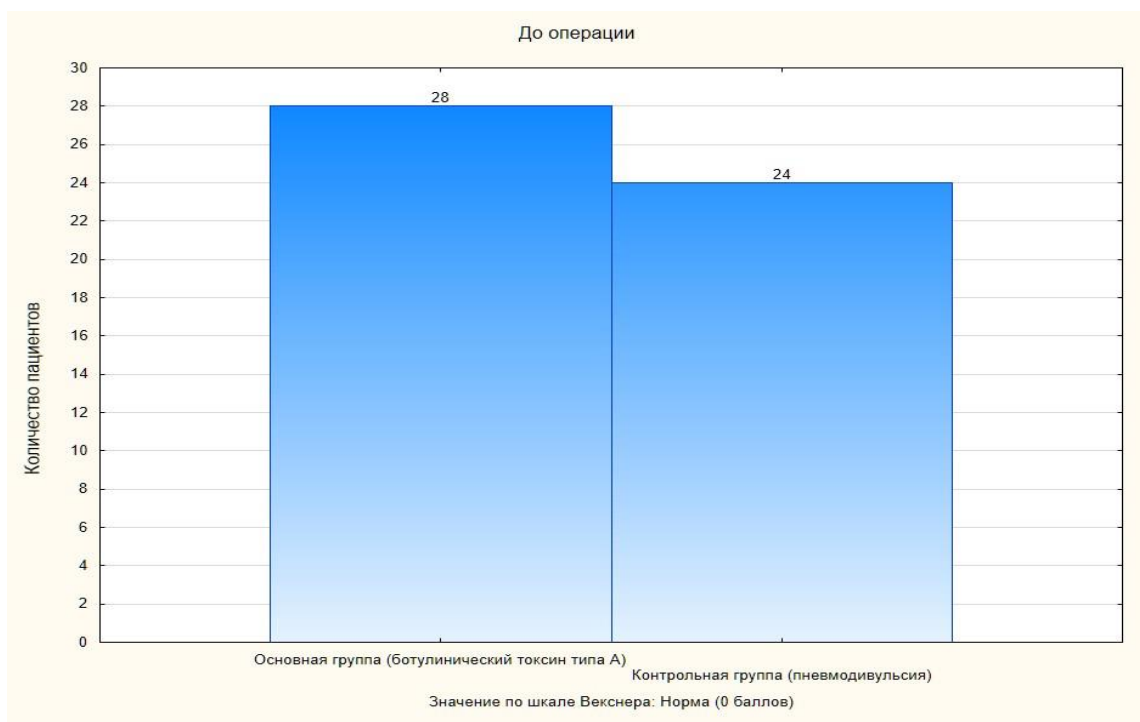
модивульсией; два фиброзных полипа были у 1 (3,57%) и 2 (8,33%) пациентов, соответственно ( $p = 0,26$ ). Количество сторожевых бугорков в обеих группах так же было сопоставимо.

**Таблица 1** – Клиническая и функциональная характеристика пациентов с хронической анальной трещиной

Показатель	Метод ликвидации спазма		P
	Основная группа (Ботулотоксин в дозировке 10 ЕД), n = 28	Контрольная группа № 1 (Пневмодивульсия) n = 24	
Медиана возраста	36 (32; 43,5)	42,5 (26; 53,5)	0,27
Пол:			
мужской	10 (35,71%)	10 (41,67%)	0,77
женский	18 (64,29%)	14 (58,33%)	
Длительность заболевания (мес.)	21 (7; 36)	21 (9,5; 66)	0,42
Количество трещин:			
Одна	23 (82%)	17 (71%)	0,42
Две	5 (18%)	6 (25%)	
Три	0 (0%)	1 (4%)	
Медиана боли после стула (квартили)	4,5 (1; 6)	5 (2; 7)	0,45
Медиана боли в течение дня (квартили)	1 (0; 3)	2 (0; 4)	0,46
Фиброзный полип			
Один	10 (35,71%)	4 (16,67%)	0,26
Два	1 (3,57)	2 (8,33%)	
Сторожевой бугорок			
Один	10 (35,71%)	4 (16,67%)	0,09
Два	2 (7,14%)	0 (0%)	
Наружные геморроидальные узлы			
Один	5 (17,86%)	6 (22,22%)	0,35
Два	2 (7,14%)	6 (22,22%)	
Три	4 (14,29%)	2 (7,41%)	
Дефекация:			
Нормальный стул	20 (71,43%)	12 (50%)	0,15
Запоры	8 (28,57%)	12 (50%)	
Уровень баллов по шкале анальной инконтиненции Wexner	0	0	–
Количество родов:			
0	7 (38,9%)	6 (42,9%)	0,33
1	9 (50%)	4 (28,6%)	
2	1 (5,6%)	3 (21,4%)	
3	0	1 (7,1%)	
4	1 (5,6%)	0	
Осложнённые роды в анамнезе	7 (38,9%)	2 (14,3%)	0,12

В основной и контрольной группе № 1 у 10 (35,71%) и 4 (16,67%) человек, соответственно, было по 1 сторожевому бугорку; 2 сторожевых бугорка было у 2 (7,14%) пациентов в группе с применением ботулинического токсина типа А ( $p = 0,09$ ). По одному наружному геморроидальному узлу было у 5 (17,86%) больных основной группы и у 6 (22,22%) – контрольной группы № 1. В группе с применением ботулинического токсина типа А два наружных геморроидальных узла было у 2 (7,14%) пациентов, а в группе с применением пневмодивульсии – у 6 (22,22%) человек. Три наружных геморроидальных узла отмечалось у 4 (14,29%) и у 2 (7,41%) больных в основной и контрольной группе № 1 и по этому критерию также не было зафиксировано статистически значимой разницы ( $p = 0,35$ ). Запорами страдали 8 (28,57 %) человек, включенных в основную группу, и 12 (50%), включенных в контрольную группу № 1. Остальные 20 (71,43%) и 12 (50%) пациентов, соответственно, проблем с дефекацией не отмечали ( $p = 0,15$ ). Медиана боли после дефекации в основной группе составила 4,5 (1; 6), в контрольной группе № 1 – 5 (2; 7),  $p = 0,45$ , в течение дня – 1(0; 3) и 2 (0; 4), соответственно,  $p = 0,46$ .

Ни один пациент в обеих группах не отмечал до оперативного вмешательства признаков анальной инконтиненции – 0 баллов по шкале Wexner (Рисунок 2).



**Рисунок 2** – Количество пациентов с нормальными значениями (0 баллов) по шкале Wexner до операции

Таким образом, 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.

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).

### 2.5. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование случай–контроль (второй этап)

В исследовании случай – контроль в основной (иссечение трещины и введение ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 10 ЕД) и контрольной группе № 2 (иссечение трещины и введение ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 40 ЕД) было включено по 28 пациентов. По основным клиническим и функциональным характеристикам пациентов основной и контрольной группы № 2 статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 2).

**Таблица 2** – Клиническая и функциональная характеристика пациентов с хронической анальной трещиной, включенных в основную и контрольную группу № 2

Показатель	Метод ликвидации спазма		p
	Основная группа (Ботулотоксин в дозировке 10 ЕД), n = 28	Контрольная группа № 1 (Пневмодивульсия) n = 24	
1	2	3	4
Медиана возраста	36 (32; 43,5)	34 (31; 43)	0,1
Пол:			
мужской	10 (35,71%)	11 (39, 29%)	0,5
женский	18 (64,29%)	17 (60, 71%)	
Длительность заболевания (мес.)	21 (7; 36)	12(6;28)	0,5
Количество трещин:			
Одна	23 (82%)	24 (85,7%)	0,5
Две	5 (18%)	4 (14,3%)	
Три	0 (0%)	0(0%)	

Продолжение таблицы 2

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Медиана боли после стула (квартили)	4,5 (1; 6)	5,5 (4;7)	0,0702
Медиана боли в течение дня (квартили)	1 (0; 3)	3 (2; 6)	0,063
Фиброзный полип			
Один	10 (35, 71%)	8 (28,57%)	0,5
Два	1 (3,57%)	0 (0%)	
Сторожевой бугорок			
Один	10 (35,71%)	9 (32,14%)	0,3
Два	2 (7,14%)	0 (0%)	
Наружные геморроидальные узлы			
Один	5 (17,86%)	3 (10,71%)	0,58
Два	2 (7,14%)	1 (3,57%)	
Три	0 (0%)	1 (3,57%)	
Внутренние геморроидальные узлы			
Один	2 (7,14%)	0 (0%)	0,58
Два	0 (0%)	0 (0%)	
Три	0 (0%)	3 (10,71%)	
Дефекация:			
Нормальный стул	20 (71,43%)	23 (82,14%)	0,12
Запоры	8 (28,57%)	5 (17,86%)	
Уровень баллов по шкале анальной инконтиненции Wexner	0	0	–
Количество родов:			
0	7 (38,9%)	5 (29,4%)	0,67
1	9 (50%)	5 (29,4%)	
2	1 (5,6%)	6 (35,3%)	
3	0	1 (5,9%)	
4	1 (5,6%)	0	
Осложнённые роды в анамнезе	7 (38,9%)	3 (17%)	0,47

## 2.6. Характеристика методов исследования

У всех пациентов, включенных в исследование, до оперативного вмешательства тщательно собирался анамнез, проводился клинический осмотр, выполнялась аноректальная профилометрия.

При сборе анамнеза особое внимание обращалось на такие жалобы как боли после дефекации и в течение дня, выделение крови после дефекации, длительность заболевания, характер дефекации, консистенция кала, сопутствующие заболевания, оперативные вмешательства на анальном канале, роды (у женщин). Все пациенты до операции заполняли шкалу анальной инконтиненции по Wexner S. (Таблица 3).

**Таблица 3** – Шкала оценки анальной инконтиненции по Wexner S.

Имеются ли у вас признаки недержания (частичное или полное нарушение произвольного или непроизвольного удержания содержимого толстой кишки):					
Проявление инконтиненции кишечного содержимого	Частота				
	Никогда	Редко (менее 1 раза в месяц)	Иногда (более 1 раза в месяц, но не каждую неделю)	Обычно (более 1 раза в неделю, но не каждый день)	Всегда (1 и более раз в день)
Недержание твердого кала	0	1	2	3	4
Недержание жидкого стула	0	1	2	3	4
Недержание газов	0	1	2	3	4
Ношение прокладок	0	1	2	3	4
Необходимость изменять привычный образ жизни в связи с недержанием	0	1	2	3	4

*Примечание* – Оценка результатов после суммирования баллов: «0» баллов – полноедержание, «20» – полное анальное недержание

Во время *физикального осмотра* пациентов, которое проводилось лежа на спине в гинекологическом кресле, оценивалось состояние кожных покровов, смыкание заднего прохода, наличие рубцовых изменений и деформации заднего прохода, сторожевого бугорка, наличие наружных геморроидальных узлов, их размеры и расположение по окружности, наличие или отсутствие воспалительных изменений.

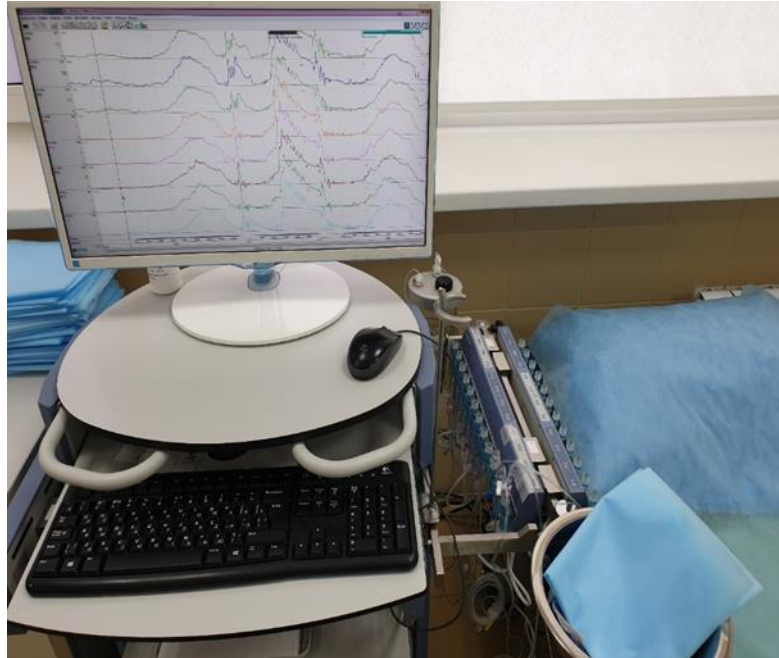
*При разведении краев заднего прохода* определялось расположение хронических анальных трещин.

Далее проводилось *пальцевое исследование прямой кишки*, при котором обращали внимание на тоническое состояние наружного и внутреннего анального сфинктеров, наличие или отсутствие их дефектов, наличие или отсутствие гипертрофированного анального сосочка, внутренних геморроидальных узлов, наличие и выраженность рубцовых изменений, сужения и рубцовой деформации анального канала, наличие анальной трещины, состояние краев трещины, ее размеры.

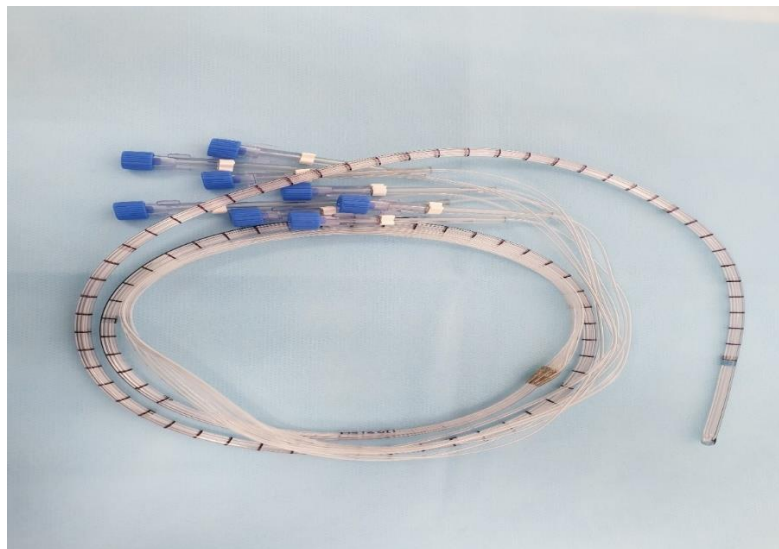
В связи с выраженным болевым синдромом аноскопия, ректороманоскопия и колоноскопия пациентам не проводились.

*Исследование функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки* (руководитель лаборатории клинической патофизиологии – доктор медицинских наук О. Ю. Фоменко). Пациентам на дооперационном этапе и в послеоперационном периоде на 7-е и 60-е сутки для оценки функции запирающего аппарата прямой

кишки выполнялась аноректальная профилометрия. Исследования проводились на приборе MMS Solar GI Нидерланды (Рисунок 3), включающий манометрический перфузионный катетер, который вводится в прямую кишку (Рисунок 4).



**Рисунок 3** – Прибор для аноректальной манометрии MMS Solar GI (Нидерланды)



**Рисунок 4** – Перфузионный катетер

Во время проведения процедуры он протягивается вдоль оси анального канала. Параллельно, на дисплее отражается виртуальная модель распределения профиля давления в анальном канале, которая интерпретируется врачами функциональной диагностики. Окончательный результат выдается в числовых значениях, рядом с диапазоном удовлетворительных показателей профилометрии, что позволяет быстро оценить тонус наружного и внутреннего сфинктеров.

## 2.7. Оценка результатов лечения

Оценка непосредственных результатов лечения проводилась по следующим параметрам:

- интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде (первый и второй этапы исследования);
- частота и структура послеоперационных осложнений (первый и второй этапы исследования);
- частота и степень выраженности нарушения функции держания по шкале Wexner на 30-е и 60-е сутки (первый и второй этапы исследования);
- длительность и динамика степени выраженности транзиторной недостаточности анального сфинктера (первый и второй этапы исследования);
- показатели внутрианального давления по данным профилометрии до операции и в послеоперационном периоде на 7-е и 60-е сутки (первый этап исследования), до операции и на 60-е сутки после оперативного вмешательства (второй этап исследования);
- длительность временной нетрудоспособности (первый и второй этапы исследования);
- частота и сроки эпителизации послеоперационной раны (первый и второй этапы исследования);
- частота рецидива (первый этап исследования).

Оценка болевого синдрома проводилась по бальной шкале от 0 до 10 (0 – нет болей, 10 – нестерпимые боли) перед оперативным вмешательством и ежедневно в послеоперационном периоде с 1-го по 60-й день включительно. Интенсивность боли определяли непосредственно после дефекации до введения обезболивающих препаратов и в течение дня. Так же оценивалось суточная доза обезболивающих препаратов, принимаемых пациентом. С целью упрощения учета принимаемых обезболивающих препаратов всем больным в послеоперационном периоде назначался кетопрофен. Степень выраженности нарушения анального недержания измерялась в баллах по шкале Wexner до хирургического вмешательства. Объективная

оценка функции запирающего аппарата прямой кишки производилась при помощи профилометрии до операции, на 7-е и 60-е сутки после оперативного лечения (первый этап исследования); до операции и на 60-е сутки (второй этап исследования). В послеоперационном периоде пациенты самостоятельно заполняли анкеты с 1-х по 60-е сутки, где оценивали по дням наличие или отсутствие недержания газов, жидкого или твердого стула, необходимость изменять образ жизни в связи с недержанием (Таблица 4). Данные интерпретировали в соответствии со шкалой Wexner.

**Таблица 4** – Послеоперационная анкета пациента

Пожалуйста, обведите ОДНУ цифру, соответствующую болевым ощущениям, которые вы испытываете после стула (до введения обезболивающих препаратов, если они требуются).											
	<i>Болей нет</i>	<i>Слабые боли</i>		<i>Умеренные боли</i>		<i>Выраженные боли</i>		<i>Сильные боли</i>		<i>Нестерпимые боли</i>	
<i>1-й день</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Пожалуйста, подчеркните характер стула: оформленный твердый, оформленный мягкий, кашицеобразный, жидкий, не было стула.											
Пожалуйста, обведите ОДНУ цифру, соответствующую болевым ощущениям, которые вы испытываете в течение дня											
	<i>Болей нет</i>	<i>Слабые боли</i>		<i>Умеренные боли</i>		<i>Выраженные боли</i>		<i>Сильные боли</i>		<i>Нестерпимые боли</i>	
<i>1 день</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Обезболивающие препараты:											
Наименование:						Доза (количество приемов в сутки)					
Кетопрофен (в стационаре)											
Считаете ли вы что ваша трудоспособность полностью восстановлена (необходимо подчеркнуть)										Да	Нет
Беспокоит ли вас зуд?										Да	Нет
Имеются ли у вас признаки недержания (частичное или полное нарушение произвольного или непроизвольного удержания содержимого толстой кишки):											
Недержание твердого кала										Да	Нет
Недержание жидкого стула										Да	Нет
Недержание газов										Да	Нет
Ношение прокладок										Да	Нет
Необходимость каким-либо образом изменять привычный образ жизни в связи с недержанием (принятие вынужденных мер, отказ от чего-либо)										Да	Нет

Длительность нетрудоспособности оценивали по дате закрытия больничного листа для работающих пациентов. Окончательно эффективность хирургического



лечения трещины оценивали на 60-е сутки. При выявлении длительно незаживающей раны, пациентам назначались местные препараты стимулирующие репаративные процессы. При неэффективности терапии, производился забор материала из послеоперационной раны для выявления инфекций, передающихся половым путем, методом ПЦР (полимеразной цепной реакции) и бактериологический посев на чувствительность к антибиотикам. В зависимости от полученных результатов, пациентам назначалась консервативная терапия.

### **2.8. Техника иссечения трещины с медикаментозной релаксацией внутреннего сфинктера ботулиническим токсином типа А в суммарной дозировке 10 ЕД и 40 ЕД**

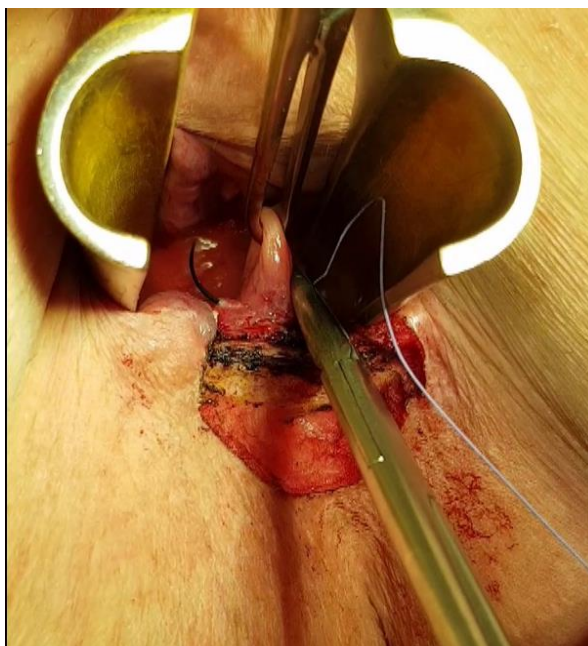
Для обработки операционного поля используется водный раствор 0,05%-го хлоргексидина. Под спинальной анестезией, в положении лежа на спине с приведенными к животу ногами, проводится ревизия анального канала. Выявляется наличие дефекта или дефектов анодермы, их локализация (передняя, задняя, боковая), наличие вторичных изменений (сторожевой бугорок, фиброзный полип анального канала) или наружных геморроидальных узлов (Рисунок 5). Дистальный край хронической анальной трещины захватывается зажимом Алиса и иссекается при помощи электрокоагулятора с выведением раны на перианальную кожу (Рисунок 6). При наличии сторожевого бугорка, он иссекается комбинированно с трещиной. Ножка фиброзного полипа прошивается и перевязывается викрилом 2,0, после чего он отсекается ((Рисунок 7). 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 8). 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 9). Препарат вводится на всем протяжении внутреннего анального сфинктера при вводе иглы на ее полную длину.



**Рисунок 5** – Ревизия анального канала:  
вид хронической задней анальной трещины



**Рисунок 6** – Иссечение задней анальной трещины электрокоагулятором. Пациент А., 39 лет, диагноз: Хроническая задняя анальная трещина со спазмом сфинктера



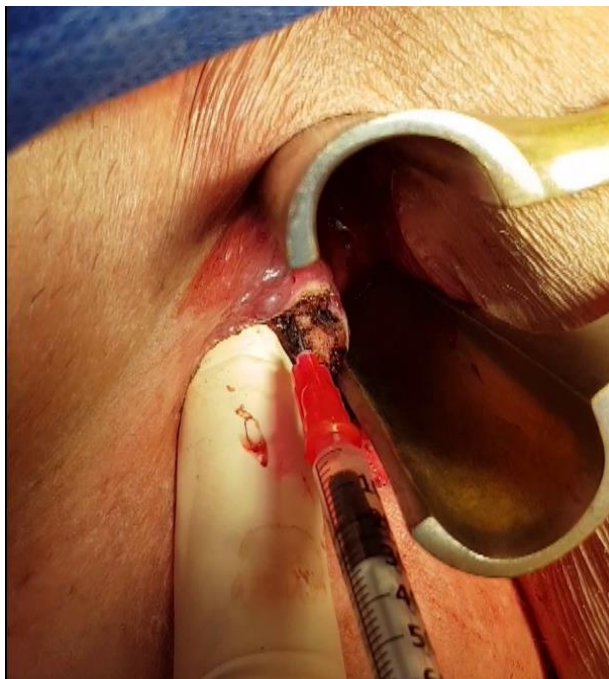
**Рисунок 7** – Прошивание основания фиброзного полипа анального канала. Пациент А., 39 лет, диагноз: Хроническая задняя анальная трещина со спазмом сфинктера



**Рисунок 8** – Введение ботулинического токсина типа А на 3 часа. Пациент А., 39 лет, диагноз: Хроническая задняя анальная трещина со спазмом сфинктера

*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%-го физиологического раствора. Таким образом, мы получаем на 20 делений инсулинового шприца 5 ЕД ботулинического токсина типа А.



**Рисунок 9** – Введение ботулинического токсина типа А через рану на 9 часах (под визуальным контролем и контролем пальца). Пациент А., 39 лет, диагноз: Хроническая задняя анальная трещина со спазмом сфинктера

*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%-го 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).*

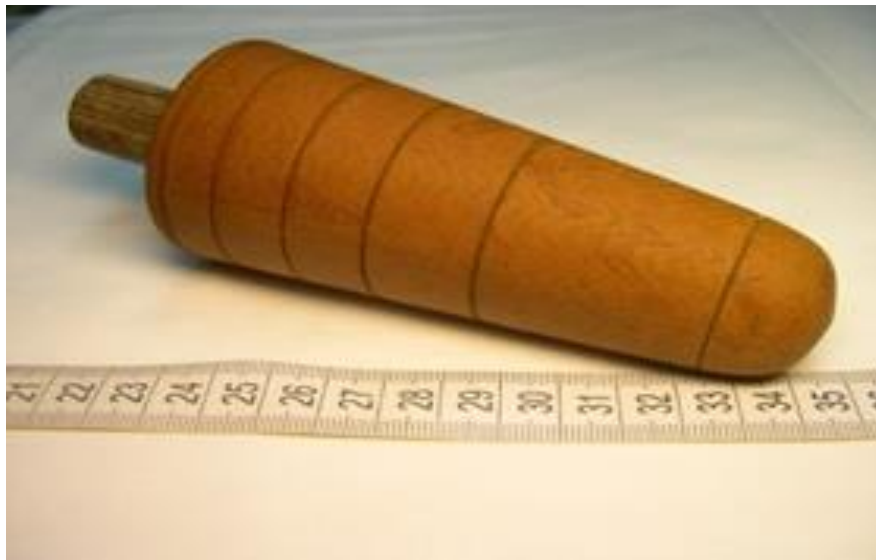
## **2.9. Техника пневмодивульсии анального сфинктера с иссечением трещины**

Под спинальной анестезией в условиях операционной в положении для литотомии выполняется ревизия перианальной области и анального канала. Далее, в анальный канал, для измерения диаметра анального канала, вращательными движениями вводят специальный градуированный конус с усилием не более 2 кг до его максимального соприкосновения со стенками анального канала (Рисунок 10). Каждое деление

на конусе соответствует определённому диаметру анального канала – 41, 45, 48 и 51 мм, соответственно (Рисунок 11). После этого измерительный прибор извлекается из заднего прохода и на его место устанавливается пневмобаллон необходимого диаметра, с надетым на него латексным чехлом, предварительно смазанный гелем «Катеджель» (Рисунок 12).

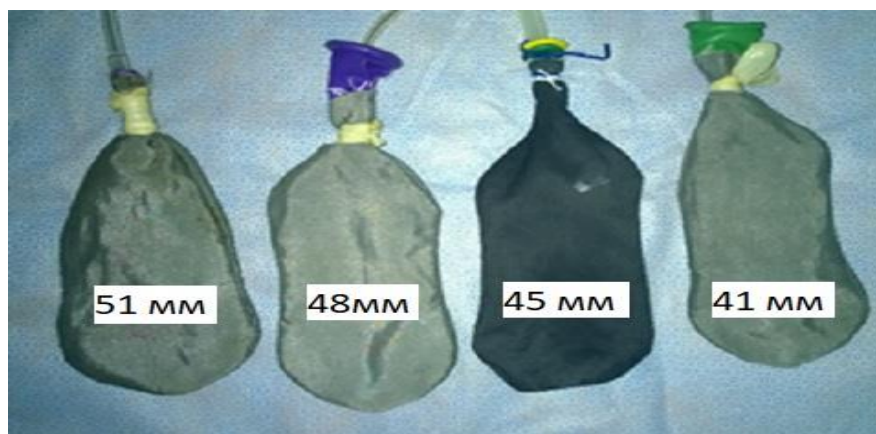


**Рисунок 10** – Градуированный конус с усилием не более 2 кг [2]



**Рисунок 11** – Конус для измерения диаметра анального канала [2]





**Рисунок 12** – Пневмобаллоны различного диаметра [2]

Путем постепенного нагнетания воздуха (в течение 1 минуты) до 0,7 атмосферы баллон полностью расширяется до своего предельного диаметра, и в течение 7 минут производится пневмодивульсия анального сфинктера (Рисунок 13). Затем баллон сдувается и извлекается из анального канала. После чего производится обработка анального канала, а затем операционного поля водным раствором 0,05%-го хлоргексидина. Далее, под контролем ректального зеркала при помощи электрокоагуляции производится экономное иссечение анальной трещины без рассечения внутреннего сфинктера заднего прохода.



**Рисунок 13** – Пневмодивульсия анального сфинктера [2]

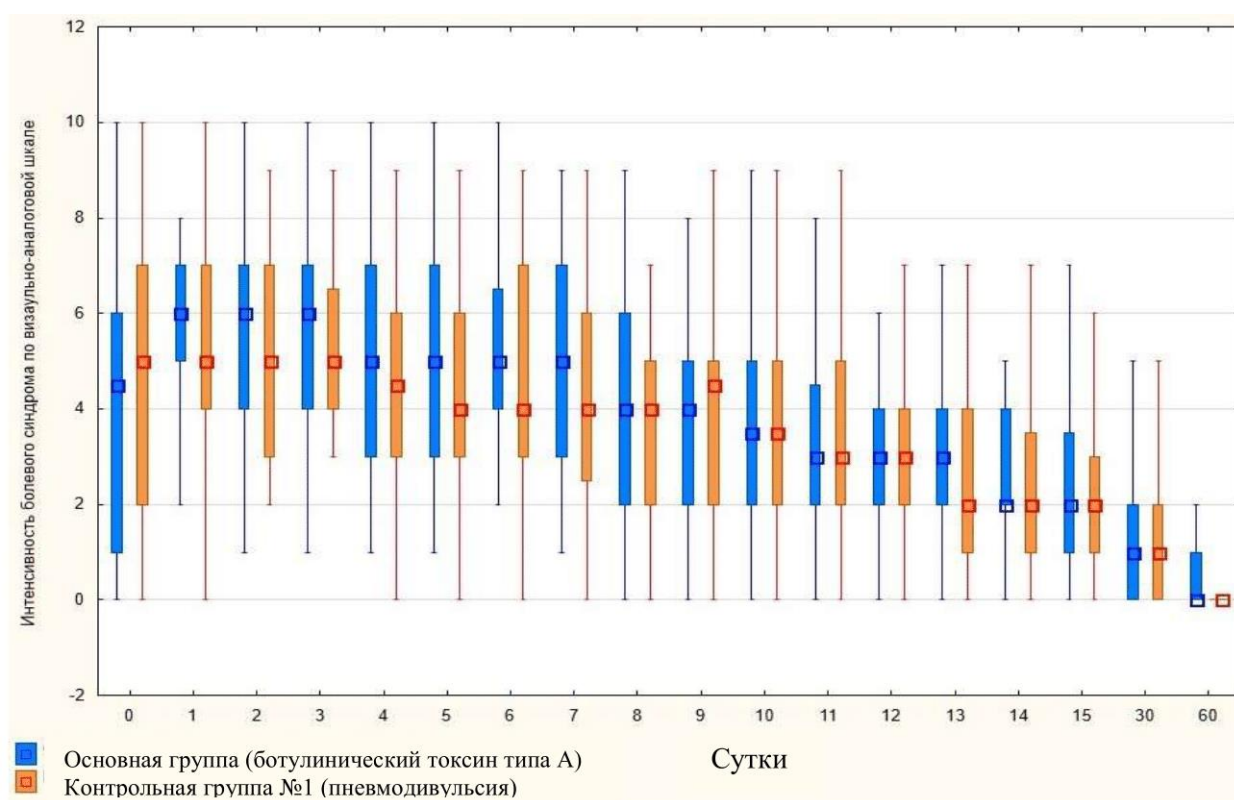
## 2.10. Статистическая обработка результатов

Непараметрические непрерывные данные описывали медианой и квартилями. Межгрупповое сравнение проводили критерием Манна – Уитни. Параметрические непрерывные данные описывали средним и стандартным отклонением. Межгрупповое сравнение проводили t-критерием. Вид распределения непрерывных данных проводили критерием Шапиро – Уилка. Бинарные данные сравнивали двусторонним критерием Фишера. Анализ проводился в статистической программе Statistica v. 13.0 (Tibco, США). При сравнении более двух групп использовалась поправка множественного сравнения Бонферони. Анализ непрерывных данных в зависимых группах проводили критерием знаков. Факторный анализ осуществлялся с помощью логистической регрессии.

### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНОЙ СО СПАЗМОМ СФИНКТЕРА С ПРИМЕНЕНИЕМ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А В СУММАРНОЙ ДОЗИРОВКЕ 10 ЕД И МЕТОДА ПНЕВМОДИВУЛЬСИИ (ПЕРВЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)

#### 3.1. Болевой синдром и потребность в анальгетиках

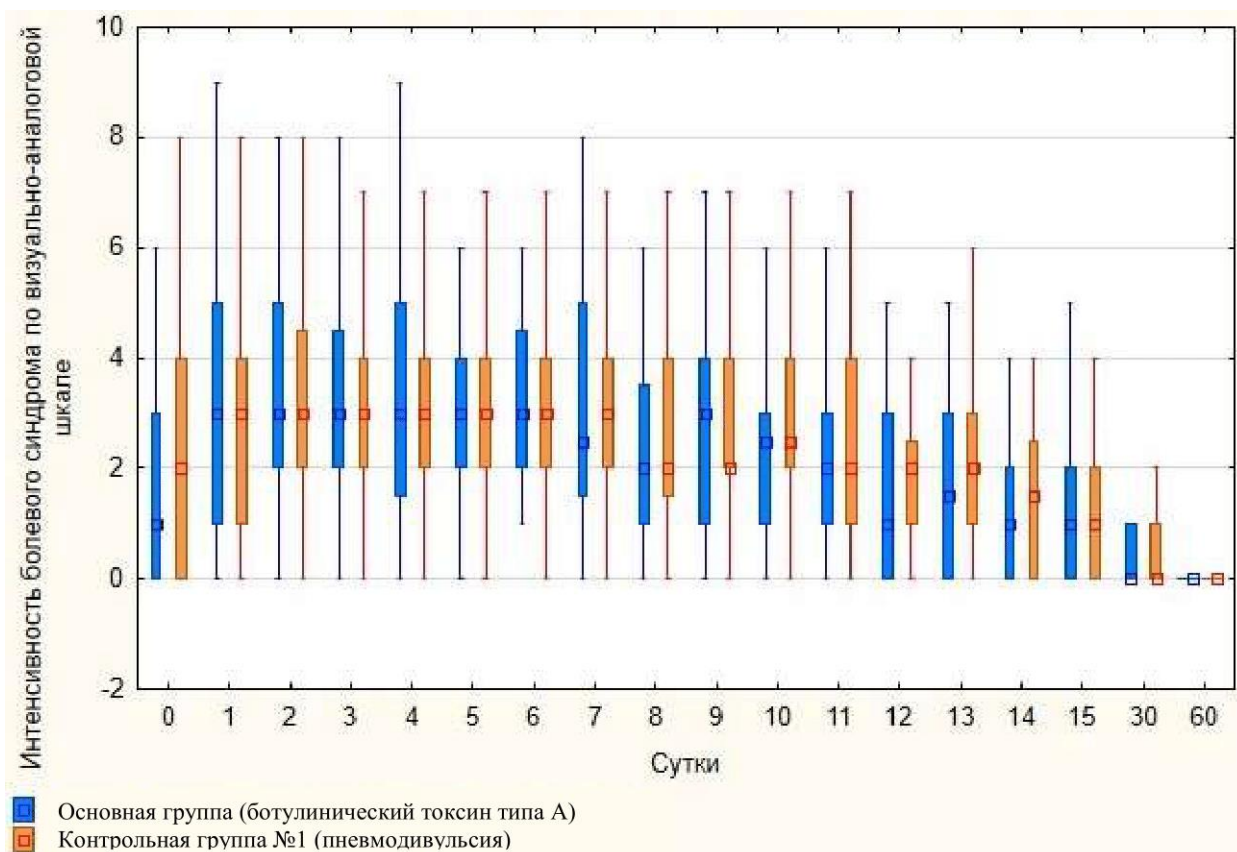
Болевой синдром до операции был идентичен в основной и контрольной группе № 1 и составлял 4,5 (1; 6) и 5 (2; 7) по ВАШ после дефекации (Рисунок 14),  $p = 0,45$  и 1 (0; 3) и 2 (0; 4) в течение дня (Рисунок 15),  $p = 0,39$ , соответственно.



**Рисунок 14** – Интенсивность болевого синдрома после дефекации в группах исследования до операции и в послеоперационном периоде

На протяжении первых 6 суток после операции болевой синдром после дефекации в обеих группах был сопоставим и в среднем равнялся 6 баллам по визуально-аналоговой шкале. Начиная с 7-го дня интенсивность боли постепенно снижалась как в основной, так и в контрольной группе № 1, и к 14-м суткам, пациенты отмечали интенсивность боли на уровне 2 баллов после дефекации и 1 в течение дня.

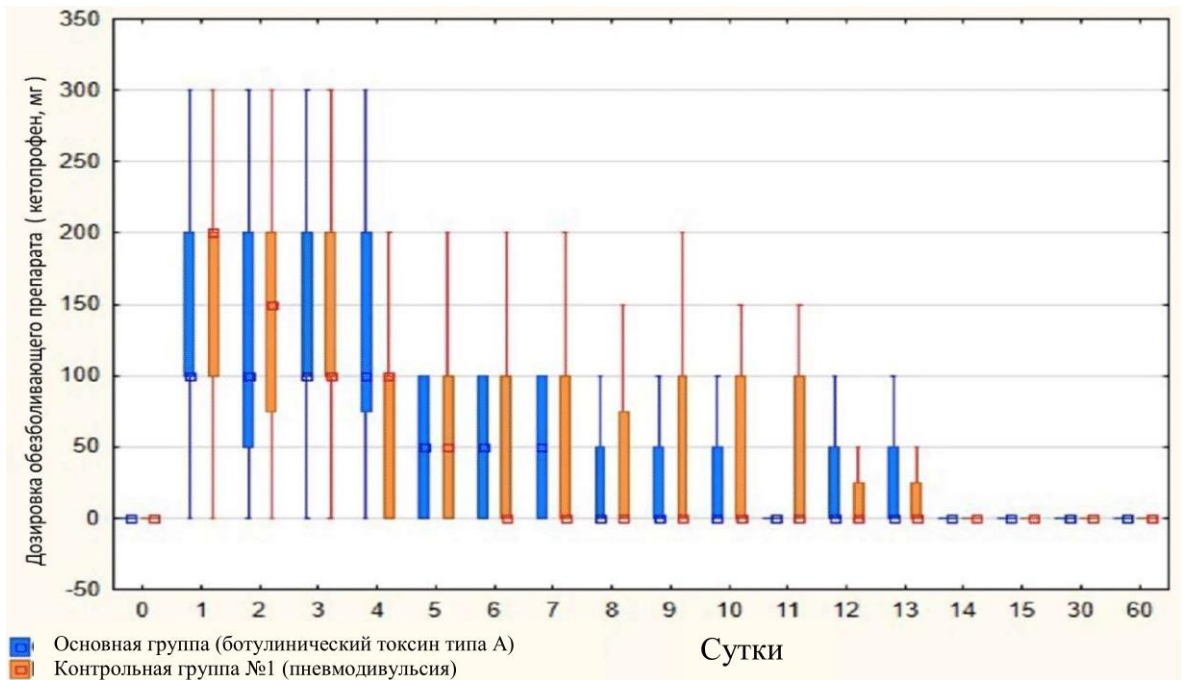




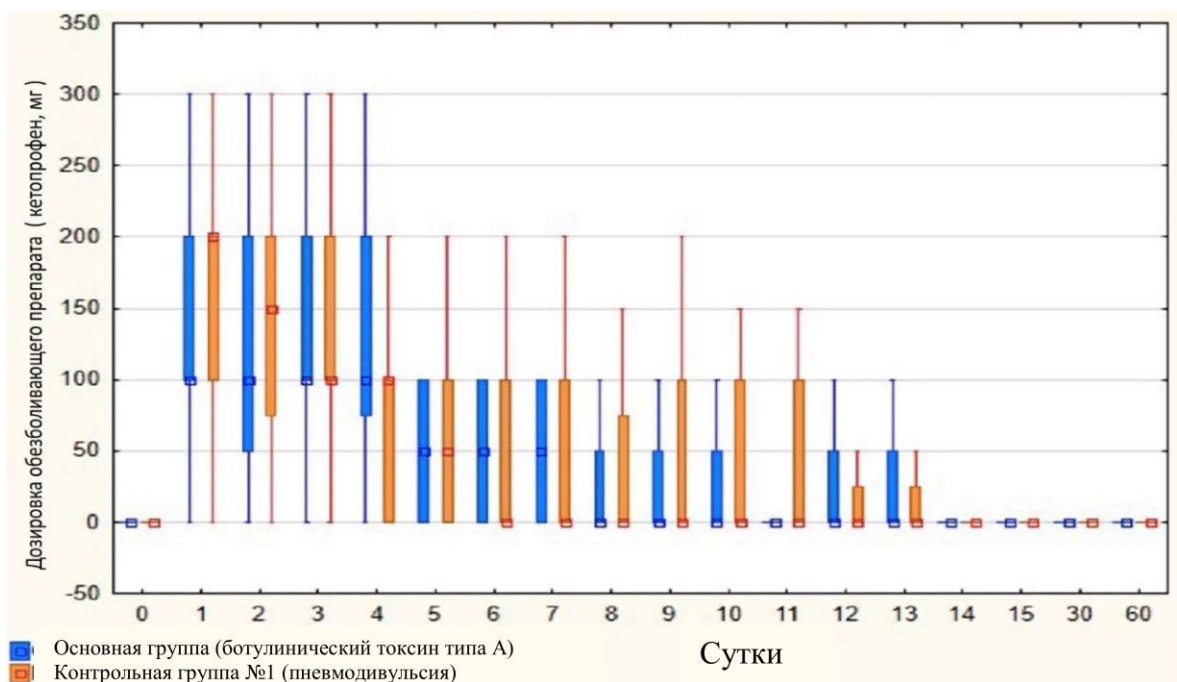
**Рисунок 15** – Интенсивность болевого синдрома в течение дня до операции и в послеоперационном периоде

Велся учет количества анальгетиков в послеоперационном периоде. В качестве обезболивающего препарата использовался кетопрофен (50 мг). Каждый день, пациенты отмечали в анкете количество уколов/таблеток, потребовавшихся для купирования болевого синдрома. До операции один больной, включенный в контрольную группу № 1, принимал обезболивающие препараты (кетопрофен 50 мг по 3 таблетки в сутки) и один больной основной группы – кетопрофен 50 мг по 2 таблетки в сутки (Рисунок 16).

В послеоперационном периоде прием анальгетиков потребовался 27 пациентам после инъекции ботулинического токсина типа А и 23 – после пневмодивульсии анального сфинктера. Таким образом, один больной основной группы и один контрольной группы № 1 не нуждались в приеме обезболивающих препаратов. В течение первых двух суток после операции пациентам требовалось в среднем 200 мг кетопрофена (Рисунок 17).



**Рисунок 16** – Удельный вес пациентов (%) принимавших анальгетики в предоперационном периоде и после операции



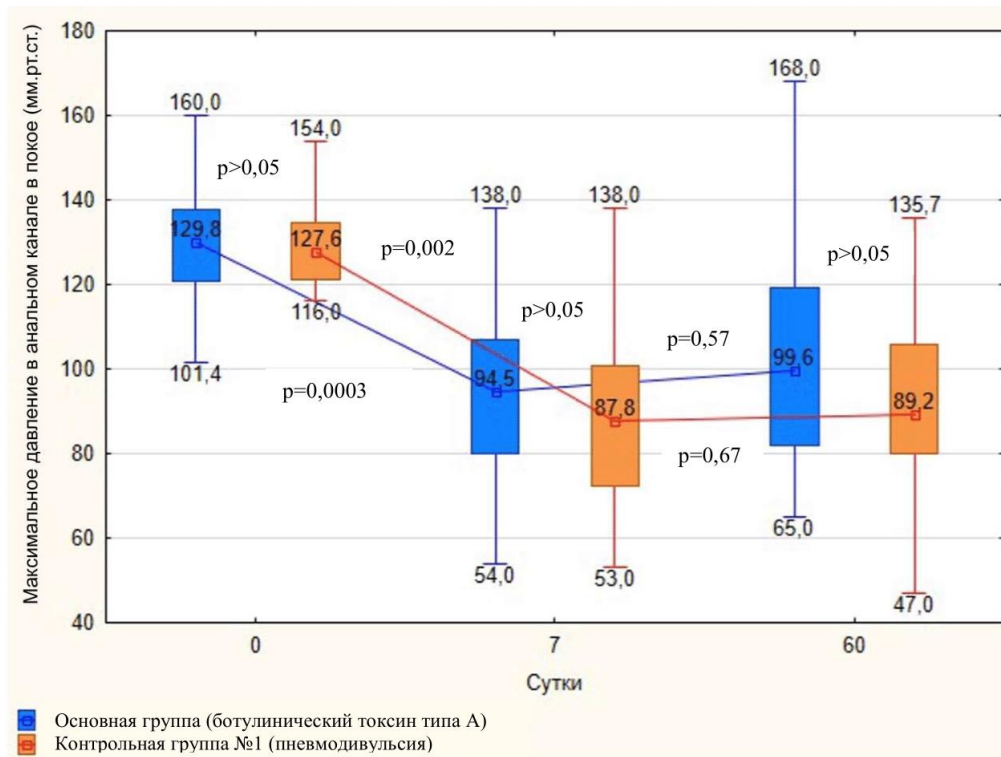
**Рисунок 17** – Дозировка обезболивающего препарата до операции и в различные сроки послеоперационного периода

Далее, дозировка снижалась до 100 мг. К 6-м суткам она достигала значения в 50 мг. Медиана длительности приема анальгетиков в основной группе (ботулини-

ческий токсин типа А) равнялась 7 (4; 14) дням, а в контрольной группе № 1 (пневмодивульсия) – 8 (4; 16),  $p = 0,87$ . Статистически значимой разницы между группами получено не было.

### 3.2. Функциональные результаты лечения

Всем пациентам до операции, на 7-е и 60-е сутки послеоперационного периода была выполнена аноректальная манометрия (профилометрия). До операции у всех больных, включённых в исследование, был подтвержден спазм внутреннего сфинктера (Рисунок 18).



**Рисунок 1** – Максимальное давление в анальном канале в покое до операции и в послеоперационном периоде

Анализируя данные, полученные на 7-е 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-е 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,  $p > 0,05$  (Рисунок 18). Вместе с тем у 10 (36%) пациентов основной группы и у 7 (29%) – контрольной группы № 1 на 7-е сутки после вмешательства максимальное давление в анальном канале в покое достигло нормальных показателей, у 6 (21%) и у 5 (21%) наблюдались повышенные показатели. При этом снижение максимального давления в анальном канале в покое на 7-е сутки в основной группе отмечено у 12 (43%) пациентов, в контрольной группе № 1 также – у 12 (50%) (Таблица 5).

**Таблица 5** – Распределение больных по уровню максимального давления в анальном канале в покое на 7-е сутки

<i>Максимальное давление в анальном канале в покое</i>	<i>Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), n = 28</i>	<i>Контрольная группа № 1 (пневмодивульсия), n = 24</i>	<i>p</i>
Повышено (> 112,2 мм рт. ст.)	6 (21%)	5 (21%)	0,85
Норма (89,4–112,2 мм рт. ст.)	10 (36%)	7(29%)	
Снижено (< 89,4 мм рт. ст.)	12 (43 %)	12 (50%)	

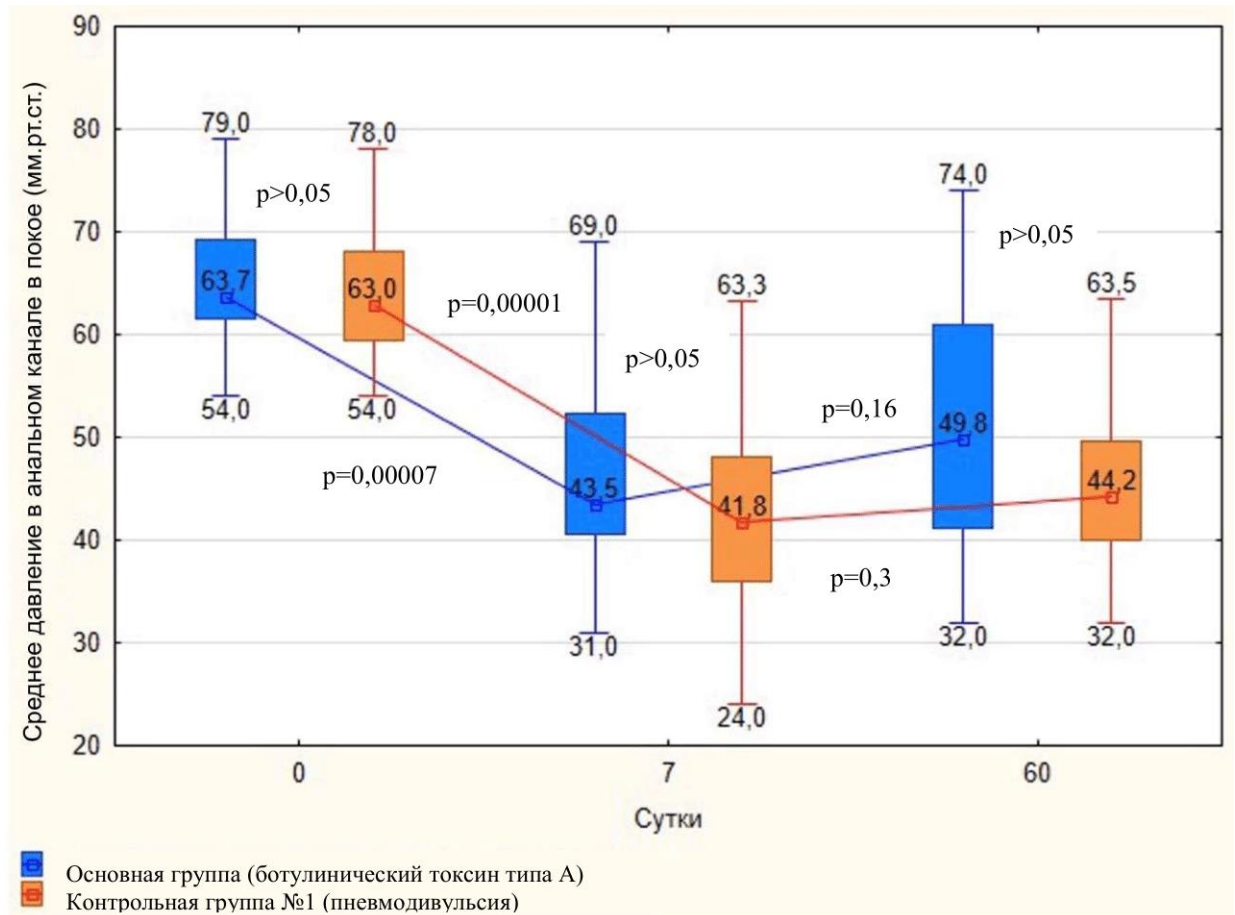
Максимальное давление в анальном канале в покое на 60-е сутки послеоперационного периода было снижено у 11 (39%) пациентов основной и 12 (50%) – контрольной группы № 1, нормальные показатели отмечены у 9 (32%) и 9 (37,5%) пациентов, спазм внутреннего сфинктера сохранялся у 8 (29%) и у 3 (12,5%) человек,  $p = 0,36$  (Таблица 6).

**Таблица 6** – Распределение больных по уровню максимального давления в анальном канале в покое через 60 дней после операции

<i>Максимальное давление в анальном канале в покое</i>	<i>Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), n = 28</i>	<i>Контрольная группа № 1 (пневмодивульсия), n = 24</i>	<i>p</i>
Повышено (> 112,2 мм рт. ст.)	8 (29%)	3 (12,5%)	0,36
Норма (89,4–112,2 мм рт. ст.)	9 (32%)	9 (37,5%)	
Снижено (< 89,4 мм рт. ст.)	11 (39%)	12 (50%)	

На 7-е 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.,  $p = 0,00001$ ) (Рисунок 19).



**Рисунок 2** – Среднее давление в анальном канале в покое до операции и в послеоперационном периоде

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,  $p > 0,05$ .

Снижение среднего давления в анальном канале в покое на 7-е сутки в основной группе отмечено у 14 (50%) пациентов, в контрольной группе № 1 – у 13 (54%). Нормальные показатели наблюдались в основной группе у 9 (32%) больных, в контрольной группе № 1 – у 9 (37%). Спазм сфинктера сохранялся у 5 (18%) пациентов основной группы и у 2 (9%) пациентов контрольной группы № 1. Статистически значимых различий между группами выявлено не было,  $p = 0,6$  (Таблица 7).

**Таблица 1** – Распределение больных по уровню среднего давления в анальном канале в покое на 7-е сутки

<i>Среднее давление в анальном канале в покое</i>	<i>Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), n = 28</i>	<i>Контрольная группа № 1 (пневмодивульсия), n = 24</i>	<i>p</i>
Повышено (> 60,4 мм рт. ст.)	5 (18%)	2 (9%)	0,6
Норма (44,0–60,4 мм рт. ст.)	9 (32%)	9 (37%)	
Снижено (< 44,0 мм рт. ст.)	14 (50%)	13 (54%)	

Среднее давление в анальном канале в покое на 60-е сутки послеоперационного периода было снижено у 11(39%) пациентов основной и 11 (46%) – контрольной группы № 1. Нормальные показатели отмечены у 9 (32%) и 10 (42%) пациентов, спазм внутреннего сфинктера сохранялся у 8 (29%) и у 3 (12%) больных, соответственно,  $p = 0,36$  (Таблица 8)

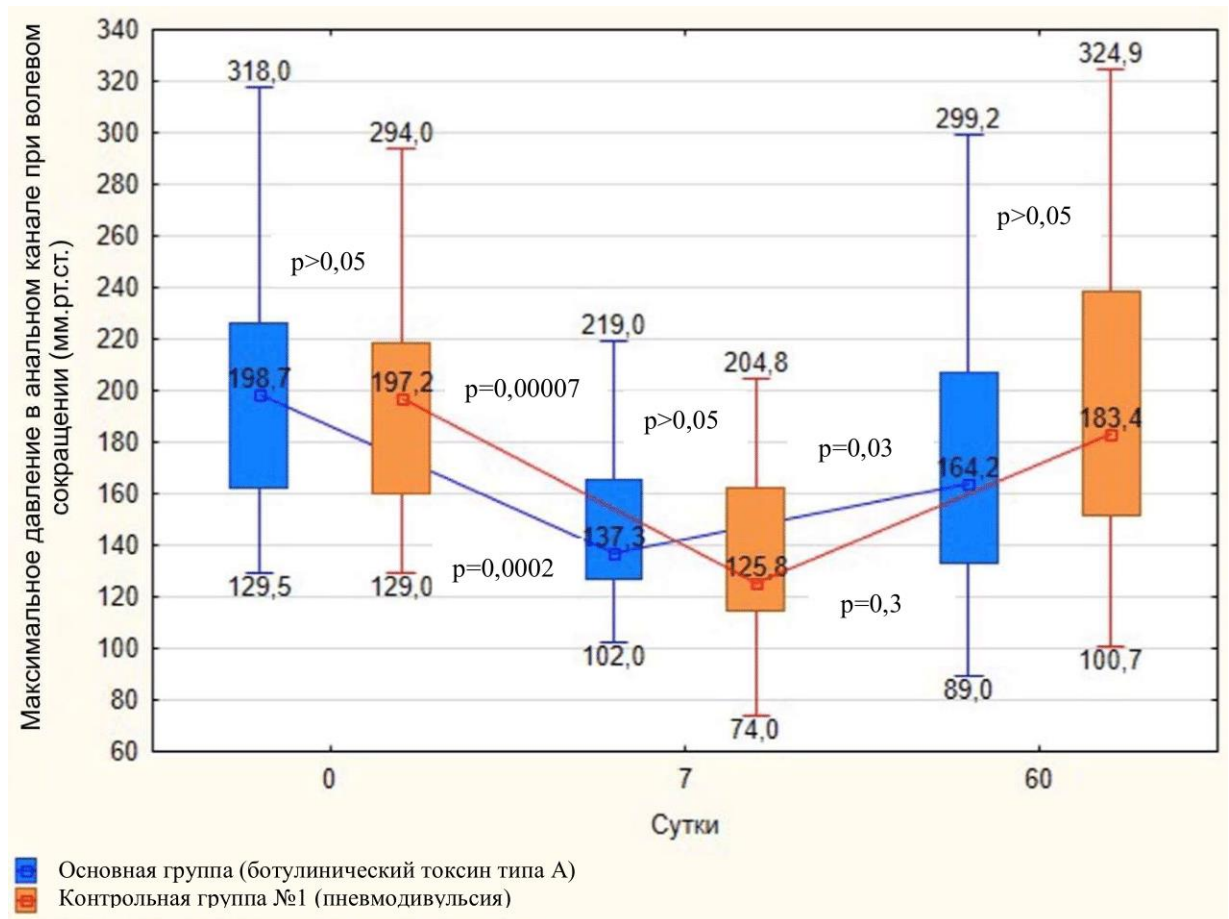
**Таблица 2** – Распределение больных по уровню среднего давления в анальном канале в покое на 60-е сутки

<i>Среднее давление в анальном канале в покое</i>	<i>Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), n = 28</i>	<i>Контрольная группа № 1 (пневмодивульсия), n = 24</i>	<i>p</i>
Повышено (> 60,4 мм рт. ст.)	8 (29%)	3 (12%)	0,36
Норма (44,0–60,4 мм рт. ст.)	9 (32%)	10 (42%)	
Снижено (< 44,0 мм рт. ст.)	11 (39%)	11 (46%)	

При анализе максимального давления в анальном канале при волевом сокращении выявлено статистически значимое его снижение на 7-е сутки после операции, как в основной, так и контрольной группе № 1 (с 198,7 до 137,3 мм рт. ст.,  $p = 0,0002$  и с 197,2 до 125,8 мм рт. ст.,  $p = 0,00007$ , соответственно).

На 60-е 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-е сутки выявлено не было,  $p = 0,15$  (Рисунок 20).





**Рисунок 3** – Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении до операции и в послеоперационном периоде

При этом снижение максимального давления в анальном канале при волевом сокращении на 7-е сутки в основной группе отмечено у 5 (18%) пациентов, в контрольной группе – у 9 (37,5%). Нормальные показатели наблюдались в основной группе у 12 (43%) больных, в контрольной группе – у 6 (25%). Повышение максимального давления в анальном канале при волевом сокращении выявлено у 11 (39%) пациентов основной группы и у 9 (37,5%) пациентов контрольной группы № 1. Статистически значимых различий между группами выявлено не было,  $p = 0,21$  (Таблица 9).

Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении на 60-е сутки послеоперационного периода было снижено у 5 (18%) пациентов основной и у 3 (13%) контрольной группы № 1. Нормальные показатели отмечены у 6 (21%) и 2 (8%) пациентов. Повышение максимального давления в анальном канале при волевом сокращении выявлено у 17 (61%) больных в группе с применением ботулинического

токсина типа А и у 19 (79%) больных в группе пневмодивульсии. Статистически значимых различий между группами выявлено не было,  $p = 0,31$  (Таблица 10).

**Таблица 9** – Распределение больных по уровню максимального давления в анальном канале при волевом сокращении на 7-е сутки после операции

<i>Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении</i>	<i>Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), n = 28</i>	<i>Контрольная группа № 1 (пневмодивульсия), n = 24</i>	<i>p</i>
Повышено (> 149,7 мм рт. ст.)	11 (39%)	9 (37,5%)	0,21
Норма (124,5–149,7 мм рт. ст.)	12 (43%)	6 (25%)	
Снижено (< 124,5 мм рт. ст.)	5 (18%)	9 (37,5%)	

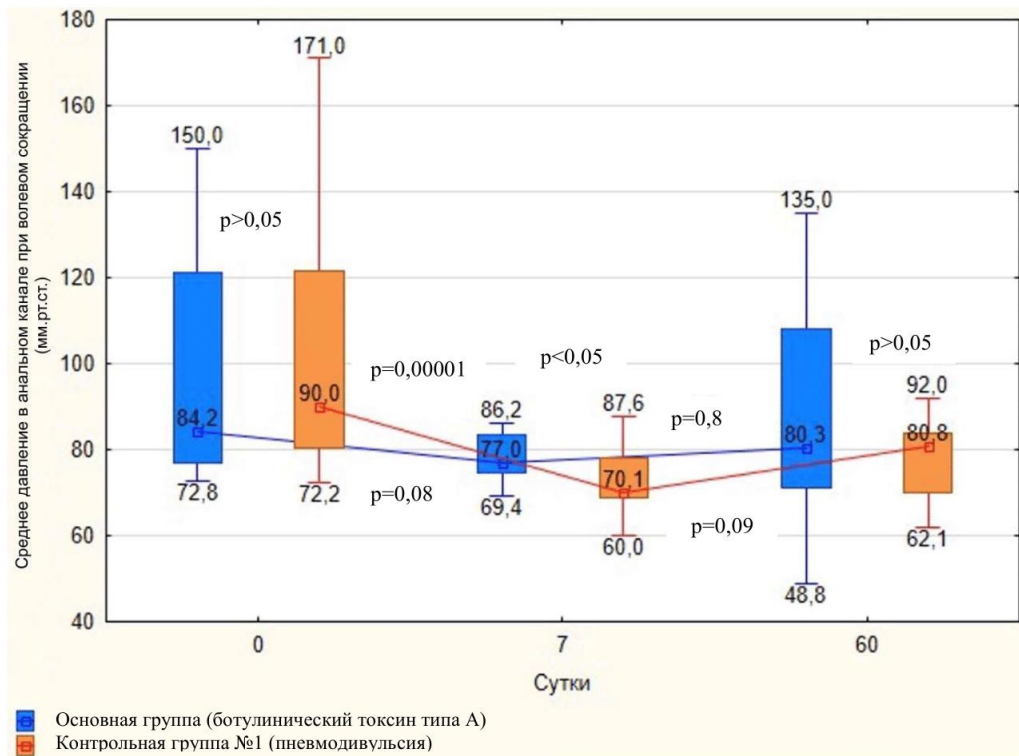
**Таблица 10** – Распределение больных по уровню максимального давления в анальном канале при волевом сокращении на 60-е сутки после операции

<i>Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении</i>	<i>Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), n = 28</i>	<i>Контрольная группа № 1 (пневмодивульсия), n = 24</i>	<i>p</i>
Повышено (> 149,7 мм рт. ст.)	17 (61%)	19 (79%)	0,31
Норма (124,5–149,7 мм рт. ст.)	6 (21%)	2 (8%)	
Снижено (< 124,5 мм рт. ст.)	5 (18%)	3 (13%)	

В основной группе, после введения ботулинического токсина типа А, среднее давление в анальном канале при волевом сокращении на 7-й и 60-й дни не отличалось от исходных показателей,  $p = 0,66$  (Рисунок 21).

В то же время в контрольной группе № 1, после пневмодивульсии, на 7-й день наблюдалось его статистически значимое снижение с 90,0 до 70,1 мм рт. ст.,  $p = 0,00001$ . На 60-й 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. При сравнении среднего давления в анальном канале при волевом сокращении между группами его показатели на 7-й день были статистически значимо выше в основной, чем в контрольной группе,  $p = 0,01$  (Рисунок 21).





**Рисунок 21** - Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении до операции и в послеоперационном периоде

При этом снижение среднего давления в анальном канале при волевом сокращении на 7-е сутки после операции в основной группе отмечено у 2 (7%) пациентов, в контрольной группе № 1 – у 5 (21%). Нормальные показатели наблюдались в основной группе у 6 (22%) больных, в контрольной группе № 1 – у 4 (17%).

Повышение среднего давления в анальном канале при волевом сокращении выявлено у 20 (71%) пациентов основной группы и у 15 (62%) – контрольной группы № 1. Статистически значимых различий между группами выявлено не было,  $p = 0,34$  (Таблица 11).

**Таблица 11** – Распределение больных по уровню среднего давления в анальном канале при волевом сокращении на 7-е сутки после операции

Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении	Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), $n = 28$	Контрольная группа № 1 (пневмодивульсия), $n = 24$	$p$
Повышено (> 85,5 мм рт. ст.)	20 (71%)	15 (62%)	0,34
Норма (67,7–85,5 мм рт. ст.)	6 (22%)	4 (17%)	
Снижено (< 67,7 мм рт. ст.)	2 (7%)	5 (21%)	

Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении на 60-е сутки послеоперационного периода было снижено у 2 (7%) пациентов основной и у 3 (12%) – контрольной группы № 1. Нормальные показатели отмечены у 10 (36%) и 4 (17%) пациентов, соответственно, повышение среднего давления в анальном канале при волевом сокращении выявлено у 16 (57%) больных в группе с применением ботулинического токсина типа А и у 17 (71%) – в группе пневмодивульсии,  $p = 0,28$  (Таблица 12).

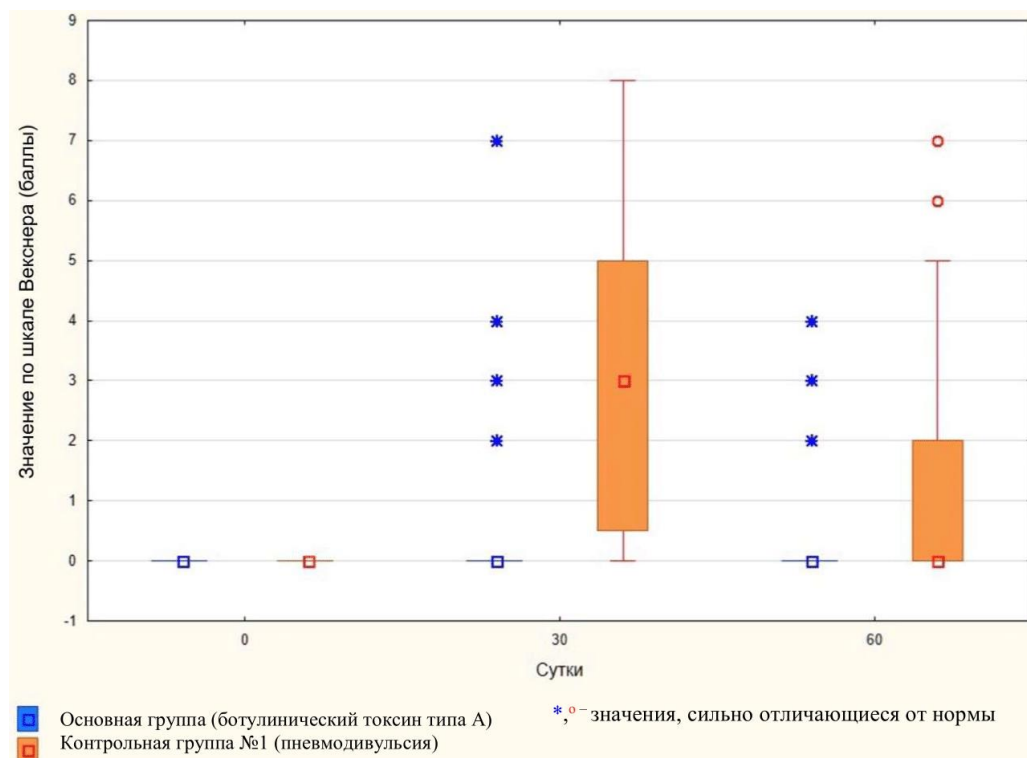
**Таблица 12** – Распределение больных по уровню среднего давления в анальном канале при волевом сокращении на 60-е сутки после операции

<i>Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении</i>	<i>Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), n = 28</i>	<i>Контрольная группа № 1 (пневмодивульсия), n = 24</i>	<i>p</i>
Повышено (> 85,5 мм рт. ст.)	16 (57%)	17 (71%)	0,28
Норма (67,7–85,5 мм рт. ст.)	10 (36%)	4 (17%)	
Снижено (< 67,7 мм рт. ст.)	2 (7%)	3 (12%)	

### **3.3. Результаты оценки функции держания анального сфинктера по шкале Wexner**

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 (Рисунок 22). На 30-е сутки послеоперационного периода жалобы на недержание отмечали 6 (21%) пациентов основной группы и 18 (75%) – контрольной группы № 1,  $p = 0,0002$  (Таблица 13). 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 (10,7%) человек основной и у 10 (41%) контрольной группы №1,  $p = 0,02$  (Таблица 13), значения по шкале Wexner – 3 (2; 4) балла и 2 (2;5) балла,  $p=0,01$ , соответственно. 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;  $p = 0,52$ .



**Рисунок 22**– Результаты оценки функции держания по шкале Wehner в группах до операции и через 30, 60 дней после вмешательства

**Таблица 13** – Число пациентов с явлениями транзиторной анальной инконтиненции до и после операции по шкале Wehner (норма = 0 баллов)

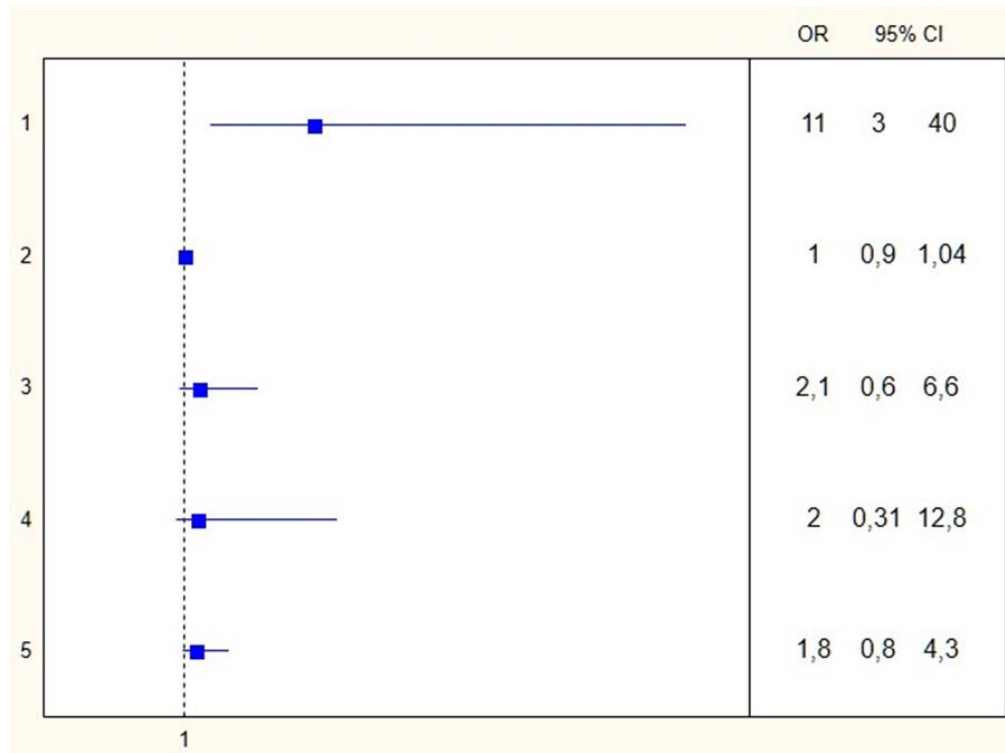
Сроки	Число больных с явлениями транзиторной недостаточности анального сфинктера		p
	Основная группа, n = 28	Контрольная группа № 1, n = 24	
До операции	0	0	–
30-е сутки	6 (21%)	18 (75%)	0,0002
60-е сутки	3 (10,7%)	10 (41%)	0,02

При проведении анализа факторов риска сохранения послеоперационной недостаточности анального сфинктера на 30 и 60-е сутки между группами статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 14). 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. Методом логистической регрессии выявлено, что на сохранение транзиторной анальной инконтиненции в течение 30 дней послеоперационного периода влияет методика ликвидации спазма внутреннего сфинктера,  $p = 0,0002$  (Таблица 14).

**Таблица 14**– Факторы риска, способные повлиять на развитие анальной инконтиненции в послеоперационном периоде (30 суток после оперативного вмешательства)

Факторы риска	ОШ (ДИ 95%)	p
Метод лечения: – пневмодивульсия – ботулинический токсин тип А	11 (3–40) 1	0,0002
Возраст пациентов	1,0 (0,9–1,04)	0,89
Пол: – женский – мужской	2,1 (0,6–6,6) 1	0,2
Количество родов: – 2 и более – 0-1	2,0 (0,31–12,8) 1	0,46
Осложненные роды: – да – нет	1,8 (0,8–4,3) 1	0,13

Такие факторы, как возраст, пол, количество родов и их осложнения статистически значимо не оказывают воздействия на развитие недостаточности анального сфинктера (Рисунок 23).



*Примечание* – 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)

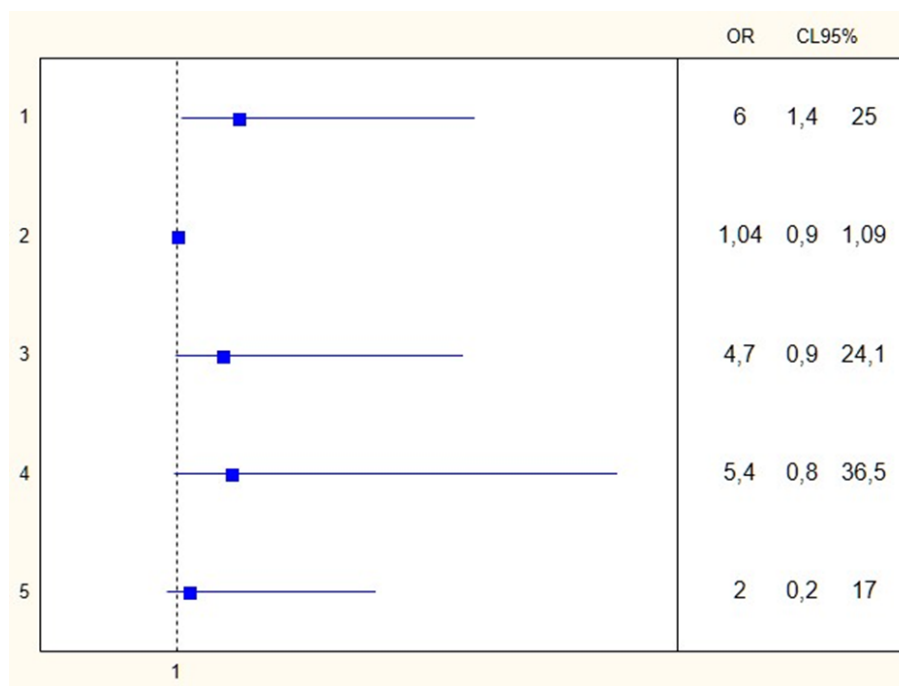
**Рисунок 23** – Факторы, влияющие на сохранение транзиторной анальной инконтиненции (30 суток послеоперационного периода)

В равной мере через 60 дней после операции риск сохранения транзиторной анальной инконтиненции статистически значимо зависит от способа релаксации внутреннего сфинктера,  $p = 0,015$  (Таблица 15).

**Таблица 15** – Факторы риска, способные повлиять на развитие анальной инконтиненции в послеоперационном периоде (60 суток после оперативного вмешательства)

Факторы риска	ОШ (ДИ 95%)	$p$
Метод лечения: – пневмодивульсия – ботулинический токсин тип А	6 (1,4–2540) 1	0,015
Возраст пациентов	1,04 (0,9–1,09)	0,11
Пол: – женский – мужской	4,7 (0,9–24,1) 1	0,06
Количество родов: – 2 и более – 0-1	5,4 (0,8–36,5)	0,08
Осложненные роды: – да – нет	2 (0,2–173) 1	0,52

Влияние других рассматриваемых факторов риска развития НАС не подтверждено статистически,  $p < 0,05$  (Рисунок 24).



*Примечание* – 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 24** – Факторы, влияющие на сохранение транзиторной анальной инконтиненции (60 суток после операции)

### 3.4. Характеристика осложнений и длительность нетрудоспособности

В послеоперационном периоде различные осложнения наблюдались у 17 (60,7%) больных основной и у 12 (50%) – контрольной группы № 1,  $p = 0,7$  (Таблица 16).

**Таблица 16** – Характер и частота осложнений в послеоперационном периоде в основной и контрольной группе № 1

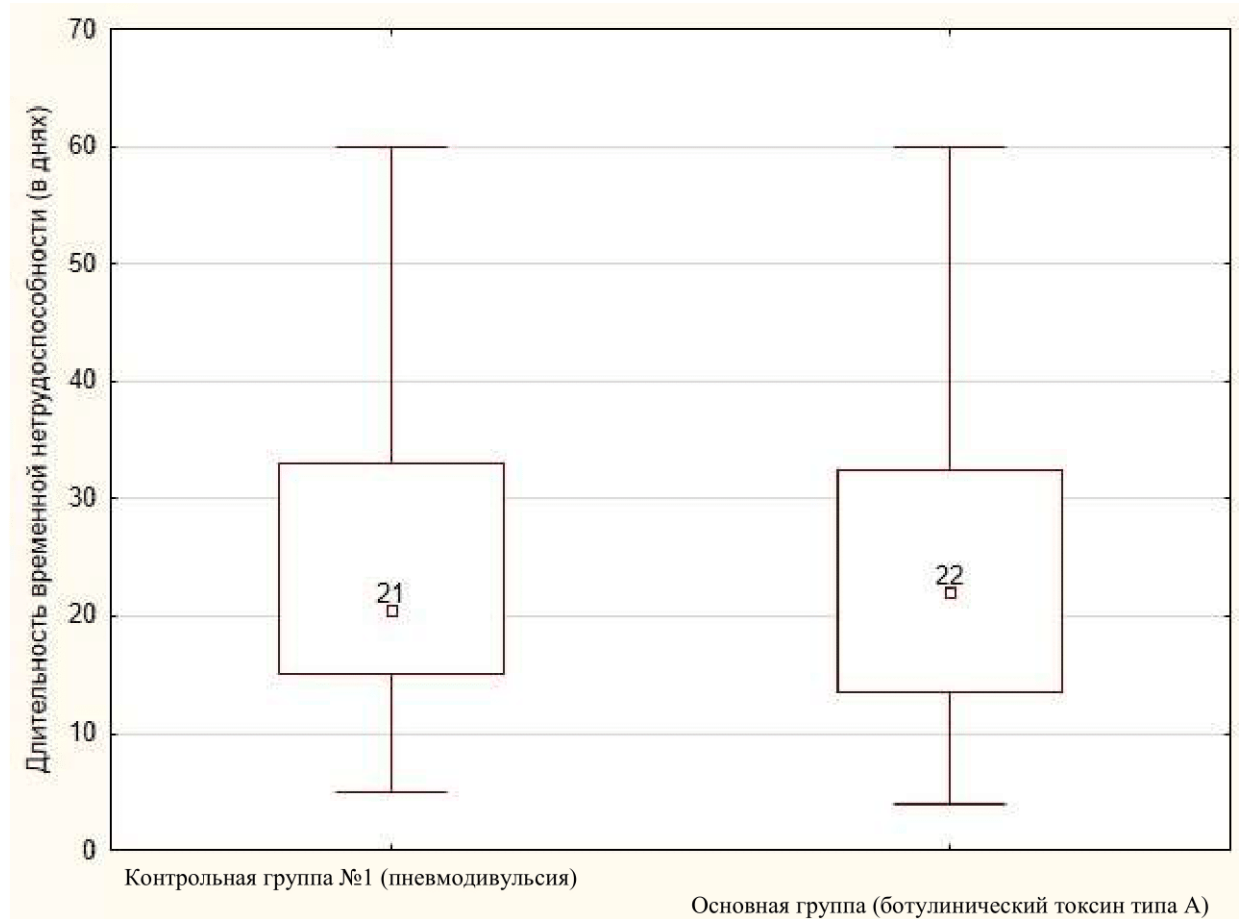
Характер осложнений	Метод релаксации спазма внутреннего сфинктера		p
	Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), n = 28	Контрольная группа № 1 (пневмодивульсия), n = 24	
Гематома перианальной области	1 (3%)	2 (8%)	0,84
Тромбоз наружных геморроидальных узлов	6 (21%)	1 (4%)	0,1
Задержка мочеиспускания	0	1 (4%)	0,46
Длительно незаживающая рана	10 (36%)	7 (29%)	0,76

Гематома перианальной области образовалась у 1 (3%) пациента основной группы и у 2 (8%) – контрольной группы № 1,  $p = 0,84$  (Таблица 16). Тромбоз наружных геморроидальных узлов в группе с применением ботулинического токсина типа А возник у 6 (21%) пациентов, в то время как в группе с пневмодивульсией – у 1 (4%),  $p = 0,1$ . Задержка мочеиспускания в раннем послеоперационном периоде была отмечена у одного пациента контрольной группы и потребовала однократной катетеризации мочевого пузыря,  $p = 0,46$ .

Длительность временной нетрудоспособности в основной группе составила 22 (13,5; 32,5) дня, в контрольной группе № 1 – 20,5 (15; 30),  $p = 0,14$  (Рисунок 25).

При контрольном осмотре на 60 день послеоперационная рана зажила у 18 (64%) больных основной и у 17 (71%) – контрольной группы № 1,  $p = 0,76$ . При этом, среди 10 пациентов с незажившими ранами, в основной группе признаки спазма внутреннего сфинктера были выявлены у 5 (50%) пациентов, в контрольной группе № 1 – у 1 (14%) из 7 больных,  $p = 0,3$ . У одной пациентки основной группы на 60-е сутки после оперативного вмешательства рана не зажила вследствие сфор-

мировавшегося неполного внутреннего свища прямой кишки. У 5/10 пациентов основной группы и у 4/7 больных контрольной группы № 1, при посеве раневого отделяемого были выявлены возбудители инфекций, передающихся половым путем.



**Рисунок 25**– Длительность временной нетрудоспособности после проведенного лечения

В основной группе у 3/10 пациентов обнаружены трихомонады, кандиды и цитомегаловирусная инфекция, у 2/10 – трихомонады и кандиды. В контрольной группе № 1 в 1/7 наблюдении в соскобе с поверхности раны выявили трихомонады и золотистый стафилококк, у 3/7 – трихомонады, хламидии и диплококки. Всем пациентам с выявленными возбудителями половых инфекций была назначена антибактериальная терапия с учетом чувствительности возбудителя. В течение месяца на фоне проводимой терапии раны зажили у всех пациентов. Ниже приведен клинический пример, иллюстрирующий влияние наличия возбудителей половых инфекций на эпителизацию послеоперационной раны.

### Клинический пример № 1

Пациент В., 43 лет, предъявлял жалобы на боли в области заднего прохода. Интенсивность болевого синдрома была идентичной в течение дня и после дефекации, и составляла 4 балла. Из анамнеза известно, что данные жалобы отмечает в течение 8 месяцев. Признаков слабости анального жома при активном расспросе у пациента не выявлено. Оценка по шкале Wexner 0 баллов. Самостоятельно не лечился. Обезболивающие препараты не применял. Стул ежедневно, мягкий, оформленный. Из сопутствующей патологии отмечает хронический панкреатит вне обострения и остеохондроз шейного отдела позвоночника. При местном осмотре: перианальная область не изменена. Анус сомкнут. Анальный рефлекс сохранен. При разведении краев заднего прохода на 6 часах визуализируется дистальный край дефекта анодермы. При пальцевом исследовании тонус сфинктера повышен, волевые усилия удовлетворительные. На 6 часах пальпируется анальная трещина с рубцово-измененными краями, размерами 2,0 на 0,7 см. По данным аноректальной профилометрии выявлен спазм внутреннего сфинктера (среднее давление в анальном канале в покое 82 (52,2±8,2) мм рт. ст.; максимальное давление в анальном канале в покое 139 (100,8±11,4) мм рт. ст.; среднее давление в анальном канале при волевом сокращении 155 (76,6±8,9) мм рт. ст.; максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении 207 (137,1±12,6) мм рт. ст.). Пациент госпитализирован 07.03.2018 с диагнозом хроническая задняя анальная трещина со спазмом сфинктера. Рандомизирован в контрольную группу № 1. Операция от 07.03.2018 – пневмодивульсия анального сфинктера, иссечение трещины. С помощью анального диллятора определен диаметр анального канала – 47 мм. В анус введен баллон для пневмодивульсии диаметром 47 мм, произведено нагнетание воздуха в баллон до давления 0,7 атмосфер. После экспозиции 7 минут баллон удален. При помощи электрокоагуляции произведено иссечение анальной трещины на 6 часах с выведением раны на перианальную кожу. Ранних послеоперационных осложнений у пациента не наблюдалось. В течение недели интенсивность болевого синдрома после дефекации не превышала 3 баллов, в течение дня – 2 балла. Дозировка обез-



боливающего препарата (кетопрофен) в 1-е сутки послеоперационного периода составила 300 мг. В дальнейшем, на 2-е, 3-е, 4-е и 5-е сутки снизилась до 100 мг. Таким образом длительность приема анальгетиков составила 5 дней. В удовлетворительном состоянии пациент выписан из стационара на 7-е сутки после операции: выполнена аноректальная профилометрия, по результатам которой отмечено небольшое снижение среднего и максимального давления в анальном канале в покое на основании чего можно косвенно судить о некотором снижении тонуса внутреннего сфинктера; показатели давления при волевом усилии в пределах физиологических норм (среднее давление в анальном канале в покое 43,4 (52,2±8,2) мм рт. ст., максимальное давление в анальном канале в покое 83,5 (100,8±11,4) мм рт. ст., среднее давление в анальном канале при волевом сокращении 71,7 (76,6±8,9) мм рт. ст., максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении 125,6 (137,1±12,6) мм рт. ст.).

При осмотре пациента на 30-е сутки послеоперационного периода интенсивность болевого синдрома составляла 1 балл после дефекации и в течение дня. В течение месяца жалоб на недержание кишечного содержимого не наблюдалось (0 баллов по Кливлендской шкале инконтиненции). Послеоперационная рана определяется на 6 часах, без признаков воспаления, размерами 15×7 мм. Длительность временной нетрудоспособности составила 20 дней.

На контрольном осмотре пациента на 60-е сутки послеоперационного периода болевой синдром отмечается на уровне 1 балла после дефекации, в течение дня – не беспокоит. Признаков анальной инконтиненции не выявлено (0 баллов по шкале Wexner). При местном осмотре на 6 часах отмечается длительно незаживающая рана размерами 12×5 мм. По данным профилометрии спазм внутреннего сфинктера ликвидирован, показатели давления при волевом усилии в пределах физиологических норм (среднее давление в анальном канале в покое 48,1(52,2±8,2) мм рт. ст., максимальное давление в анальном канале в покое 98,5(100,8±11,4) мм рт. ст., среднее давление в анальном канале при волевом сокращении 82,6 (76,6±8,9) мм рт. ст., максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении 189,8 (137,1±12,6) мм рт. ст.). Пациенту выполнен соскоб из раны на ПЦР

для выявления инфекционных заболеваний, передающихся половым путем. В ране обнаружены трихомонады, диплококки и хламидии. Проведен курс лечения следующими препаратами: тинидазол 500 мг (в 1-й и 3-й дни – 4 таблетки, во 2-й и 4-й дни – 2 таблетки), начиная с 5 суток – джозамицин 500 мг (по 1 таблетке 2 р/д 9 дней), флуконазол (50 мг 1 р/д 9 дней). Далее рекомендовался прием пробиотиков (бифиформ по 1 капсуле 2 р/д в течение 10 дней). В качестве местной терапии, которая назначалась одновременно с началом приема пероральных препаратов – промывание раны раствором хлорофиллипта 1%-го спиртового, использование мазей, содержащих метронидазол на ночь, утром – мазь, содержащая офлоксацин. В течение месяца отмечена эпителизация послеоперационной раны на 6 часах.

У 3 (30%) пациентов после инъекции ботулинического токсина типа А и у 3(43%) пациентов после применения пневмодивульсии при клиническом и инструментальном обследовании, включающем профилометрию, эндоректальную ультразвукографию и соскоб из раны на ПЦР для выявления инфекций, передающихся половым путем, патологии выявлено не было. Больным была назначена местная терапия препаратом, содержащим в качестве стимулятора репаративных процессов человеческий рекомбинантный эпидермальный фактор роста. На фоне проводимого лечения у этих пациентов дефект эпителизировался в течение 2 недель.

Дополнительная релаксация внутреннего сфинктера потребовалась только 1 (10%) пациенту основной группы, у которого к концу 3 месяца наблюдения сохранялся спазм сфинктера и дефект анодермы. При повторной инъекции препарата на 1, 5, 7 и 11 часах по условному циферблату в суммарной дозировке 40 ЕД (10 ЕД в каждую точку) рана эпителизовалась через 50 дней.

Следующий клинический пример показывает, что введение ботулинического токсина типа А в большей дозировке эффективно ликвидирует спазм внутреннего сфинктера без клинических проявлений транзиторной анальной инконтиненции.

### **Клинический пример № 2**

Пациент Р., 27 лет, обратился в консультативную поликлинику ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» с жалобами на боли в области заднего прохода после дефекации в течение 15 часов, периодически помарки крови на

туалетной бумаге после стула. Интенсивность болевого синдрома по балльной шкале после дефекации – 6 баллов, в течение дня – 6 баллов. Оценка степени недержания по шкале Wexner – 0 баллов. Считает себя больным в течение 5 лет. Сопутствующих заболеваний нет. Консервативная терапия без выраженного положительного эффекта (мази, свечи). Общее состояние удовлетворительное. При местном осмотре: перианальная область не изменена. Расчесов и мацерации нет. Анус сомкнут. При разведении краев заднего прохода на 6 и 12 часах визуализируются дистальные края дефектов анодермы. При пальцевом исследовании тонус сфинктера повышен, волевые усилия удовлетворительные. Исследование резко болезненно. На 6 и 12 часах имеются дефекты анодермы 1,2×0,4 и 1,0×0,3 см, соответственно, с рубцово измененными краями и дном. Ректороманоскопия не проводилась в связи с выраженным болевым синдромом.

Больной обследован. По данным аноректальной профилометрии подтвержден спазм внутреннего сфинктера: максимальное давление в анальном канале в покое – 137,9 мм рт. ст., среднее давление в анальном канале в покое – 67,7 мм рт. ст., максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении – 196,7 мм рт. ст., среднее давление в анальном канале при волевом сокращении – 81,4 мм рт. ст. Пациенту установлен диагноз: Хронические передняя и задняя анальные трещины со спазмом сфинктера.

Пациент госпитализирован для оперативного лечения 26.07.2018. Рандомизирован в основную группу. Оперативное вмешательство выполнено 27.07.2018 в объеме иссечения трещин с медикаментозной релаксацией внутреннего сфинктера ботулиническим токсином типа А в суммарной дозировке 10 ЕД.

В послеоперационном периоде на 2-е сутки у пациента образовалась гематома перианальной области диаметром 1 см. На 7-е сутки после оперативного вмешательства болевой синдром после дефекации составлял 7 баллов, в течение дня – 1 балл. При осмотре по передней и задней полуокружностям заднего прохода имеются две послеоперационные раны размерами 30×10 мм, без признаков воспаления. По данным функционального исследования запирающего аппарата прямой кишки на 7-е сутки после операции показатели среднего и максимального давления

в анальном канале в покое на одном из каналов записи повышены до 73 и 138 мм рт. ст., при волевом сокращении в пределах физиологических норм, что косвенно свидетельствует о локальном повышении тонуса (локальный спазм) внутреннего анального сфинктера и сохранной сократительной способности наружного сфинктера. Пациент выписан из стационара на 7-й день после операции со следующими рекомендациями: диета богатая растительной клетчаткой, прием препаратов, содержащих пищевые волокна (Мукофальк, Фитомуцил), после дефекации гигиенический режим, после стула и на ночь свечи Метилурацил, перевязка с мазью Левомеколь.

На 30-е сутки интенсивность болевого синдрома после дефекации составляла 4 балла, в течение дня – 4 балла. Жалоб на недержание компонентов кишечного содержимого в течение месяца после операции пациент не предъявлял (0 баллов по шкале Wexner). При осмотре на 12 часах имеется послеоперационная рана без признаков воспаления размерами 10×5 мм, на 6 часах – послеоперационная рана без признаков воспаления размерами 12×7 мм. Работоспособность восстановлена на 54-е сутки после оперативного вмешательства.

На 60-й день интенсивность болевого синдрома после дефекации оценивалась больным на уровне 2 баллов, в течение дня – 0 баллов. Значение по Кливлендской шкале инконтиненции 0 баллов. При местном осмотре отмечена эпителизация послеоперационной раны на 12 часах, на 6 часах сохраняется дефект анодермы без признаков воспаления размерами 8×4 мм. При пальцевом исследовании: тонус сфинктера повышен, волевые усилия удовлетворительные. По данным аноректальной профилометрии выявлено повышение максимального давления в анальном канале в покое до 131 мм рт. ст. и среднего давления в анальном канале в покое до 69 мм рт. ст., что свидетельствует о спазме внутреннего сфинктера. Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении равнялось 207 мм рт. ст., среднее давление в анальном канале при волевом сокращении – 113 мм рт. ст. По данным УЗИ ректальным датчиком имеются ультразвуковые признаки дефекта эпителиальной выстилки анального канала на 6 часах по у. ц. Учитывая сохранение спазма внутреннего сфинктера по данным профилометрии, 28.09.2018 пациенту

выполнено повторное введение ботулинического токсина типа А во внутренний анальный сфинктер на 1, 5, 7 и 11 часах по условному циферблату в суммарной дозировке 40 ЕД без иссечения дефекта анодермы. При осмотре пациента спустя 2 месяца после повторного вмешательства дефект анодермы на 6 часах полностью эпителизировался. Оценка по шкале Wexner 0 баллов. По данным аноректальной манометрии показатели среднего и максимального давления в анальном канале в покое в пределах физиологических норм, на основании чего можно судить о ликвидации спазма внутреннего сфинктера. Показатели среднего и максимального давления при волевом усилии в пределах физиологических норм.

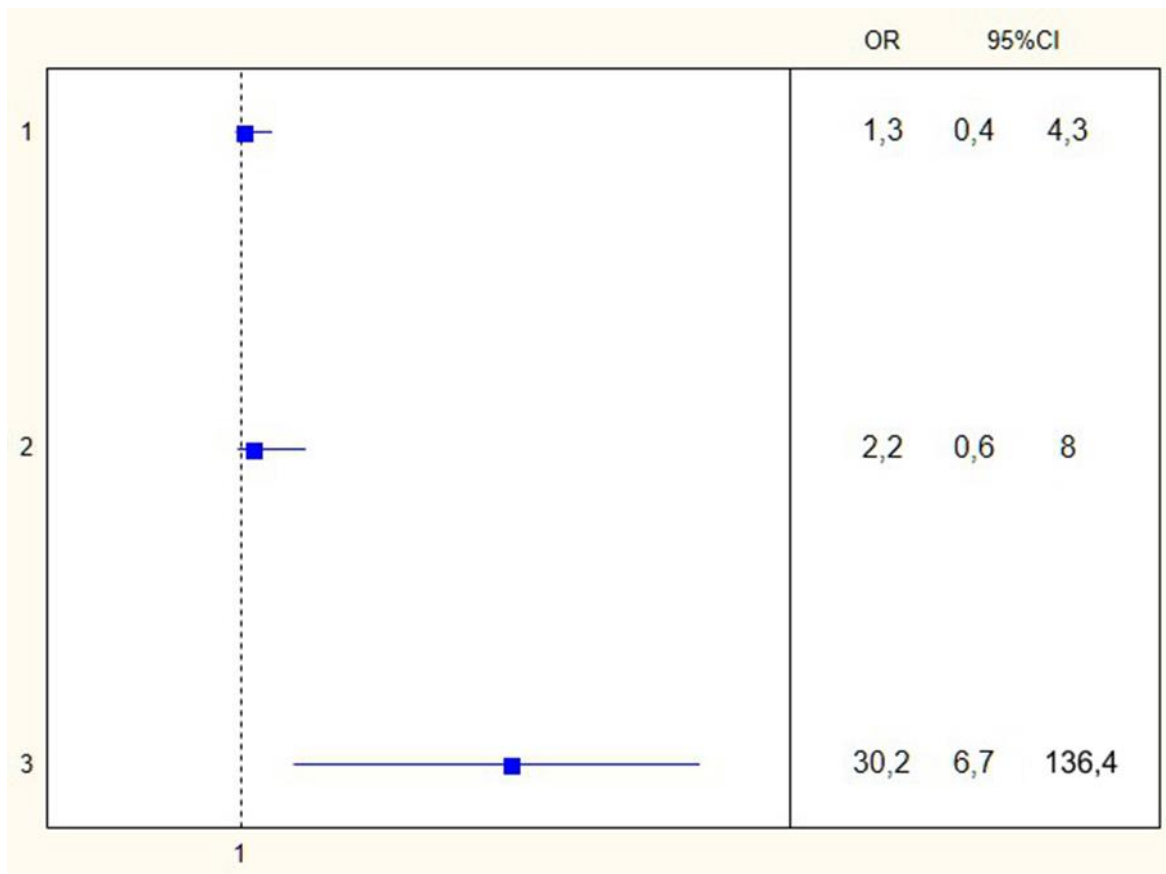
Проведен унивариантный анализ клинико-инструментальных факторов, влияющих на заживление послеоперационной раны (Таблица 17). При логистической регрессии установлено, что на сроки заживление послеоперационной раны, образовавшейся после иссечения хронической анальной трещины, значимо влияет только наличие возбудителей половых инфекций в области послеоперационной раны,  $p = 0,000009$  (Таблица 17).

**Таблица 17**– Факторы риска длительного незаживления послеоперационной раны

<i>Фактор риска</i>	<i>ОШ (ДИ 95%)</i>	<i>p</i>
Метод лечения: Ботулотоксин тип А Пневмодивульсия	1,3(0,4–4,3)	0,6
Сохраняющийся спазм сфинктера: Да Нет	2,2 (0,6–8) 1	0,24
Наличие специфических инфекций: Да Нет	30,2 (6,7–136,4) 1	0,000009

Метод лечения (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД и пневмодивульсия), а также сохраняющийся спазм внутреннего анального сфинктера не влияют на заживление послеоперационных ран (Рисунок 26).

В послеоперационном периоде интенсивность и продолжительность болевого синдрома, а также потребность в обезболивающих препаратах статистически значимо не различалась между группами.



*Примечание* – 1 – метод лечения (пневмодивульсия / ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД); 2 – спазм внутреннего сфинктера (Да/Нет); 3 – наличие специфических раневых инфекций (да/нет)

**Рисунок 26**– Факторы, влияющие на удлинение сроков заживления послеоперационных ран

Методы релаксации продемонстрировали схожую эффективность в отношении снятия спазма внутреннего сфинктера.

Однако данные функциональных исследований свидетельствуют, что пневмодивульсия, кроме ликвидации спазма внутреннего сфинктера, приводит к более значительному неблагоприятному воздействию на функцию наружного сфинктера прямой кишки, повышая шансы развития транзиторной анальной инконтиненции. При этом частота заживления послеоперационной раны не отличалась статистически значимо между группами, а шансы эпителизации не зависели от метода ликвидации спазма внутреннего сфинктера.

**Глава 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНОЙ СО СПАЗМОМ СФИНКТЕРА С ПРИМЕНЕНИЕМ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А В ДОЗИРОВКЕ 10 ЕД И МЕТОДА ПНЕВМОДИВУЛЬСИИ (ПЕРВЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)**

Отдаленные результаты лечения были изучены у 26 из 52 пациентов (у 16 [57%] из 28 человек основной группы и у 10 [41%] из 24 – контрольной группы № 1) (Рисунок 27).

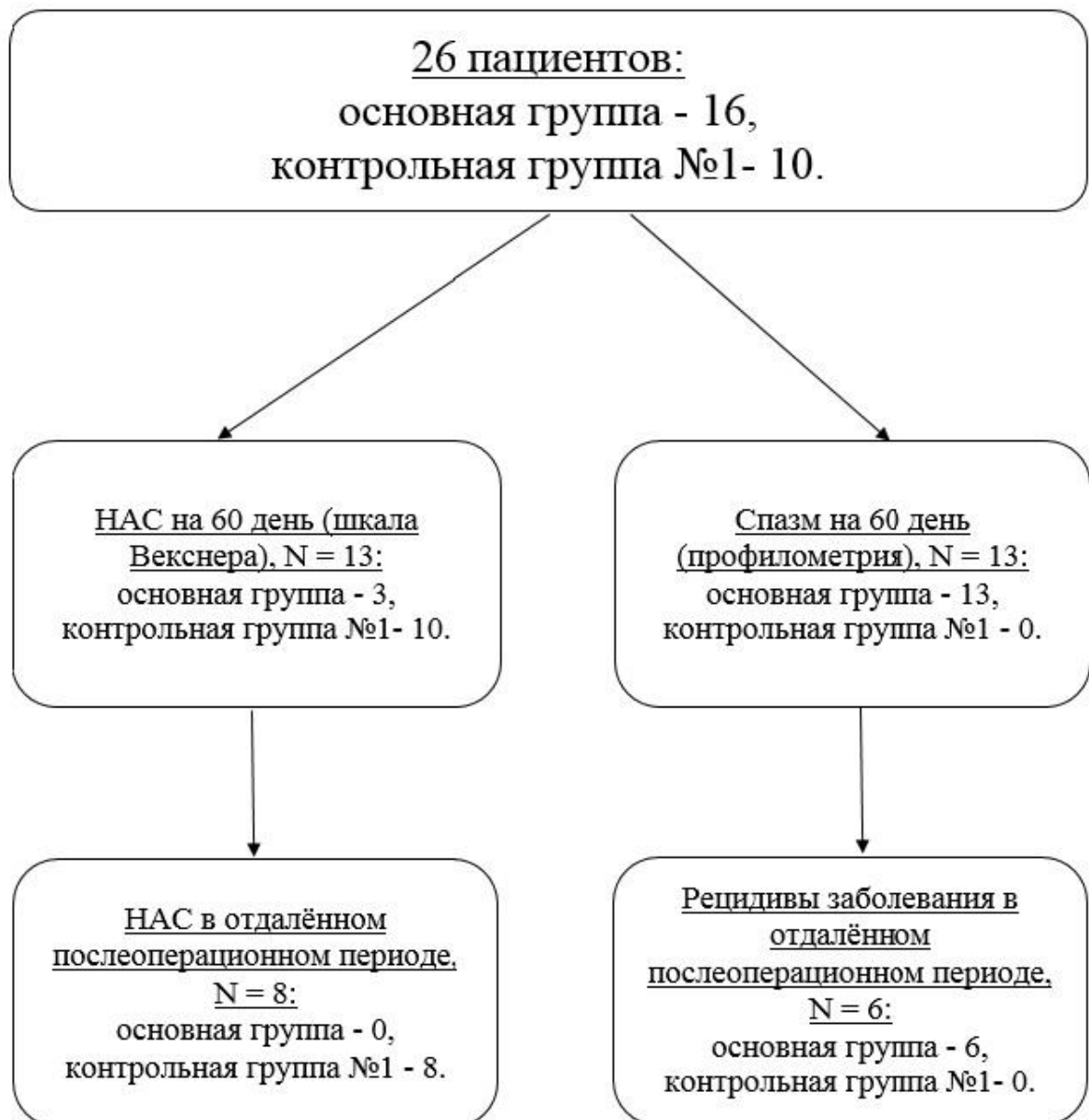


Рисунок 27 – Отдаленные результаты лечения пациентов

Средняя длительность наблюдения составила 15,7 (5,5; 21,7) мес. Произведен телефонный опрос 13 пациентов (3 основной и 10 – контрольной группы № 1), у

которых при осмотре через 60 дней после оперативного вмешательства выявлены признаки недостаточности анального сфинктера. По результатам опроса установлено, что в отдаленные сроки после лечения анальной трещины методом пневмодивульсии у 8 из 24 пациентов сохранялись признаки анального недержания. При этом у 3 больных основной группы произошло полное восстановление функции держания.

Среди пациентов с клиническими проявлениями анальной инконтиненции в отдаленном послеоперационном периоде было 2 мужчин и 6 женщин, у 3 из которых в анамнезе были многократные роды. Степень выраженности недостаточности у 8 пациентов контрольной группы № 1 по шкале Wexner в среднем составила 2 (2; 4,5) балла. На осмотр удалось вызвать только 4 (16,6%) больных контрольной группы № 1, которым была произведена профилометрия и сфинктерометрия (Таблица 18).

**Таблица 18** – Результаты профилометрии у пациентов, с сохраняющейся недостаточностью анального сфинктера в отдаленном периоде

<i>Данные профилометрии</i>	<i>Медиана, квартили</i>	<i>Норма</i>
Среднее давление в анальном канале в покое (мм рт. ст.)	38 (34,5; 52,5)	44,0–60,4
Максимальное давление в анальном канале в покое (мм рт. ст.)	76 (61; 82,5)	89,4–112,2
Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении (мм рт. ст.)	74,5 (72,5; 90,5)	67,7–85,5
Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении (мм рт. ст.)	167 (150,5; 183,0)	124,5–149,7

По данным профилометрии среднее давление в анальном канале в покое было снижено у 3 из 4 пациентов, в то время как максимальное давление в анальном канале в покое было снижено во всех 4 наблюдениях. Максимальное и среднее давление в анальном канале при волевом сокращении находилось в пределах референсных значений у всех 4 (16,6%) пациентов.

По данным сфинктерометрии у 1 пациента показатели соответствуют недостаточности анального сфинктера 2-й степени (оценка по шкале Wexner 11 баллов), у другого – недостаточности анального сфинктера 1-й степени (шкала Wexner – 2 балла). У третьего пациента выявлена тенденция к снижению тонуса анального



сфинктера (шкала Wexner – 1 балл), и у последнего пациента не наблюдалось выраженных нарушений (шкала Wexner – 5 баллов) (Таблица 19).

**Таблица 19** – Показатели сфинктерометрии у пациентов с сохраняющейся недостаточностью анального сфинктера в отдаленном периоде

<i>Данные профилометрии</i>	<i>Медиана, квартили</i>	<i>Норма</i>
Среднее давление покоя (мм рт. ст.)	42 (34,5; 56)	41–63
Максимальное давление сокращения (мм рт. ст.)	133 (129,5; 155,5)	110–178

Ниже представлен клинический пример, иллюстрирующий влияние пневмодивульсии на клинические проявления анальной инконтиненции.

### **Клинический пример № 3**

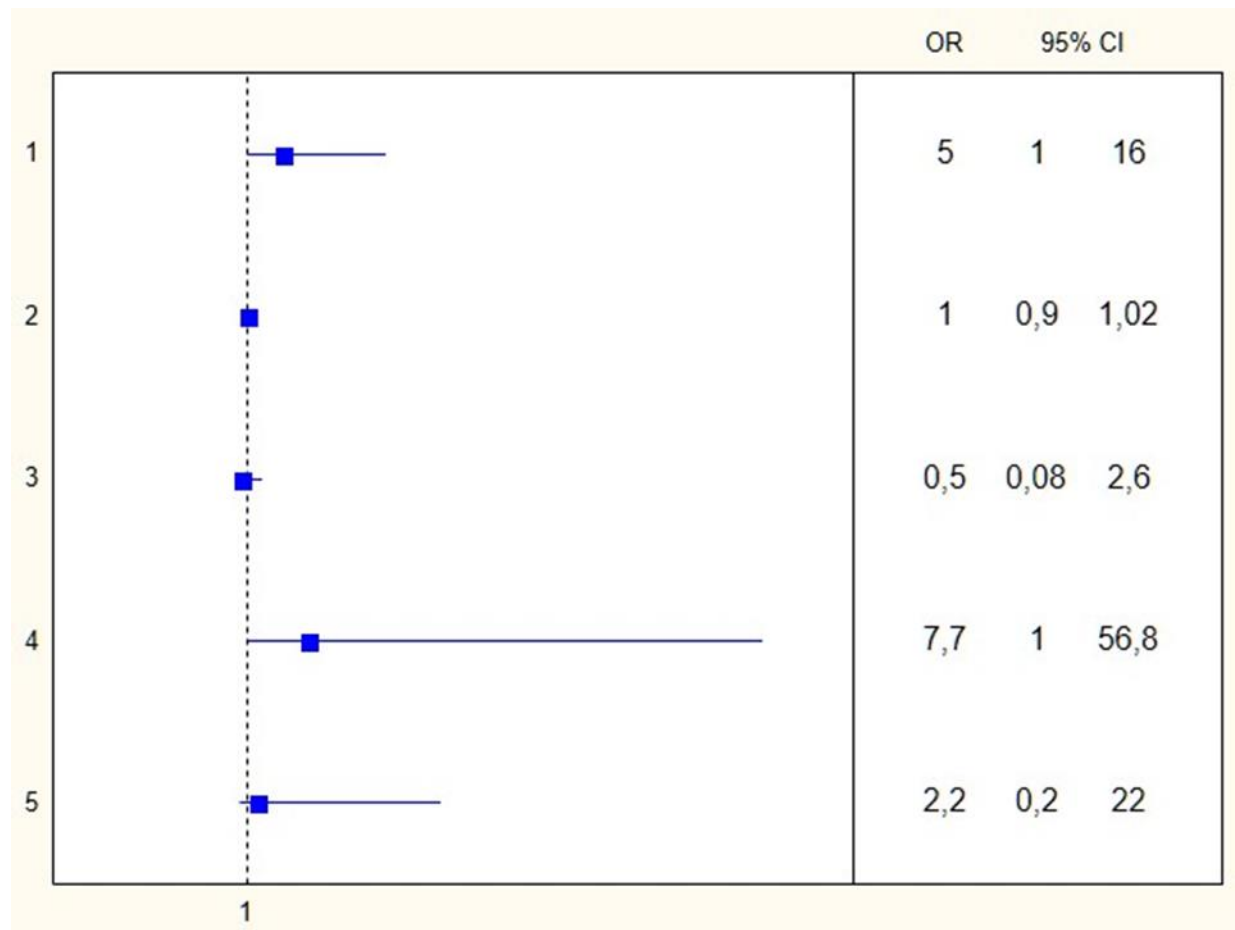
Пациентка К., 27 лет, включена в исследование 06.03.2018. Обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» с жалобами на боли в области заднего прохода во время и после дефекации, периодические помарки крови на туалетной бумаге. Данные жалобы отмечает в течение 72 месяцев. Сопутствующей патологии не имеет. Роды одни, самостоятельные, без осложнений. При местном осмотре выявлен дефект анодермы на 6 часах с рубцово-измененными краями и дном. При пальцевом осмотре тонус сфинктера повышен, волевые усилия удовлетворительные. На 3 и 9 часах имелись два гипертрофированных анальных сосочка 3×3 мм в диаметре. По данным проведенной профилометрии имеются признаки спазма внутреннего анального сфинктера и сохранной сократительной способности наружного сфинктера (среднее давление в анальном канале в покое 65 мм рт. ст.; максимальное давление в анальном канале в покое 144 мм рт. ст.; среднее давление в анальном канале при волевом сокращении 109 мм рт. ст.; максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении 185 мм рт. ст.). На основании жалоб, сбора анамнеза, местного осмотра и данных инструментальных методов обследования установлен диагноз хроническая задняя анальная трещина со спазмом сфинктера. Рандомизирована методом генерации случайных чисел в компьютерной программе в контрольную группу № 1. 07.03.2018 выполнено оперативное лечение в объеме пневмодивульсии анального сфинктера, иссечения

трещины. В течение 9 дней послеоперационного периода пациентка принимала обезболивающие препараты (кетопрофен), в максимальной суточной дозировке 200 мг. На 7-е сутки выполнена аноректальная манометрия. По результатам обследования у пациентки ликвидирован спазм внутреннего сфинктера (среднее давление в анальном канале в покое 44,2 мм рт. ст.; максимальное давление в анальном канале в покое 98,3 мм рт. ст.), показатели давления при волевом усилии снижены, что свидетельствует о снижении сократительной способности наружного сфинктера (среднее давление в анальном канале при волевом сокращении 68,4 мм рт. ст.; максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении 121,1 мм рт. ст.). На 30-е сутки послеоперационного периода проведена оценка функции держания по шкале Wexner, которая составила 2 балла (недержание газов более 1 раза в месяц, но не каждую неделю). При осмотре этой больной через 60 дней послеоперационные раны полностью эпителизировались. По данным проведенной профилометрии зарегистрировано повышение среднего и максимального давления в анальном канале в покое до 63,5 мм рт. ст. и 125,1 мм рт. ст., соответственно, что не исключает наличие локального спазма внутреннего сфинктера, при этом показатели давления при волевом сокращении в пределах физиологических норм (среднее давление в анальном канале при волевом сокращении 84,6 мм рт. ст.; максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении 152,8 мм рт. ст.). При этом отмечается сохранение жалоб на дисфункцию анального сфинктера в виде недержания газов (2 балла по шкале Wexner). Для контроля эффективности лечения, пациентка вызвана на осмотр через 17 месяцев после проведения оперативного лечения. При местном осмотре: перианальная область не изменена. Анус сомкнут. Рефлекс с перианальной кожи сохранен. На 6 часах визуализируется послеоперационный рубец без признаков воспаления. При пальцевом исследовании: тонус сфинктера ослаблен, волевые усилия удовлетворительные. Анальный канал свободно проходим. На 6 часах пальпируется послеоперационный рубец без признаков воспаления. При заполнении шкалы Wexner пациентка отмечает недержание газов более 1 раза в месяц, но не каждую неделю. Пациентка обследована. По данным профилометрии отмечено небольшое снижение среднего и максимального

давления в анальном канале в покое, на основании чего можно косвенно судить о некотором снижении тонуса внутреннего сфинктера (среднее давление в анальном канале в покое 38 мм рт. ст.; максимальное давление в анальном канале в покое 84 мм рт. ст.), показатели давления при волевом усилии в пределах физиологических норм (среднее давление в анальном канале при волевом сокращении 75 мм рт. ст.; максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении 144 мм рт. ст.). Результаты сфинктерометрии: функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки (манометрические признаки) соответствует недостаточности анального сфинктера I степени (среднее давление покоя 39 мм рт. ст.; максимальное давление сокращения 132 мм рт. ст.). В качестве дальнейшей реабилитации пациентке было рекомендовано выполнение гимнастики по Кегелю.

Методом однофакторного анализа выявлено, что на риск развития слабости анального сфинктера в отдаленном послеоперационном периоде влияет методика релаксации внутреннего сфинктера ( $p = 0,0006$ ) и количество родов ( $p = 0,046$ ). Также установлено, что возраст, пол и наличие в анамнезе осложненных родов, статистически значимо не влияют на развитие анальной инконтиненции,  $p > 0,05$  (Рисунок 28).

Рецидивами заболевания мы считали дефекты анодермы любой локализации, возникшие после заживления операционной раны и патогенетически связанные со спазмом сфинктера (манометрические признаки спазма внутреннего сфинктера либо предшествовали, либо сопровождалась появлением дефекта в анальном канале). Был проведен телефонный опрос 13 больных с признаками спазма внутреннего сфинктера, зафиксированными через 60 дней после операции. Жалобы на боли предъявляли 3 (11%) пациента, на выделения крови – 1 (3,5%) больной. Все больные, предъявлявшие жалобы, перенесли иссечение трещины в комбинации с введением ботулинического токсина типа А. В 3 (11%) наблюдениях выявлен рецидив анальной трещины, в 1 (3,5%) – анальная трещина осложнилась формированием заднего неполного внутреннего свища прямой кишки.



*Примечание* – 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 28**– Факторы риска развития слабости анального жома в отдаленном послеоперационном периоде

Еще у 2 (7%) пациентов рецидив анальной трещины выявлен через 4 и 6 месяцев после операции. Больные самостоятельно обратились в клинику в связи с наличием болевого синдрома. При профилометрии у обоих больных был выявлен спазм внутреннего сфинктера, хотя на 60-е сутки манометрические признаки спазма внутреннего сфинктера отмечались лишь у одного пациента.

Таким образом рецидивы заболевания наблюдались только в основной группе у 6 (21%) пациентов,  $p = 0,02$ . У всех пациентов по данным функциональных исследований запирающего аппарата прямой кишки был подтвержден спазм внутреннего сфинктера (Таблица 20).

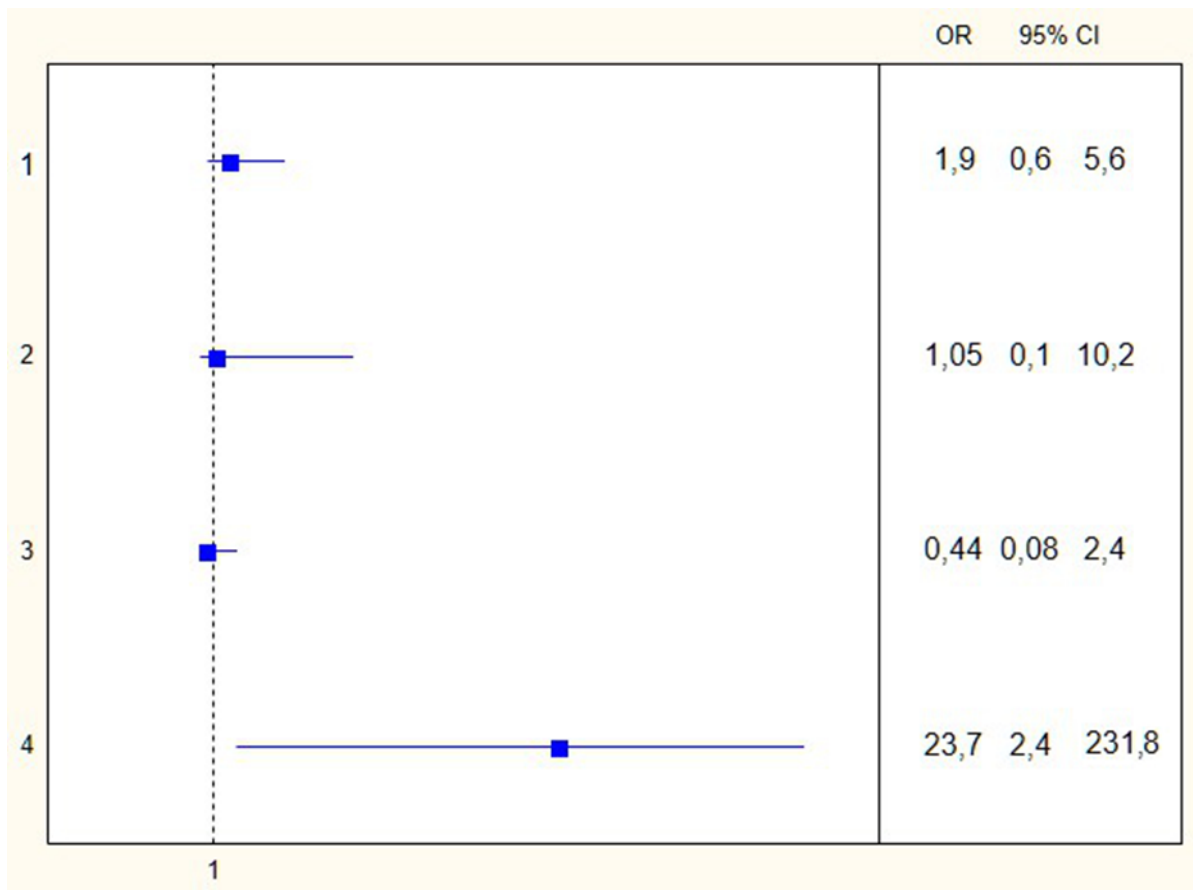
**Таблица 20** – Показатели профилометрии у пациентов с выявленным рецидивом хронической анальной трещины (n = 6)

<i>Данные профилометрии</i>	<i>Медиана, квартили</i>	<i>Норма</i>
Среднее давление в анальном канале в покое (мм рт. ст.)	59 (50; 65,5)	44,0–60,4
Максимальное давление в анальном канале в покое (мм рт. ст.)	119,2 (101; 131)	89,4–112,2
Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении (мм рт. ст.)	95,7 (68; 113)	67,7–85,5
Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении (мм рт. ст.)	181 (148; 211)	124,5–149,7

Необходимо отметить, что повторная госпитализация для оперативного лечения потребовалось только одному (3,5%) больному со свищом прямой кишки. Остальным 5 (18%) пациентам в амбулаторных условиях была проведена повторная инъекция ботулинического токсина типа А в увеличенной до 40 ЕД (по 10 ЕД на 1, 5, 7 и 11 часах) дозировке, что позволило ликвидировать спазм сфинктера и добиться эпителизации рецидивной анальной трещины.

Выполнен однофакторный анализ факторов риска развития рецидива хронической анальной трещины. Установлено, что сохраняющийся спазм внутреннего сфинктера на 60-е сутки статистически значимо влияет на увеличение частоты развития рецидива заболевания,  $p = 0,006$ . При этом наличие или отсутствие возбудителей половых инфекций в ране и длительно незаживающий дефект анодермы после оперативного лечения не оказывают влияния на вероятность возврата заболевания (Рисунок 29)

Таким образом, в отдаленном послеоперационном периоде частота развития анальной инконтиненции статистически значимо выше после пневмодивульсии анального сфинктера, в тоже время после введения ботулинического токсина типа А повышалась частота развития рецидивов заболевания. И если на частоту развития персистирующей анальной инконтиненции влиял не только характер перенесённого оперативного вмешательства, но и акушерский анамнез пациенток, то на частоту рецидивов заболевания оказывал влияние один фактор – сохраняющийся в послеоперационном периоде спазма внутреннего сфинктера.



*Примечание* – 1 – метод лечения (пневмодивульсия / ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД); 2 – Наличие специфической раневой инфекции (да/нет); 3 – незаживающая рана на 60-й день после операции (да/нет)

**Рисунок 29**– Факторы риска развития рецидива хронической анальной трещины

Однако, в связи с небольшой выборкой пациентов, однозначно судить о степени влияния других факторов не представляется возможным, что требует дальнейшего изучения.

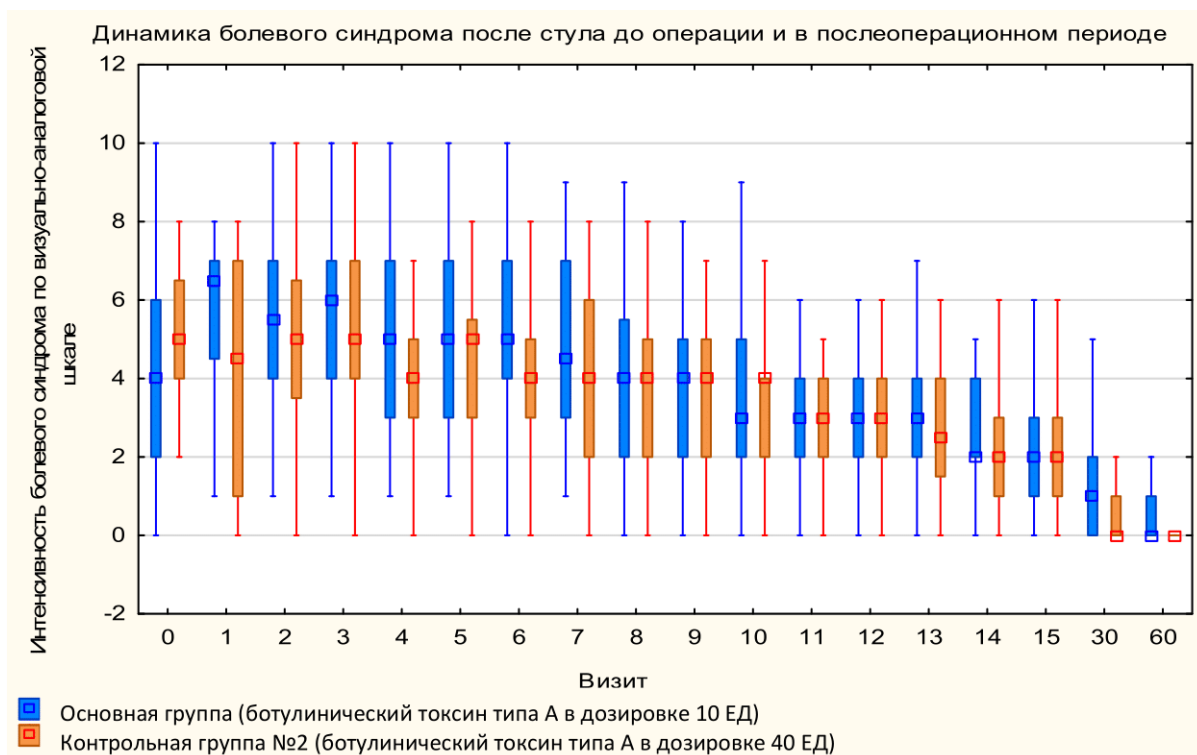
## **Глава 5. ЗАВИСИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ ОТ ДОЗИРОВОК БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А (ВТОРОЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)**

В связи с достижением первичной контрольной точки рандомизированного исследования и высоким риском развития транзиторной анальной инконтиненции после применения пневмодивульсии по этическим соображениям дальнейший набор пациентов решено прекратить. По результатам первого этапа исследования выявлено, что после введения ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 10 ЕД частота рецидива заболевания составила 21%. В связи с этим решено провести второй этап исследования (случай – контроль) со сравнительным анализом влияния ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД (основная группа) и в дозировке 40 ЕД (контрольная группа № 2) на результаты лечения хронической анальной трещины.

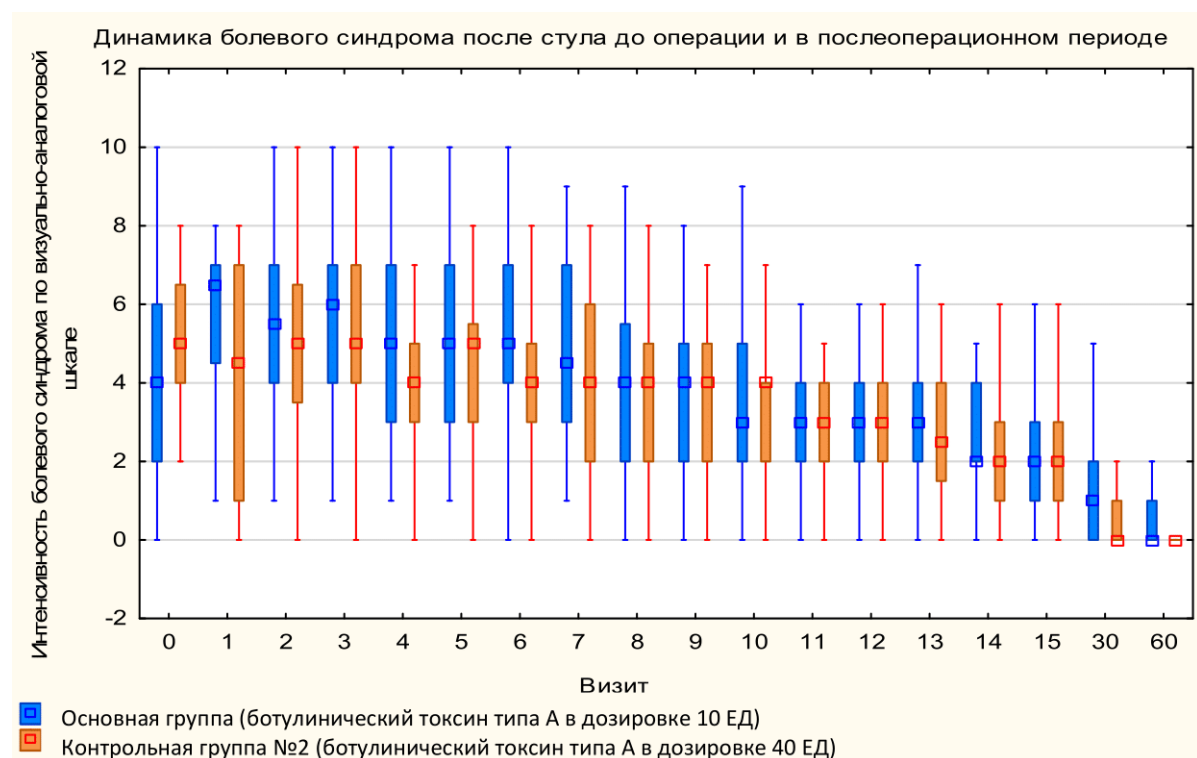
Проанализирована интенсивность болевого синдрома в группе больных, получавших 10 ЕД ( $n = 28$ ) и 40 ЕД ( $n = 28$ ) ботулинического токсина типа А.

В течение первых 9 суток после операции медиана интенсивности болевого синдрома в течение дня в группах составляла 3 балла, с 9-го по 15-й день постепенно снижалась до 1 балла, а начиная с 15 суток после операции пациенты отмечали купирование болевого синдрома. Клинически значимой разницы в интенсивности болевого синдрома в течение дня между группами выявлено не было,  $p = 0,41$  (Рисунок 30).

Значимых различий между группами в показателях и динамике болевого синдрома после дефекации не выявлено,  $p = 0,93$  (Рисунок 31.). Медиана болевого синдрома после дефекации в первую неделю послеоперационного периода в основной и контрольной группе № 2 составляла 5-6 баллов, однако на графике показана тенденция, что в контрольной группе № 2 он был незначительно меньше (4-5 баллов). В дальнейшие три дня снижалась до 4 баллов, с 10 по 15 дни постепенно уменьшалась до двух баллов. Спустя месяц болевой синдром после операции был практически полностью купирован, в редких случаях пациенты отмечали боль интенсивностью до 1 балла.



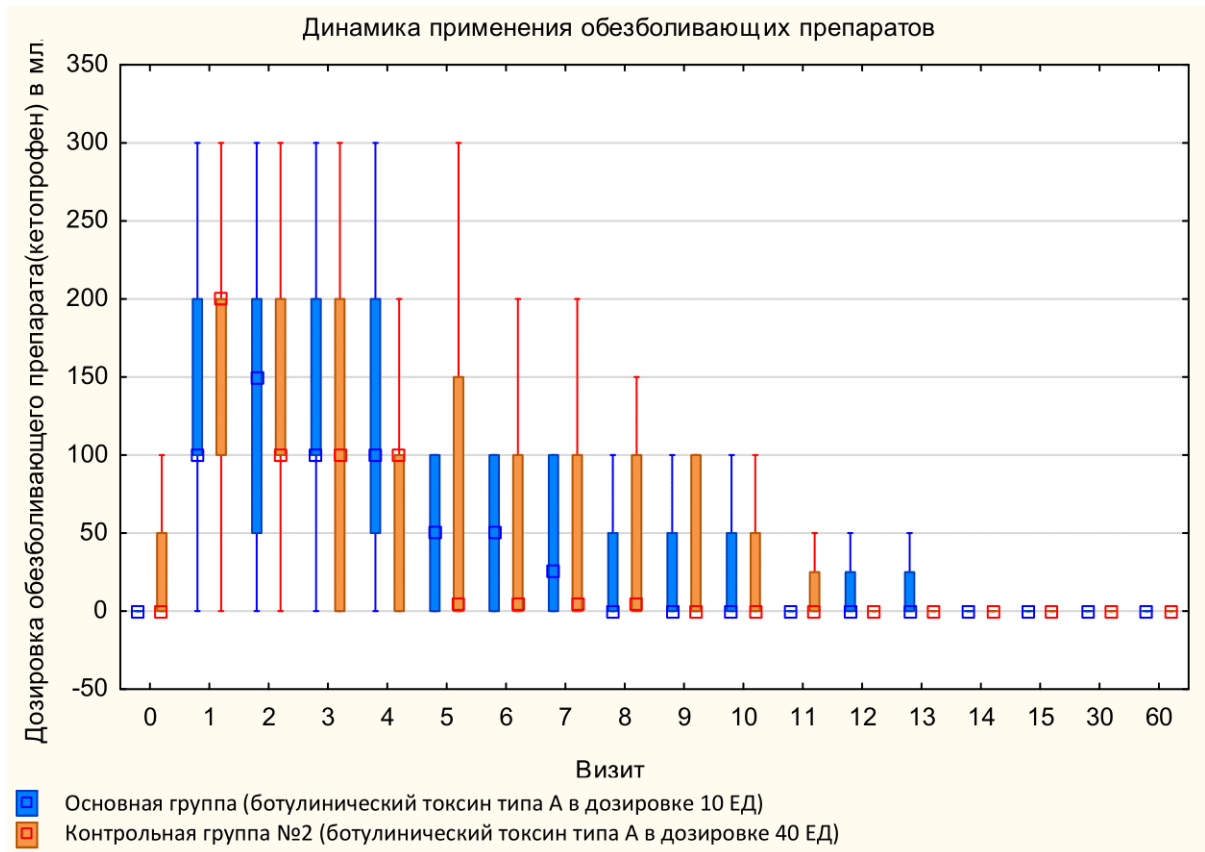
**Рисунок 30** – Интенсивность болевого синдрома в течение дня до операции и в послеоперационном периоде



**Рисунок 31** – Интенсивность болевого синдрома после дефекации до операции и в послеоперационном периоде

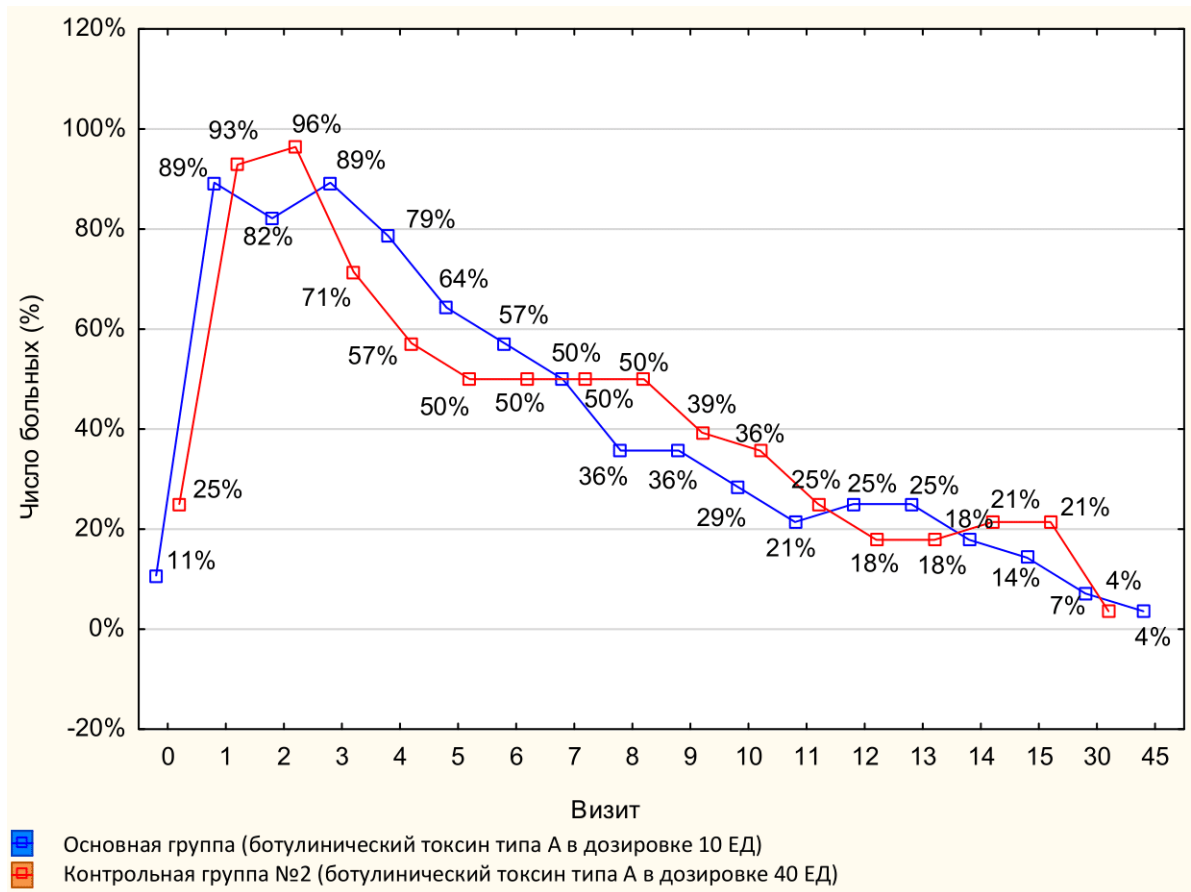


В послеоперационном периоде оценивалась длительность приема обезболивающих препаратов (кетопрофен) и их дозировка. Статистически значимых различий при оценке данных показателей получено не было,  $p = 0,18$  (Рисунок 32). В первые 4 дня после операции в обеих группах средняя дозировка анальгетиков составляла 100 мг, в следующие три дня снижаясь до 50 мг. В дальнейшем, лишь некоторым пациентам требовался прием анальгетиков (медиана – 0).



**Рисунок 32** – Потребность в применении обезболивающих препаратов до операции и в послеоперационном периоде

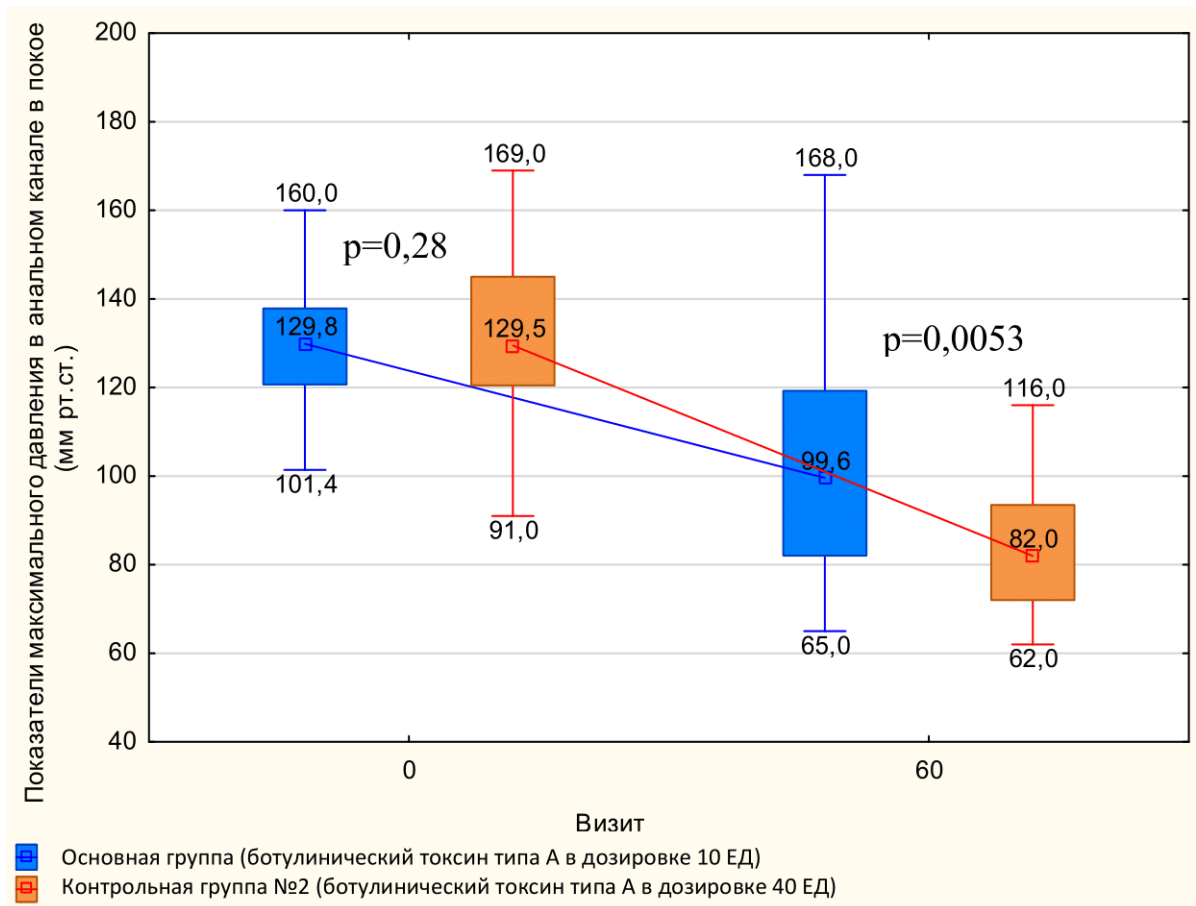
В первые дни после операции практически 100% пациентов нуждались в приеме анальгетиков. К 4-м суткам это число снизилось до 70 процентов. С 5-х по 8-е сутки обезболивающее требовалось 50% больных. В течение следующих 6 дней количество пациентов, принимающих анальгетики, снижалось с каждым днем, к 15-м суткам составляя около 15%. По числу пациентов, принимающих обезболивающие препараты в течение 60 дней после операции, различий получено не было,  $p = 0,71$  (Рисунок 33).



**Рисунок 33** – Удельный вес пациентов (%), принимавших обезболивающие препараты в предоперационном периоде и после операции

До операции в основной группе и контрольной группе № 2 показатели медианы максимального давления в анальном канале в покое составляли 129,8 и 129,5 мм рт. ст., соответственно,  $p = 0,28$ . На 60-е сутки после операции максимальное давление анального канала в покое было статистически значимо ниже в контрольной группе №2, и составило 82,0 мм рт. ст.,  $p = 0,0053$  (Рисунок 34).

Максимальное давление в анальном канале в покое было повышено у 29% пациентов основной группы и только у 7% – контрольной группы № 2, нормальные показатели были в 32% и 39% случаев, соответственно. Снижение максимального давления в анальном канале в покое отмечалось в 39% наблюдений в основной группе и в 64% – контрольной группы № 2 (Таблица 21). Несмотря на то, что статистически значимых различий по отклонению изучаемого показателя от референсных значений на 60-е сутки после операции получено не было,  $p = 0,68$ , мы предполагаем, что это может быть связано с малой выборкой пациентов.

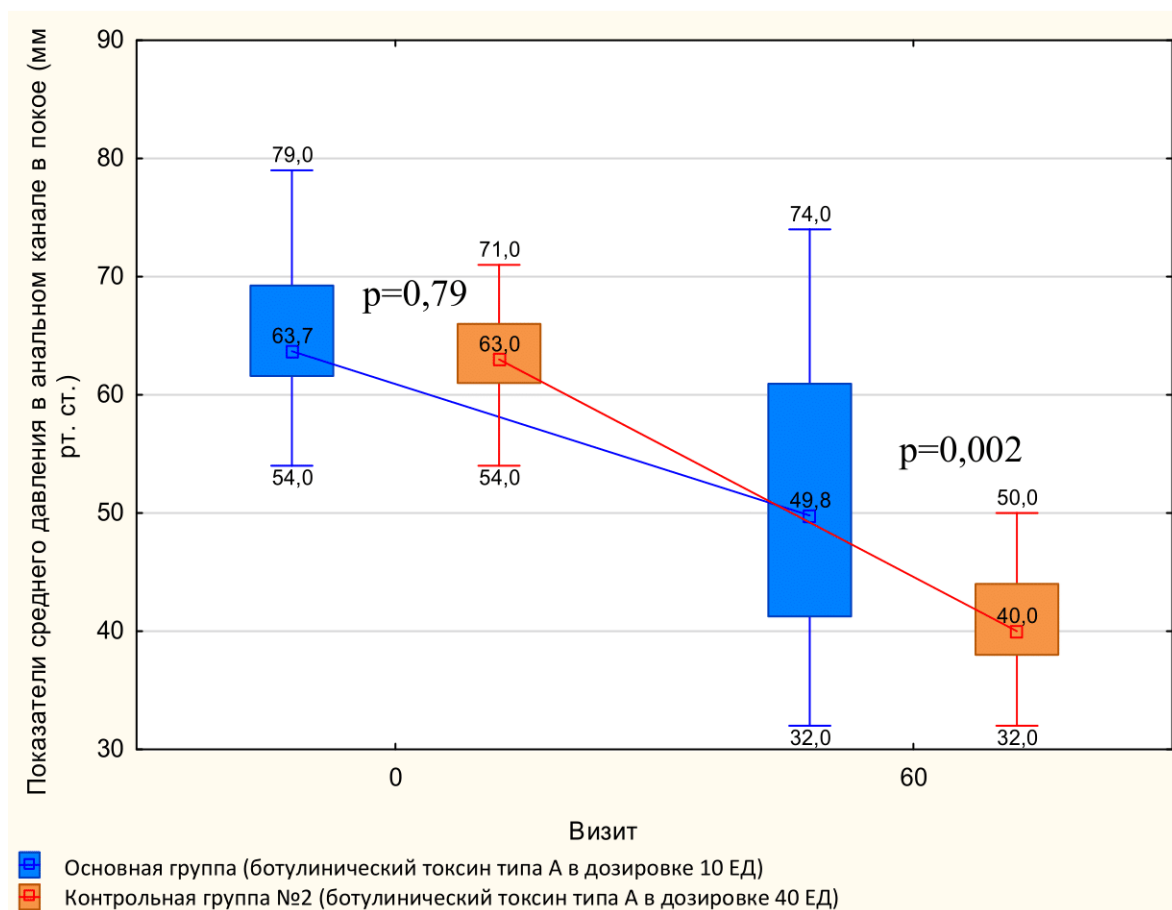


**Рисунок 34**– Показатели максимального давления в анальном канале в покое до операции и на 60-е сутки после оперативного лечения.

**Таблица 21** – Распределение больных основной и контрольной группы № 2 по уровню максимального давления в анальном канале в покое через 60 дней после операции

Максимальное давление в анальном канале в покое	Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), n = 28	Контрольная группа № 2 (ботулинический токсин типа А в дозировке 40 ЕД), n = 28	p
Повышено (> 112,2 мм рт. ст.)	8 (29%)	2 (7%)	0,68
Норма (89,4 – 112,2 мм рт. ст.)	9 (32%)	8 (29%)	
Снижено (< 89,4 мм рт. ст.)	11 (39%)	18 (64%)	

До операции медиана среднего давления в анальном канале в покое в основной группе равнялась 63,7 мм рт. ст., а в контрольной группе №2 – 63,0 мм рт. ст.,  $p = 0,79$ . Через 60 дней после операции среднее давление в анальном канале в покое было статистически значимо ниже в контрольной группе №2 и составило 40,0 мм рт. ст., по сравнению с основной группой – 49,8 мм рт. ст.,  $p = 0,002$  (Рисунок 35).



**Рисунок 35** – Показатели среднего давления в анальном канале в покое до операции и на 60-е сутки после операции

Между основной и контрольной группой №2 выявлены статистически значимые различия по показателям среднего давления в анальном канале в покое на 60-е сутки после операции,  $p = 0,002$  (Таблица 22).

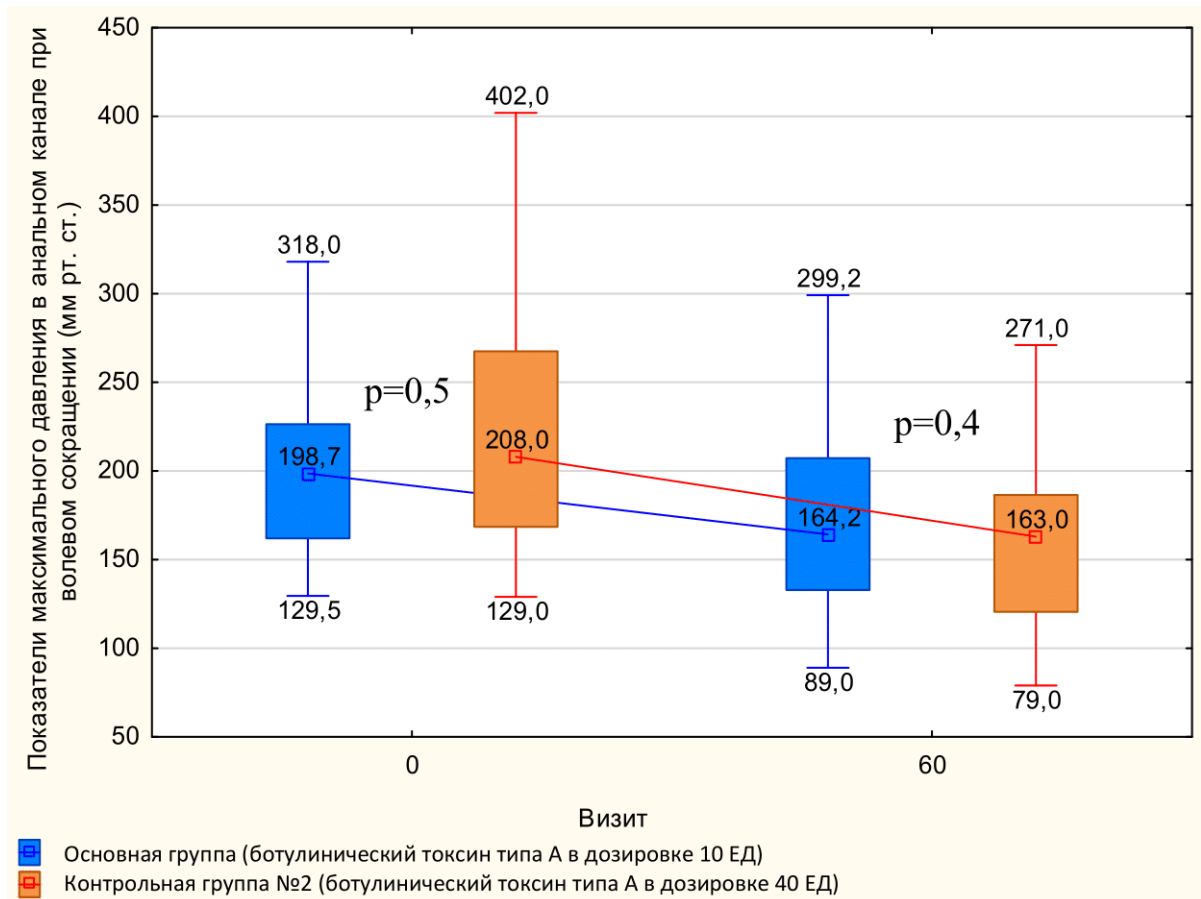
**Таблица 22** – Распределение больных основной и контрольной группы №2 по уровню среднего давления в анальном канале в покое через 60 дней после операции

Среднее давление в анальном канале в покое	Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), $n = 28$	Контрольная группа №2 (ботулинический токсин типа А в дозировке 40 ЕД), $n = 28$	$p$
Повышено ( $> 60,4$ мм рт. ст.)	8 (29%)	0 (0%)	0,02
Норма (44,0–60,4 мм рт. ст.)	9 (32%)	6 (21%)	
Снижено ( $< 44,0$ мм рт. ст.)	11 (39%)	22 (79%)	

Повышение среднего давления в анальном канале в покое в основной группе было у 8 (29%) пациентов, в контрольной группе №2 – ни у одного пациента, нор-

мальные показатели были у 9 (32%) человек основной группы и у 6 (21%) контрольной группы № 2. Снижение среднего давления в анальном канале в покое зафиксировано у 11 (39%) больных основной группы и у 22 (79%) – контрольной группы № 2.

Перед оперативным вмешательством медиана максимального давления в анальном канале при волевом сокращении в основной группе составила 198,7 мм рт. ст., в контрольной группе №2 – 208,0 мм рт. ст.,  $p = 0,5$ . На 60-е сутки после операции показатели медианы максимального давления в анальном канале при волевом сокращении сопоставимы между основной (164,2 мм рт. ст.) и контрольной группой № 2 (163,0 мм рт. ст.),  $p = 0,45$  (Рисунок 36).



**Рисунок 36** – Показатели максимального давления в анальном канале при волевом сокращении до операции и на 60-е сутки после операции

При распределении больных по уровню максимального давления в анальном канале статистически значимых различий получено не было,  $p = 0,57$  (Таблица 23). Повышенные показатели выявлены у 17 (61%) пациентов основной группы и у 16

(57%) – контрольной группы № 2. Нормальные референсных значения максимального давления в анальном канале при волевом сокращении отмечены у 6 (21%) больных основной группы и у 4 (14%) – контрольной группы №2. Снижение давления выявлено у 5 (18%) человек основной группы и у 8 (29%) – контрольной группы № 2.

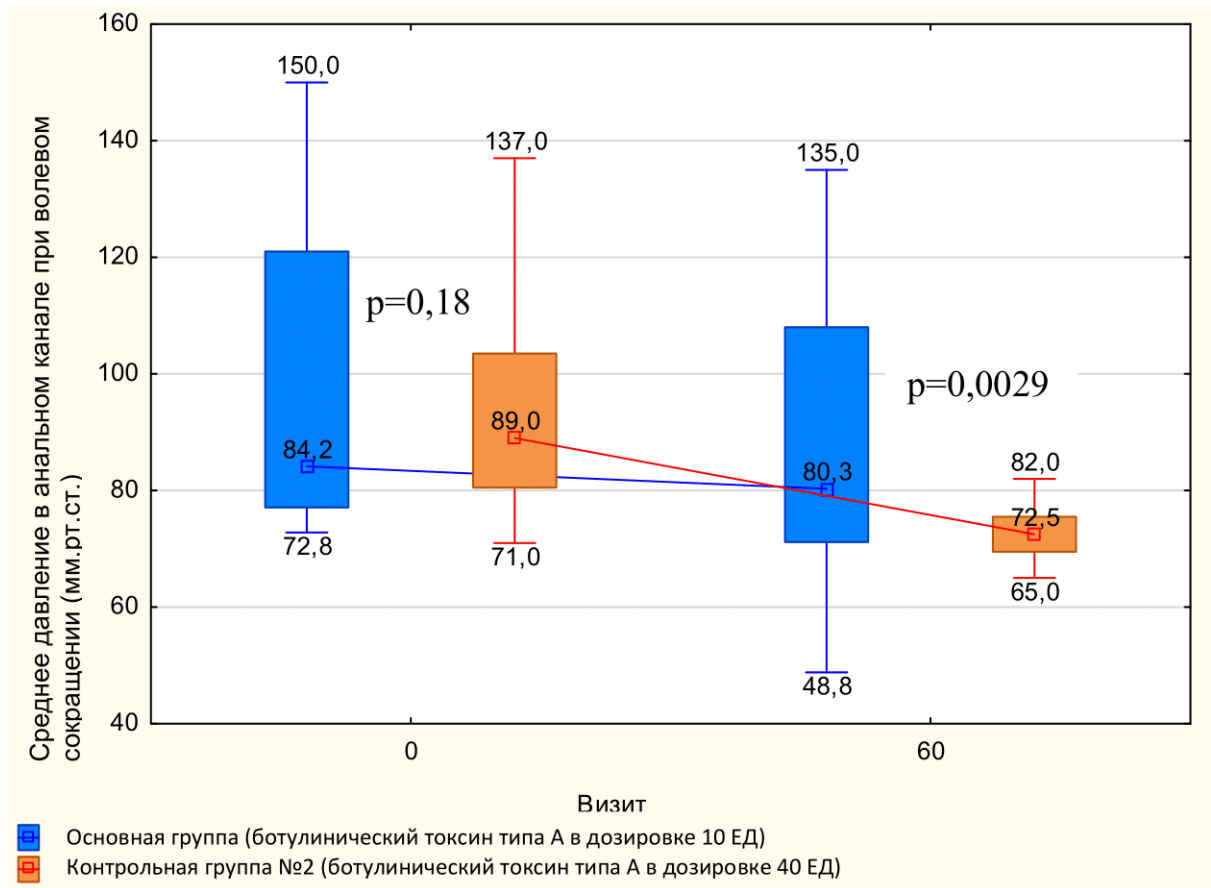
**Таблица 23** – Распределение больных по уровню максимального давления в анальном канале при волевом сокращении на 60-е сутки после операции

<i>Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении</i>	<i>Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), n = 28</i>	<i>Контрольная группа № 2 (ботулинический токсин типа А в дозировке 40 ЕД), n = 28</i>	<i>p</i>
Повышено (>149,7 мм рт. ст.)	17 (61%)	16 (57%)	0,57
Норма (124,5–149,7 мм рт. ст.)	6 (21%)	4(14%)	
Снижено (<124,5 мм рт. ст.)	5 (18%)	8 (29%)	

До операции медиана среднего давления в анальном канале в покое в основной и контрольной группе №2 составляла 84,2 мм рт. ст. и 89,0 мм рт. ст., соответственно,  $p = 0,18$ . Через 60 дней после операции показатели медианы были статистически значимо ниже в контрольной группе №2 (72,5 мм рт. ст.), по сравнению с основной группой (80,3 мм рт. ст.),  $p = 0,029$  (Рисунок 37).

Повышенное среднее давление в анальном канале при волевом сокращении было у 10 (36%) человек основной группы и у 3 (11%) – контрольной группы №2. Давление в пределах референсных значений было у 16 (57%) пациентов основной группы и у 19 (68%) – контрольной группы №2. Снижение показателей давления выявлено у 2 (7%) больных основной группы и у 6 (21%) пациентов контрольной группы № 2. При распределении больных по уровню среднего давления в анальном канале при волевом сокращении статистически значимых различий получено не было,  $p = 0,49$  (Таблица 24).

При оценке транзиторной анальной инконтиненции выявлено, что на 30-е сутки после операции в основной группе 6 (21%) пациентов предъявляли жалобы на недостаточность анального сфинктера, а в контрольной группе №2 – 10 (36%) пациентов,  $p = 0,18$ .



**Рисунок 37** – Показатели среднего давления в анальном канале при волевом сокращении до операции и на 60-е сутки после операции

**Таблица 24** – Распределение больных по уровню среднего давления в анальном канале при волевом сокращении через 60 дней после операции

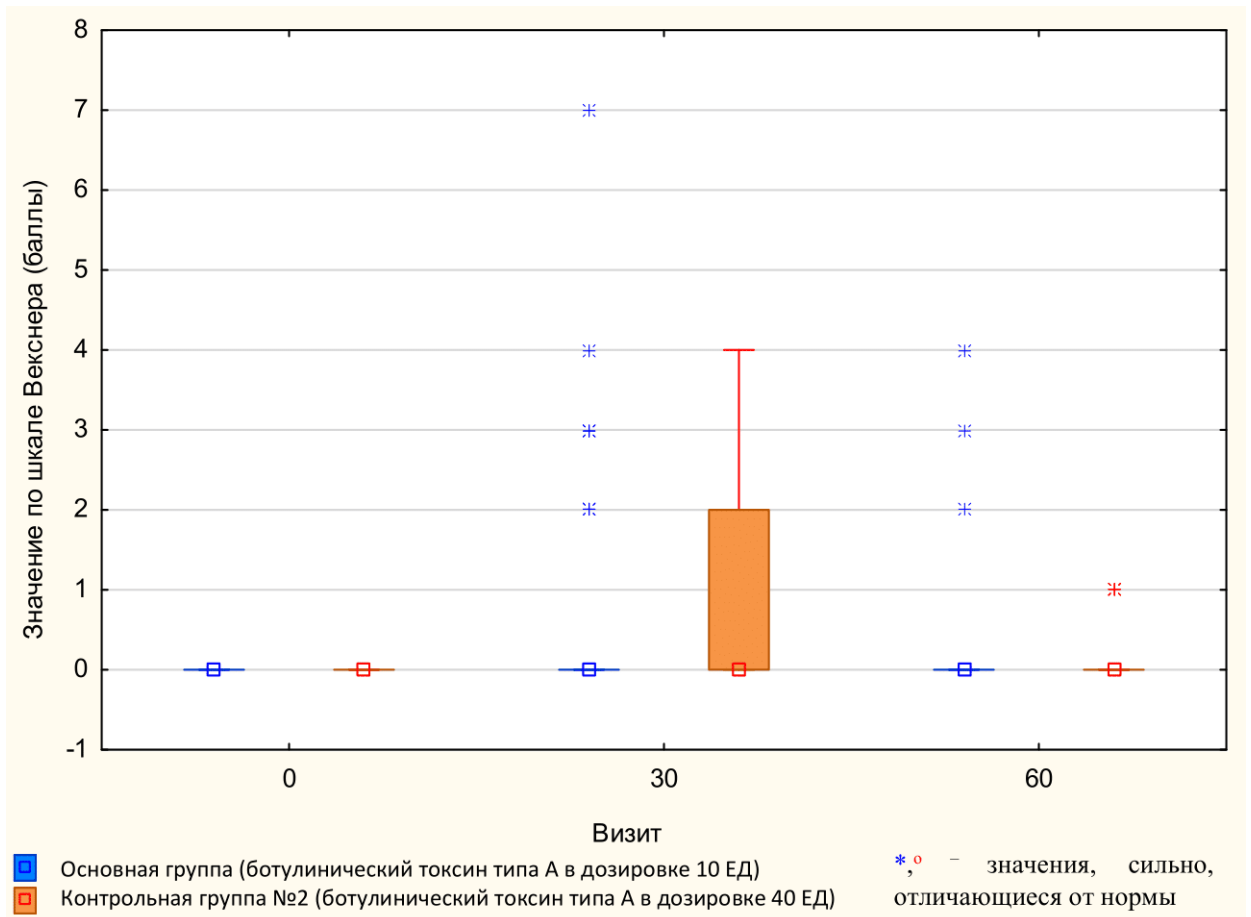
Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении	Основная группа (ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД), n = 28	Контрольная группа № 2 (ботулинический токсин типа А в дозировке 40 ЕД), n = 28	p
Повышено (> 85,5 мм рт. ст.)	10 (36%)	3 (11%)	0,49
Норма (67,7–85,5 мм рт. ст.)	16 (57%)	19(68%)	
Снижено (<67,7 мм рт. ст.)	2(7 %)	6 (21%)	

На 60-е сутки после оперативного вмешательства количество пациентов с клиническими проявлениями анальной инконтиненции снизилось в два раза и составило 3 (11%) пациента основной группы и 4 (14%) – контрольной группы № 2. Статистически значимых различий между группами получено не было,  $p = 0,18$  и  $p = 0,5$  соответственно (Таблица 25).

**Таблица 25** – 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-е сутки	6 (21%)	10 (36%)	0,18
60-е сутки	3 (11%)	4 (14%)	0,5

При оценке выраженности транзиторной анальной инконтиненции по шкале Wexner на 30 и 60-е сутки после оперативного вмешательства статистически значимых различий между группами получено не было,  $p = 0,93$  и  $0,37$ , соответственно (Рисунок 38).



**Рисунок 38** – Результаты оценки функции держания по шкале Wexner в группах до операции и через 30, 60 дней после оперативного вмешательства

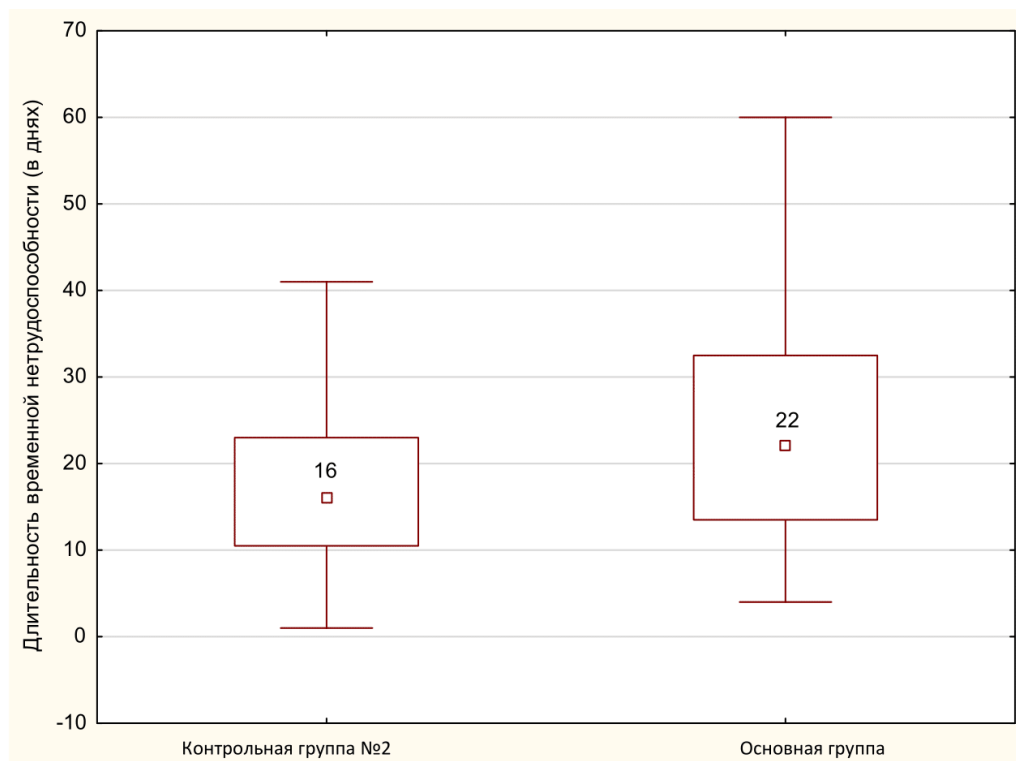


Группы были сопоставимы по таким осложнениям как: образование гематом, острая задержка мочеиспускания,  $p = 0,31$  и  $p = 1,0$ , соответственно. Однако, в основной группе статистически значимо чаще отмечался тромбоз наружных геморроидальных узлов (у 6 [21%] vs 1 [4%],  $p = 0,043$ ) и наличие незаживающих ран (10 [36%] vs 0 [0%]),  $p = 0,0005$ ) (Таблица 26).

**Таблица 26** – Частота послеоперационных осложнений

Осложнения	Метод релаксации спазма внутреннего сфинктера		p
	Основная группа (n = 28)	Контрольная группа № 2 (n = 28)	
Гематома	1 (4%)	0 (0%)	0,31
Тромбоз наружных геморроидальных узлов	6 (21%)	1 (4%)	0,043
Задержка мочеиспускания	0 (0%)	0 (0%)	1
Длительно незаживающая рана	10 (36%)	0 (0%)	0,0005

Медиана длительности временной нетрудоспособности в основной группе составила 16 дней, в то время как в контрольной группе № 2 – 22 дня (Рисунок 39). Однако статистически значимых различий между группами получено не было,  $p = 0,625$ .

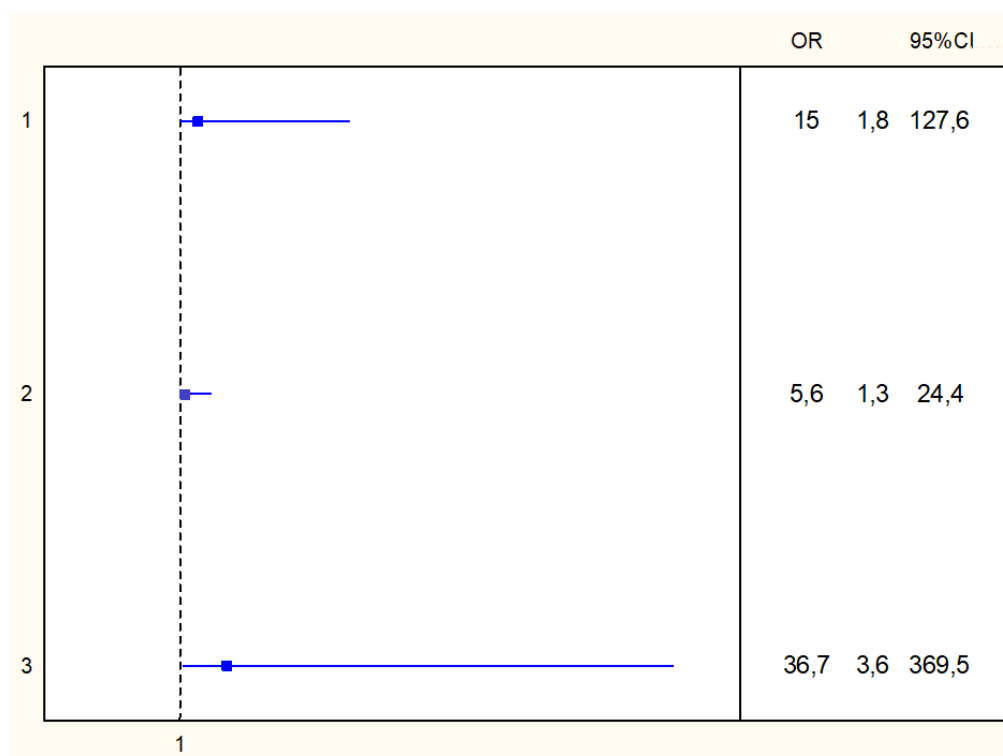


**Рисунок 39** – Длительность временной нетрудоспособности после проведенного лечения

Шанс незаживления послеоперационных ран в 5,6 раз выше при сохраняющемся на 60-е сутки после операции спазме внутреннего сфинктера ( $p = 0,02$ ), в 15 раз – при дозировке БТА 10 ЕД ( $p = 0,01$ ), в 36,7 раза – при наличии специфических раневых инфекций ( $p = 0,002$ ) (Таблица 27, Рисунок 40).

**Таблица 27** – Факторы риска длительного незаживления послеоперационной раны.

Фактор риска	ОШ (ДИ 95%)	<i>p</i>
Метод лечения: – Ботулотоксин тип А 10 Ед – Ботулотоксин тип А 40 Ед	1 15(1,8–127,6)	0,01
Сохраняющийся спазм сфинктера: – Да – Нет	5,6 (1,3–24,4) 1	0,02
Наличие специфических инфекций: – Да – Нет	36,7 (3,6–369,5) 1	0,002

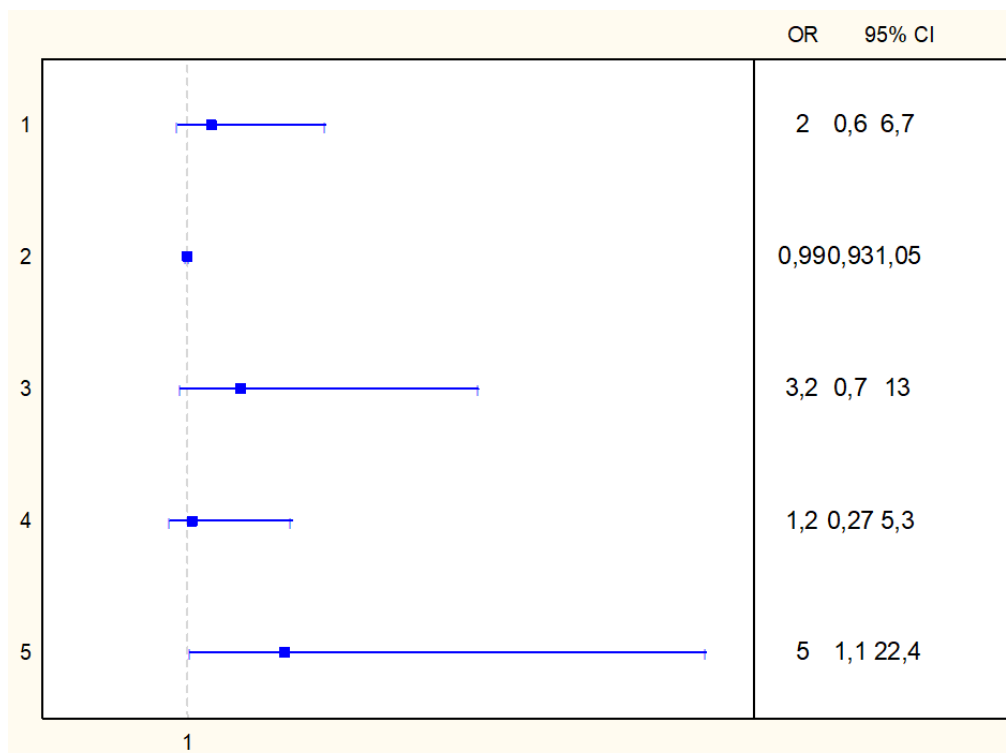


*Примечание* – 1 – метод лечения (ботулинический токсин типа А в дозировке 40 ЕД / ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД). 2 – наличие специфических раневых инфекций (да/нет)

**Рисунок 40** – Факторы, влияющие на удлинение сроков заживления послеоперационных ран

В основной группе у 5 из 10 пациентов с длительно незаживающими ранами выявлены возбудители половых инфекций, в то время как в контрольной группе №

2 рана эпителизировалась через 2 месяца после оперативного лечения у всех больных. В то же время, единственным фактором, повышающим шанс развития транзиторной НАС на 30-е сутки после операции, является осложненные роды в анамнезе,  $p = 0,035$  (Таблица 28, Рисунок 41).



*Примечание* – 1 – метод лечения (ботулинический токсин типа А в дозировке 40 ЕД / 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 41** – Факторы, способные повлиять на развитие транзиторной анальной инконтиненции на 30-е сутки послеоперационного периода

**Таблица 28** – Факторы, влияющие на наличие транзиторной анальной инконтиненции на 30-е сутки послеоперационного периода.

Факторы риска	ОШ (ДИ 95%)	p
Дозировка ботулотоксина:		
10 ЕД	1	0,24
40 ЕД	2 (0,6–6,7)	
Возраст пациентов	0,99 (0,93–1,05)	0,81
Пол:		
Женский	3,2 (0,7–13,0)	0,1
Мужской	1	
Количество родов:		
2 и более	1,2 (0,27–5,3)	0,81
0–1	1	
Осложненные роды:		
Да	5 (1,1–22,4)	0,035
Нет	1	

Через 60 дней после оперативного вмешательства 7 пациентов (3 – основной группы, 4 – контрольной группы № 2) отмечали клинические проявления недостаточности анального сфинктера. Факторов, повышающих риск развития транзиторной анальной инконтиненции, на 60-е сутки после операции выявлено не было (Таблица 29, Рисунок 40).

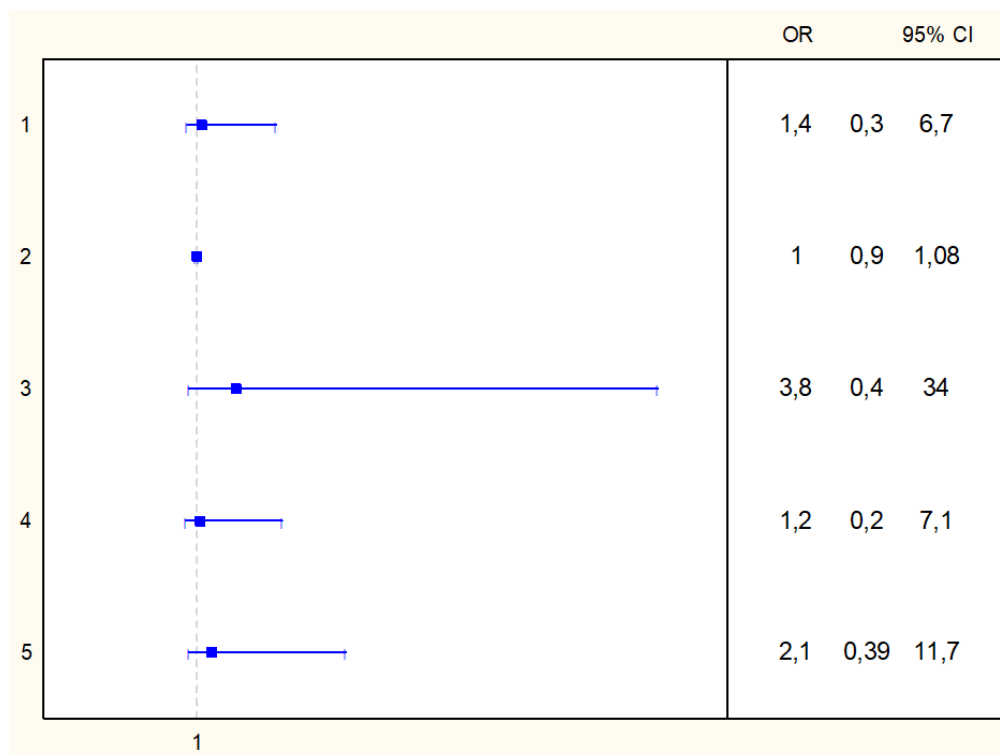
**Таблица 29** – Факторы риска влияющие на сохранение развития транзиторной послеоперационной слабости анального жома в течение 60 суток после оперативного вмешательства.

Факторы риска	ОШ (ДИ 95%)	p
Дозировка ботулотоксина: 10 ЕД 40 ЕД	1 1,4 (0,28–6,87)	0,69
Возраст пациентов	1,0 (0,92–1,09)	0,97
Пол: Женский Мужской	3,8 (0,42–34,0) 1	0,23
Количество родов: 2 и более 0–1	1,15 (0,19–7,14) 1	0,88
Осложненные роды: Да Нет	2,15(0,4–11,8) 1	0,38

По результатам исследования случай – контроль, группы были сопоставимы по интенсивности болевого синдрома, необходимости приема анальгетиков в послеоперационном периоде, длительности временной нетрудоспособности, развитию транзиторной анальной инконтиненции.

Однако у пациентов контрольной группы № 2 не отмечено такого осложнения как длительно незаживающие раны.

Соответственно, применение ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 40 ЕД наиболее предпочтительно для лечения пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера.



*Примечание* – 1 – метод лечения (ботулинический токсин типа А в дозировке 40 ЕД / 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 42** – Факторы, способные повлиять на развитие транзиторной анальной инконтиненции в течение 60 суток послеоперационного периода

Выявлено, что многократные роды в анамнезе пациентов, увеличивают шанс развития послеоперационной транзиторной недостаточности анального сфинктера. В связи с этим у данной категории больных целесообразно применение ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД для ликвидации спазма внутреннего сфинктера. Тем не менее этот вопрос требует дальнейшего изучения, проведения рандомизированного исследования, для оценки риска рецидивов заболевания и недостаточности анального сфинктера в отдаленном послеоперационном периоде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период с сентября 2016 г. по июнь 2021 г. проводилось двухэтапное исследование. Первым этапом выполнено рандомизированное, одноцентровое, проспективное, контролируемое исследование, в котором сравнивались две методики: иссечение трещины с последующим введением во внутренний сфинктер ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД и иссечения анальной трещины с последующей пневмодивульсией анального сфинктера. Вторым этапом проводилось исследование случай – контроль, где сопоставлялись различные дозировки ботулинического токсина типа А (10 ЕД и 40 ЕД).

В проведенное нами одноцентровое, проспективное, контролируемое исследование было включено 80 пациентов, которые были рандомизированы методом генерации случайных чисел в компьютерной программе в две группы, 40 пациентов в основную и 40 пациентов в контрольную группу № 1.

По различным причинам из исследования было исключено 28 человек.

Соответственно, группа, в которой использовался ботулинический токсин типа А для ликвидации спазма внутреннего сфинктера, включала 28 человек, а группа с применением пневмодивульсии – 24.

Основная и контрольная группа № 1 были сопоставимы по возрасту, полу и длительности заболевания. Медиана возраста составила 36 (32; 43,5) лет в группе с применением ботулинического токсина типа А и 42,5 (26; 53,5) лет в группе с применением пневмодивульсии ( $p = 0,27$ ). Число пациентов мужского пола в основной группе составило 10 (35,71%), женщин – 18 (64,29%), в контрольной группе № 1 – 10 (41,67%) и 14 (58,33%) больных, соответственно ( $p = 0,77$ ). Также не было выявлено статистически значимой разницы по длительности заболевания в обеих группах (основная – 21 (7; 36) месяц, контрольная группа № 1 – 21 (9,5; 66) месяц,  $p = 0,42$ ). Группы были сопоставимы по клиническим проявлениям заболевания. Интенсивность болевого синдрома после стула до операции в основной группе составляла 4,5 (1;6) баллов, в контрольной группе № 1 – 5(2;7),  $p = 0,45$ . Интенсивность болевого синдрома в течение дня в основной группе – 1 (0;3) балл, в контрольной группе № 1 – 4 (0;4) балла,  $p = 0,46$ . До операции один пациент основной

и один пациент контрольной группы № 1 применяли обезболивающие препараты (кетопрофен),  $p = 1$ . Группы так же были идентичны по числу дефектов анодермы: одна трещина была у 23 (82%) пациентов основной группы и у 17 (71%) контрольной группы № 1, две – у 5 (18%) и у 6 (25%) человек, соответственно, 3 хронические трещины были только у одного пациента контрольной группы № 1 (4%),  $p = 0,42$ . Один фиброзный полип наблюдался у 10 (35,71%) человек в группе с инъекцией ботулинического токсина типа А и у 4 (16,67%) человек в группе с пневмодивульсией; два фиброзных полипа были у 1 (3,57%) и 2 (8,33%) пациентов, соответственно,  $p = 0,26$ . Количество сторожевых бугорков в обеих группах так же было сопоставимо. В основной и контрольной группе № 1 у 10 (35,71%) и у 4 (16,67%) человек, соответственно, было по 1 сторожевому бугорку; 2 сторожевых бугорка было у 2 (7,14%) пациентов в группе с применением ботулинического токсина типа А,  $p = 0,09$ . Один наружный геморроидальный узел был у 5 (17,86%) больных основной группы и у 6 (22,22%) – контрольной группы № 1. В группе с применением ботулинического токсина типа А два наружных геморроидальных узла было у 2 (7,14%) пациентов, а в группе с применением пневмодивульсии – у 6 (22,22%) человек. Три наружных геморроидальных узла отмечалось у 4 (14,29%) и у 2 (7,41%),  $p = 0,35$ . Запорами страдали 8 (28,57 %) человек, включенных в основную группу, и 12 (50%), включенных в контрольную группу № 1. Остальные 20 (71,43%) и 12 (50%) пациентов, соответственно, проблем с дефекацией не отмечали,  $p = 0,15$ .

Ни один пациент в обеих группах до оперативного вмешательства не отмечал признаков анальной инконтиненции, оценка по шкале Wexner 0 баллов. По данным предоперационной аноректальной манометрии у всех пациентов и в основной, и в контрольной группе № 1 был выявлен спазм внутреннего сфинктера.

Таким образом, группы были сопоставимы по всем основным принятым в мировой практике критериям.

Анализ интенсивности и продолжительности болевого синдрома, а также потребности в анальгетиках в послеоперационном периоде показали, что статистически значимо группы между собой не отличались. 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) дням,  $p = 0,87$ .

Так же применяемые методы (пневмодивульсия анального сфинктера и ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД) оказывали сопоставимое воздействие на функцию внутреннего сфинктера, на что указывает отсутствие статистически значимых различий между группами по показателям максимального давления в анальном канале в покое (на 7-е сутки,  $p = 0,32$ , на 60-е сутки,  $p = 0,32$ ,) и среднего давления в анальном канале в покое (на 7-е сутки,  $p = 0,19$ , на 60-е сутки,  $p = 0,08$ ).

При этом пневмодивульсия оказывает более значительное неблагоприятное воздействие на функцию наружного сфинктера прямой кишки. Так, если показатели максимального давления в анальном канале при волевом сокращении не отличались между группами (на 7-е сутки,  $p = 0,2$ , на 60-е сутки,  $p = 0,15$ ), то среднее давление в анальном канале на 7-й день после пневмодивульсии было статистически значимо ниже, чем после введения ботулотоксина ( $p = 0,011$ ). Необходимо отметить, что среднее давление в анальном канале в покое после введения ботулотоксина оставалось в тех же пределах, что и до операции в течение всего периода наблюдения (при сравнении на 0-е и на 7-е сутки,  $p = 0,08$ , при сравнении на 7 и на 60-е сутки,  $p = 0,85$ , при сравнении на 0-е и на 60-е сутки,  $p = 0,08$ ).

Проведен анализ частоты наличия признаков транзиторной анальной инконтиненции. Установлено, что на 30-е сутки после введения ботулотоксина 6 из 28 пациентов предъявляли жалобы на недержание кишечного содержимого, медиана значения по шкале Wexner 3 (2; 4) балла. В то же время после пневмодивульсии данные жалобы предъявляли 18 из 24 человек, медиана оценки по шкале Wexner составила 3 (3; 6) балла,  $p = 0,0001$ . На 60-е сутки явления транзиторной анальной инконтиненции отмечены у 3 (10,7%) из 28 человек основной и у 10 (41%) из 24 пациентов контрольной группы № 1,  $p = 0,02$ . В основной группе оценка по шкале Wexner составила 3 (2; 4) балла, в контрольной группе № 1 – 2(2;5) балла,  $p = 0,01$ .

Среди пациентов с явлениями транзиторной анальной инконтиненции в обеих группах статистически значимой разницы в длительности недержания по



дням получено не было. В основной группе с применением ботулинического токсина типа А медиана составила 37,5 (4; 53) дней, в контрольной группе № 1 с применением пневмодивульсии – 32 (11; 50) дня;  $p = 0,52$ . Анализ факторов риска возникновения транзиторного анального недержания в послеоперационном периоде свидетельствует что единственным, достоверно увеличивающим риск транзиторной инконтиненции фактором, является метод релаксации внутреннего сфинктера. По сравнению с введением ботулотоксина типа А, применение пневмодивульсии повышает шанс развития транзиторной анальной инконтиненции на 30 день в 11 раз и на 60 день в 6 раз. Отметим, что к 60 дню существенно возрастает роль таких факторов как пол и многократные роды у пациенток, однако их влияние не достигает статистически значимых значений.

Таким образом, проведенный анализ функциональных результатов лечения и факторов, влияющих на риск развития транзиторной анальной инконтиненции, свидетельствует, что причиной ее развития является воздействие пневмобаллона на стенки анального канала во время проведения дивульсии. По данным некоторых авторов, растяжение сфинктера приводит, в первую очередь, к повреждению нервных волокон, тем самым вызывая нарушение нервно-мышечной проводимости и образование зоны ишемического некроза в мышечных волокнах, видимых лишь на микроскопическом уровне [60, 104].

Следует подчеркнуть частота послеоперационных осложнений статистически значимо не отличалась между группами. Гематома была выявлена у 1 пациента (3%) основной группы и 2 пациентов (8%) контрольной группы № 1,  $p = 0,84$ . Тромбоз наружных узлов чаще встречался в группе после применения ботулинического токсина типа А – у 6 (21%) больных, по сравнению с 1 (4%) пациентом в группе после пневмодивульсии анального сфинктера, но статистически значимой разницы получено не было,  $p = 0,1$ . Только у 1 (4%) пациента контрольной группы № 1 в послеоперационном периоде была задержка мочеиспускания, потребовавшая катеризация мочевого пузыря,  $p = 0,46$ .

Длительность временной нетрудоспособности в основной группе составила 22 (13,5; 32,5) дня, в контрольной группе № 1 – 20,5 (15; 30),  $p = 0,14$ .

К моменту завершения исследования на 60-е 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, передающихся половым путем, что увеличивало шанс незаживления более чем в 30 раз. Применение антибактериальных препаратов, а также мазей, содержащих стимуляторы репаративных процессов, позволило в течение 2 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 транссфинктерный свищ прямой кишки по поводу чего он был прооперирован в плановом порядке, у второго больного сохранялся спазм внутреннего сфинктера – было произведено повторное введение ботулинического токсина типа А и через 2 месяца произошла эпителизация раны.

Отдаленные результаты были прослежены у 26 пациентов, у которых на 60-е 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). 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 нарушения 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). Это указывает на ведущую роль в патогенезе стойкой инконтиненции существующих до операции скрытых нарушений функции запирающего аппарата прямой кишки [3, 25, 60].

Спазм внутреннего сфинктера на 60-е 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. 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. 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-е 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 [25].

Также 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. Так же, при оценке длительности приема обезболивающих и их дозировки в послеоперационном периоде статистически значимой разницы не выявлено,  $p = 0,18$ . Количество пациентов, которым потребовался прием анальгетиков после оперативного лечения, в обеих группах было сопоставимым,  $p = 0,71$ .

Анализируя данные профилометрии на 60-е 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 ботулинического токсина типа А,  $p = 0,0053$ ,  $p = 0,002$  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 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-е сутки в основной группе составило 6 (21%), в контрольной группе № 2 – 10 (36%),  $p = 0,18$ ; на 60-е сутки – 3 (11%) и 4 (14%), соответственно,  $p = 0,5$ . Так же, группы статистически значимо не различались по выраженности клинических проявлений транзиторной анальной инконтиненции на 30-е и 60-е сутки,  $p = 0,93$  и  $p = 0,37$ , соответственно. При оценке факторов риска на развитие транзиторной недостаточности анального сфинктера на 30-е сутки после операции влияет только наличие осложненных родов в анамнезе,  $p = 0,035$ , на 60-е сутки факторов риска не обнаружено.

Оценивая группы по осложнениям, мы получили данные, которые свидетельствуют о том, что в основной группе статистически значимо чаще встречались тромбозы наружных геморроидальных узлов (у 6 [21%] пациентов, когда в контрольной группе № 2 всего у 1 [4%] больного ( $p = 0,043$ )) и длительно незаживающие раны – 10 (36%) и 0 (0%), соответственно,  $p = 0,0005$ .

Анализируя причины длительного незаживления послеоперационных ран, мы выяснили, что при сохраняющемся спазме внутреннего сфинктера на 60-е 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 ( $p = 0,002$ ).

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-е 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-е 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-е 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-е 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-е 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-й и 60-й дни не отличалось от исходных показателей,  $p = 0,66$ . В контрольной группе № 1 на 7-й день наблюдалось его статистически значимое снижение,  $p = 0,00001$ . На 60-й день в обеих группах статистически значимых различий с исходными показателями выявлено не было. При сравнении среднего давления в анальном канале при

волевым сокращении между группами его показатели на 7-й 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-е 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-е 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-е 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 ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Артюхов, С. А. Организационные основы развития проктологической помощи населению / С.А. Артюхов // О болезнях прямой и ободочной кишок : Сб. науч. тр. – 1977. – № 9. – С. 3–5.
2. Багдасарян, С. Л. Хирургическое лечение анальной трещины с пневмодивульсией анального сфинктера : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Багдасарян Самвел Львович. – Москва, 2010. – 115 с.
3. Жарков, Е. Е. Комплексное лечение хронической анальной трещины: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 / Жарков Евгений Евгеньевич. – Москва, 2009. – 126 с.
4. Милитарев, Ю. М. Лечение анальных трещин (методические рекомендации) / Ю. М. Милитарев, Ю. В. Дульцев, В. А. Врублевский – М., 1979. – 9 с.
5. Нехрикова, С. В. Амбулаторное лечение пациентов с заболеваниями анального канала и перианальной области / С. В. Нехрикова, А. Ю. Титов, В. Н. Кашников [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – № 8 (3). – С. 27–37.
6. Полетов, Н. Н. Выбор метода оперативного лечения больных хроническими трещинами заднего прохода : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 / Полетов Николай Николаевич. – Москва, 1985. – 88 с.
7. Шельгин, Ю.А. Возможности медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера у больных с хронической анальной трещиной / Ю. А. Шельгин, Л. Ф. Подмаренкова, Н. Н. Полетов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 2. – С. 87–92.
8. Шельгин, Ю. А. Непосредственные результаты комплексного лечения хронической анальной трещины / Ю. А. Шельгин, С. А. Фролов, Л. П. Орлова [и др.] // Колопроктология. – 2010. – № 1. – С. 4–9.
9. Эктон, В. Н. Лечение анальных трещин боковой подкожной сфинктеротомией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.27 / Эктон Владимир Николаевич. – Москва, 1984. – 25 с.
10. Abdelhady, H. Long-term prospective randomised clinical and manometric comparison between surgical and chemical sphincterotomy for treatment of chronic anal

fissure / H. Abdelhady, I. Othman, M. Hablus [et al.] // South African Journal of Surgery. – 2009. – Vol. 47, № 4.

11. Altomare, D. F. Glyceryl trinitrate for chronic anal fissure-healing or headache? Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial / D. F. Altomare, M. Rinaldi, G. Milito [et al.]. – DOI 10.1007/BF02236977 // Dis. Colon. Rectum. – 2000. – Vol. 43, № 2. – P. 174–179; discussion P. 179–181.

12. Bacher, H. Local nitroglycerin for treatment of anal fissures: an alternative to lateral sphincterotomy? / H. Bacher, H. J. Mischinger, G. Werkgartner [et al.]. – DOI 10.1007/BF02055444 // Dis. Colon. Rectum. – 1997. – Vol. 40, № 7. – P. 840–845.

13. Bailey, H. R. A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures / H. R. Bailey, D. E. Beck, R. P. Billingham [et al.]. – DOI 10.1007/s10350-004-6392-9 // Dis. Colon. Rectum. – 2002. – Vol. 45, № 9. – P. 1192–1199.

14. Bansal, A. Comparative evaluation of 0.2% glyceryl trinitrate vs. 2% diltiazem ointment in treatment of chronic anal fissure treatment-a randomized trial / A. Bansal, P. K. Yadav, R. Godara [et al.] // Hellenic Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 88, № 1. – P. 25–30.

15. Berkel, A. E. Isosorbide dinitrate ointment vs botulinum toxin A (Dysport) as the primary treatment for chronic anal fissure: a randomized multicentre study / A. E. Berkel, C. Rosman, R. Koop [et al.]. – DOI 10.1111/codi.12615 // Colorectal. Dis. – 2014. – Vol. 16, № 10. – P. 360–366.

16. Berry, S. M. Nitroglycerin 0.4% ointment vs placebo in the treatment of pain resulting from chronic anal fissure: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / S. M. Berry, C. F. Barish, R. Bhandari [et al.]. – DOI 10.1186/1471-230X-13-106 // BMC Gastroenterol. – 2013. – Vol. 13. – 106 p.

17. Bhardwaj, R. Neuromyogenic properties of the internal anal sphincter: therapeutic rationale for anal fissures / R. Bhardwaj, C. J. Vaizey, P. B. Boulos [et al.]. – DOI 10.1136/gut.46.6.861 // Gut. – 2000. – Vol. 46, № 6. – P. 861–868.

18. Bobkiewicz, A. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis / A. Bobkiewicz,

W. Francuzik, L. Krokowicz [et al.]. – DOI 10.1007/s00268-016-3693-9 // World J. Surg. – 2016. – Vol. 40, № 12. – P. 3064–3072.

19. Braun, J. Pathophysiologic role of the internal anal sphincter in chronic anal fissure / J. Braun, T. Raguse // Z. Gastroenterol. – 1985. – Vol. 23, № 10. – P. 565–572.

20. Brisinda, G. Randomized clinical trial comparing botulinum toxin injections with 0.2 per cent nitroglycerin ointment for chronic anal fissure / G. Brisinda, F. Cadeddu, F. Brandara [et al.]. – DOI 10.1002/bjs.5514 // Br. J. Surg. – 2007. – Vol. 94, № 2. – P. 162–167.

21. Brown, C. J. Lateral internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin for healing chronic anal fissure and does not compromise long-term fecal continence: six-year follow-up of a multicenter, randomized, controlled trial / C. J. Brown, D. Dubreuil, L. Santoro [et al.]. – DOI 10.1007/s10350-006-0844-3 // Dis. Colon. Rectum. – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 442–448.

22. Carapeti, E. A. Randomised controlled trial shows that glyceryl trinitrate heals anal fissures, higher doses are not more effective, and there is a high recurrence rate / E. A. Carapeti, M. A. Kamm, P. J. McDonald [et al.]. – DOI 10.1136/gut.44.5.727 // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 5. – P. 727–730.

23. Carapeti, E. A. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure without side effects / E. A. Carapeti, M. A. Kamm, B. K. Evans [et al.]. – DOI 10.1136/gut.45.5.719 // Gut. – 1999. – Vol. 45, № 5. – P. 719–722.

24. Chaudhuri, S. Treatment of chronic anal fissure with topical glyceryl trinitrate: a double-blind, placebo-controlled trial / S. Chaudhuri, A. K. Pal, A. Acharya [et al.] // Indian J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 20, № 3. – P. 101–102.

25. Chen, H. L. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a meta-analysis of randomized control trials / H. L. Chen, X. B. Woo, H. S. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s10151-014-1121-4 // Tech. Coloproctol. – 2014. – Vol. 18, № 8. – P. 693–698.

26. Chrysos, E. Effect of nifedipine on rectoanal motility / E. Chrysos, E. Xynos, G. Tzovaras [et al.]. – DOI 10.1007/BF02068078 // Diseases of the colon & rectum. – 1996. – Vol. 39, № 2. – P. 212–216.

27. Ciccaglione, A. F. Short- and long-term effect of glyceryl trinitrate (GTN) ointment 0.2% and 2% on anal canal pressure in patients with chronic anal fissures / A. F. Ciccaglione, L. Grossi, G. Cappello [et al.]. – DOI 10.1023/a:1005682707182 // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – Vol. 45, № 12. – P. 2352–2356.

28. Colak, T. A randomized trial of botulinum toxin vs lidocain pomade for chronic anal fissure / T. Colak, T. Ipek, A. Kanik [et al.] // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 2002. – Vol. 65, № 4. – P. 187–190.

29. Cook, T. A. Differences in contractile properties of anorectal smooth muscle and the effects of calcium channel blockade / T. A. Cook, A. F. Brading, N. J. Mortensen. – DOI 10.1046/j.1365-2168.1999.00998.x // *Br. J. Surg.* – 1999. – Vol. 86, № 1. – P. 70–75.

30. Cundall, J. D. The dose response of the internal anal sphincter to topical application of glyceryl trinitrate ointment / J. D. Cundall, J. Gunn, J. R. Easterbrook [et al.]. – DOI 10.1046/j.1463-1318.2001.00248.x // *Colorectal. Dis.* – 2001. – Vol. 3, № 4. – P. 259–262.

31. Dat, A. Botulinum toxin therapy for chronic anal fissures: where are we at currently? / A. Dat, M. Chin, S. Skinner [et al.]. – DOI 10.1111/ans.13329 // *ANZ J. Surg.* – 2017. – Vol. 87, № 9. – P. E70–E73.

32. De Nardi, P. Comparison of glycerine trinitrate and botulinum toxin-a for the treatment of chronic anal fissure: long-term results / P. De Nardi, E. Ortolano, G. Radaelli [et al.]. – DOI 10.1007/s10350-005-0287-2 // *Dis Colon Rectum.* – 2006. – Vol. 49, № 4. – P. 427–432.

33. Demirbag, S. Long-term results of topical glyceryl trinitrate ointment in children with anal fissure / S. Demirbag, B. Tander, C. Atabek [et al.]. – DOI 10.1179/146532805X45737 // *Ann. Trop. Paediatr.* – 2005. – Vol. 25, № 2. – P. 135–137.

34. Dorfman, G. Treatment of chronic anal fissure with topical glyceryl trinitrate / G. Dorfman, M. Levitt, C. Platell. – DOI 10.1007/BF02236692 // *Dis. Colon. Rectum.* – 1999. – Vol. 42, № 8. – P. 1007–1010.

35. Ebinger, S. M. Operative and medical treatment of chronic anal fissures-a review and network meta-analysis of randomized controlled trials / S. M. Ebinger, J.

Hardt, R. Warschkow [et al.]. – DOI 10.1007/s00535-017-1335-0 // J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 52, № 6. – P. 663–676.

36. Evans, J. Glyceryl trinitrate vs. lateral sphincterotomy for chronic anal fissure: prospective, randomized trial / J. Evans, A. Luck, P. Hewett. – DOI 10.1007/BF02234828 // Dis. Colon. Rectum. – 2001. – Vol. 44, № 1. – P. 93-97.

37. Felt-Bersma, R. J. Anorectal Disorders / R. J. Felt-Bersma, I. J. Han-Geurts. – Elsevier, 2019. – P. 65–80.

38. Gandomkar, H. Partial lateral internal sphincterotomy versus combined botulinum toxin A injection and topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial / H. Gandomkar, A. Zeinoddini, R. Heidari [et al.]. – DOI 10.1097/DCR.0000000000000307 // Dis. Colon. Rectum. – 2015. – Vol. 58, № 2. – P. 228–234.

39. Gibbons, C. Anal hypertonia in fissures: cause or effect? / C. Gibbons, N. Read. – DOI 10.1002/bjs.1800730609 // British journal of surgery. – 1986. – Vol. 73, № 6. – P. 443–445.

40. Giridhar, C. A comparative study of lateral sphincterotomy and 2% diltiazem gel local application in the treatment of chronic fissure in ano / C. Giridhar, P. Babu, K. S. Rao. – DOI 10.7860/JCDR/2014/10480.4925 // Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. – 2014. – Vol. 8, № 10. – P. NC01–2.

41. Gorfine, S. R. Treatment of benign anal disease with topical nitroglycerin / S. R. Gorfine. – DOI 10.1007/BF02148842 // Dis. Colon. Rectum. – 1995. – Vol. 38, № 5. – P. 453–456; discussion 456–457.

42. Gui, D. Botulinum toxin for chronic anal fissure / D. Gui, G. Anastasio, G. Maria [et al.]. – DOI 10.1016/s0140-6736(94)90633-5 // The Lancet. – 1994. – Vol. 344, № 8930. – P. 1127–1128.

43. Guillemot, F. Action of in situ nitroglycerin on upper anal canal pressure of patients with terminal constipation. A pilot study / F. Guillemot, H. Leroi, Y. C. Lone [et al.]. – DOI 10.1007/BF02053942 // Dis. Colon. Rectum. – 1993. – Vol. 36, № 4. – P. 372–376.

44. Henry, M. M. Coloproctology and the pelvic floor. / M. M. Henry, M. Swash. – Toronto : Saunders, 2002. – 494 p.
45. Higuero, T. Update on the management of anal fissure / T. Higuero. – DOI 10.1016/j.jviscsurg.2014.07.007 // Journal of visceral surgery. – 2015. – Vol. 152, № 2. – P. S37–S43.
46. Jawad, K. Pharmaceutical Manipulation of Chronic Anal Fissure / K. Jawad, W. Al-Kubaisy, A. Al Shaham [et al.] // Regional Conference on Science, Technology and Social Sciences (RCSTSS 2014). –Springer, 2016. – P. 531–538.
47. Jonas, M. Topical 0.2% glyceryl trinitrate ointment for anal fissures: long-term efficacy in routine clinical practice / M. Jonas, J. N. Lund, J. H. Scholefield. – DOI 10.1046/j.1463-1318.2002.00355.x // Colorectal. Dis. – 2002. – Vol. 4, № 5. – P. 317–320.
48. Jonas, M. Anal Fissure / M. Jonas, J. H. Scholefield. – DOI 10.1016/s0889-8553(05)70172-2 // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2001. – Vol. 30, № 1. – P. 167–181.
49. Jones, O. M. Mechanism of action of botulinum toxin on the internal anal sphincter / O. M. Jones, A. F. Brading, N. J. Mortensen. – DOI 10.1002/bjs.4394 // Br. J. Surg. – 2004. – T. 91, № 2. – P. 224–228.
50. Jost, W. H. Use of botulinum toxin in anal fissure / W. H. Jost, K. Schimrigk. – DOI 10.1007/BF02050639 // Dis. Colon. Rectum. – 1993. – Vol. 36, № 10. –P. 974.
51. Katsinelos, P. Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity / P. Katsinelos, J. Kountouras, G. Paroutoglou [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v12.i38.6203 // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 38. – P. 6203–6206.
52. Katsinelos, P. Topical 0.5% nifedipine vs. lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: long-term follow-up / P. Katsinelos, B. Papaziogas, I. Koutelidakis [et al.]. – DOI 10.1007/s00384-005-0766-x // Int. J. Colorectal. Dis. – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 179–83.
53. Kennedy, M. L. Glyceryl trinitrate ointment for the treatment of chronic anal fissure: results of a placebo-controlled trial and long-term follow-up / M. L. Kennedy, S.



Sowter, H. Nguyen [et al.]. – DOI 10.1007/BF02236691 // Dis. Colon. Rectum. – 1999. – Vol. 42, № 8. – P. 1000–1006.

54. Kenny, S. E. Double blind randomised controlled trial of topical glyceryl trinitrate in anal fissure / S. E. Kenny, T. Irvine, C. P. Driver [et al.]. – DOI 10.1136/adc.85.5.404 // Arch. Dis. Child. – 2001. – Vol. 85, № 5. – P. 404–407.

55. Khan, M. I. Comparing the efficacy of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure / Khan M. I., Khan H., Khan A. U. [et al.] // KJMS. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 6–10.

56. Khan, M. S. Outcome Of 0.2% glyceryltrinitrate cream versus 2% diltiazem cream In the treatment of chronic anal fissure / Khan M. S., Abar I., Zeb J. [et al.] // Journal of Ayub Medical College Abbottabad. – 2017. – Vol. 29, № 2. – P. 280–284.

57. Klosterhalfen, B. Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic, primary anal fissure / B. Klosterhalfen, P. Vogel, H. Rixen [et al.]. – DOI 10.1007/BF02554725 // Dis. Colon. Rectum. – 1989. – Vol. 32, № 1. – P. 43–52.

58. Kocher, H. M. Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure / H. M. Kocher, M. Steward, A. J. Leather [et al.]. – DOI 10.1046/j.0007-1323.2001.02042.x // Br. J. Surg. – 2002. – Vol. 89, № 4. – P. 413–417.

59. Kua, K. B. Effect of topical glyceryl trinitrate on anodermal blood flow in patients with chronic anal fissures / K. B. Kua, H. M. Kocher, A. Kelkar [et al.]. – DOI 10.1046/j.1440-1622.2001.02182.x // ANZ J. Surg. – 2001. – Vol. 71, № 9. – P. 548–550.

60. Li, L. Damaging effects of anal stretching on the external anal sphincter / L. Li, J. Z. Zhang, G. W. Lu [et al.]. – DOI 10.1007/BF02055118 // Dis Colon Rectum. – 1996. – Vol. 39, № 11. – P. 1249–1254.

61. Lin, J. X. Optimal Dosing of Botulinum Toxin for Treatment of Chronic Anal Fissure: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. X. Lin, S. Krishna, B. Su'a [et al.]. – DOI 10.1097/DCR.0000000000000612 // Dis. Colon. Rectum. – 2016. – Vol. 59, № 9. – P. 886–894.

62. Loder, P. B. 'Reversible chemical sphincterotomy' by local application of glyceryl trinitrate / P. B. Loder, M. A. Kamm, R. J. Nicholls [et al.]. – DOI 10.1002/bjs.1800810949 // Br. J. Surg. – 1994. – Vol. 81, № 9. – P. 1386–1389.

63. Lund, J. N. Nitric oxide deficiency in the internal anal sphincter of patients with chronic anal fissure / J. N. Lund. – DOI 10.1007/s00384-005-0757-y // Int. J. Colorectal. Dis. – 2006. – Vol. 21, № 7. – P. 673–675.

64. Lund, J. N. A randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure / J. N. Lund, J. H. Scholefield. – DOI 10.1016/S0140-6736(96)06090-4 // Lancet. – 1997. – Vol. 349, № 9044. – P. 11–14.

65. Lund, J. N. Topographical distribution of blood supply to the anal canal / J. N. Lund, C. Binch, J. McGrath [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2168.1999.01026.x // Br. J. Surg. – 1999. – Vol. 86, № 4. – P. 496–8.

66. Lysy, J. Long-term results of "chemical sphincterotomy" for chronic anal fissure: a prospective study / J. Lysy, E. Israeli, S. Levy [et al.]. – DOI 10.1007/s10350-006-0510-9 // Dis. Colon. Rectum. – 2006. – Vol. 49, № 6. – P. 858–864.

67. MacKenzie, I. The effects of purified botulinum neurotoxin type A on cholinergic, adrenergic and non-adrenergic, atropine-resistant autonomic neuromuscular transmission / I. MacKenzie, G. Burnstock, J. Dolly. – DOI 10.1016/0306-4522(82)90056-2 // Neuroscience. – 1982. – Vol. 7, № 4. – P. 997–1006.

68. Magdy, A. Comparative study of conventional lateral internal sphincterotomy, V-Y anoplasty, and tailored lateral internal sphincterotomy with V-Y anoplasty in the treatment of chronic anal fissure / A. Magdy, A. El Nakeeb, Y. El Fouda [et al.]. – DOI 10.1007/s11605-012-1984-5 // J. Gastrointest. Surg. – 2012. – Vol. 16, № 10. – P. 1955–1962.

69. McCallion, K. Progress in the understanding and treatment of chronic anal fissure / K. McCallion, K. R. Gardiner. – DOI 10.1136/pmj.77.914.753 // Postgrad. Med. J. – 2001. – Vol. 77, № 914. – P. 753–758.

70. Mentès, B. B. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure / B. B. Mentès, O. Irkorucu, M. Akin [et al.]. – DOI 10.1097/01.DCR.0000044712.58674.09 // Dis. Colon. Rectum. – 2003. – Vol. 46, № 2. – P. 232–237.

71. Nasr, M. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a randomized controlled trial / M. Nasr, H. Ezzat, M. Elsebae. – DOI 10.1007/s00268-010-0736-5 // *World J. Surg.* – 2010. – Vol. 34, № 11. – P. 2730–2734.

72. Nelson, R. Non surgical therapy for anal fissure / R. Nelson. – DOI 10.1002/14651858.CD003431 // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – № 4.

73. Nelson, R. A systematic review of medical therapy for anal fissure / R. Nelson. – DOI 10.1007/s10350-003-0079-5 // *Dis. Colon. Rectum.* – 2004. – Vol. 47, № 4. – P. 422–431.

74. Nelson, R. L. Non surgical therapy for anal fissure / R. L. Nelson, K. Thomas, J. Morgan [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD003431.pub3 // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – № 2.

75. Novell, F. Topical glyceryl trinitrate in the treatment of anal fissure / F. Novell, F. Novell-Costa, J. Novell. – DOI 10.4321/s1130-01082004000400004 // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2004. – Vol. 96, № 4. – P. 255–258.

76. O'Kelly, T. Nerve mediated relaxation of the human internal anal sphincter: the role of nitric oxide / T. O'Kelly, A. Brading, N. Mortensen. – DOI 10.1136/gut.34.5.689 // *Gut.* – 1993. – Vol. 34, № 5. – P. 689–693.

77. O'Kelly, T. J. In vitro response of the human anal canal longitudinal muscle layer to cholinergic and adrenergic stimulation: evidence of sphincter specialization / T. J. O'Kelly, A. Brading, N. J. Mortensen. – DOI 10.1002/bjs.1800801041 // *Br. J. Surg.* – 1993. – Vol. 80, № 10. – P. 1337–1341.

78. Opazo, A. Patterns of impaired internal anal sphincter activity in patients with anal fissure / A. Opazo, E. Aguirre, E. Saldana [et al.]. – DOI 10.1111/codi.12095 // *Colorectal. Dis.* – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 492–499.

79. Parellada, C. Randomized, prospective trial comparing 0.2 percent isosorbide dinitrate ointment with sphincterotomy in treatment of chronic anal fissure: a two-year follow-up / C. Parellada. – DOI 10.1007/s10350-003-0090-x // *Dis. Colon. Rectum.* – 2004. – Vol. 47, № 4. – P. 437–443.

80. Ramalingam, T. Clinicians Are Poor at Assessing Internal Sphincter Spasm and Diagnosing Low-pressure Chronic Anal Fissure / T. Ramalingam, O. Jones, N. M. C. Mortensen [et al.] // *Colorectal. Disease Supplement.* – 2003. – Vol. 5. – P. 10.

81. Renzi, A. Clinical, manometric, and ultrasonographic results of pneumatic balloon dilatation vs. lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective, randomized, controlled trial / A. Renzi, D. Izzo, G. Di Sarno [et al.]. – DOI 10.1007/s10350-007-9162-7 // *Dis. Colon. Rectum.* – 2008. – Vol. 51, № 1. – P. 121–127.

82. Richard, C. S. Internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissure: results of a randomized, controlled trial by the Canadian Colorectal Surgical Trials Group / C. S. Richard, R. Gregoire, E. A. Plewes [et al.]. – DOI 10.1007/BF02236548 // *Dis. Colon. Rectum.* – 2000. – Vol. 43, № 8. – P. 1048–1057; discussion 1057–1058.

83. Ruiz-Tovar, J. Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation vs Perianal Application of Glyceryl Trinitrate Ointment in the Treatment of Chronic Anal Fissure: A Randomized Clinical Trial / J. Ruiz-Tovar, C. Llaveró. – DOI 10.1097/DCR.0000000000000736 // *Dis. Colon. Rectum.* – 2017. – Vol. 60, № 1. – P. 81–86.

84. Sajid, M. S. Systematic review of the use of topical diltiazem compared with glyceryltrinitrate for the nonoperative management of chronic anal fissure / M. S. Sajid, P. A. Whitehouse, P. Sains [et al.]. – DOI 10.1111/j.1463-1318.2012.03042.x // *Colorectal Dis.* – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 19–26.

85. Samim, M. Topical diltiazem cream versus botulinum toxin a for the treatment of chronic anal fissure: a double-blind randomized clinical trial / M. Samim, B. Twigt, L. Stoker [et al.]. – DOI 10.1097/SLA.0b013e318225178a // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 255, № 1. – P. 18–22.

86. Scholefield, J. H. A dose finding study with 0.1%, 0.2%, and 0.4% glyceryl trinitrate ointment in patients with chronic anal fissures / J. H. Scholefield, J. U. Bock, B. Marla [et al.]. – DOI 10.1136/gut.52.2.264 // *Gut.* – 2003. – Vol. 52, № 2. – P. 264–269.

87. Schouten, W. R. Anal fissure: new concepts in pathogenesis and treatment / W. R. Schouten., J. W. Briel, J. J. Auwerda [et al.]. – DOI 10.3109/00365529609094734 // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1996. – Vol. 218. – P. 78–81.

88. Schouten, W. R. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissures / W. R Schouten., J. W. Briel, J. J. Auwerda. – DOI 10.1007/BF02054409 // Dis. Colon. Rectum. – 1994. – Vol. 37, № 7. – P. 664–669.

89. Schouten, W. R. Ischaemic nature of anal fissure / W. R Schouten., J. W. Briel, J. J. Auwerda [et al.]. – DOI 10.1002/bjs.1800830120 // Br. J. Surg. – 1996. – Vol. 83, № 1. – P. 63–65.

90. Schouten, W. R. Pathophysiological aspects and clinical outcome of intra-anal application of isosorbide dinitrate in patients with chronic anal fissure / W. R Schouten., J. W. Briel, M. O. Boerma [et al.]. – DOI 10.1136/gut.39.3.465 // Gut. – 1996. – Vol. 39, № 3. – P. 465–469.

91. Sohn, N. Precise anorectal sphincter dilatation – its role in the therapy of anal fissures / N. Sohn, M. M. Eisenberg, M. A. Weinstein [et al.]. – DOI 10.1007/BF02048108 // Dis Colon Rectum. – 1992. – Vol. 35, № 4. – P. 322–327.

92. Songun, I. Effect of isosorbide dinitrate ointment on anal fissure / I. Songun, H. Boutkan, J. B. Delemarre [et al.]. – DOI 10.1159/000069387 // Dig. Surg. – 2003. – Vol. 20, № 2. – P. 122–126.

93. Stebbing, J. F. Role of nitric oxide in relaxation of the longitudinal layer of rectal smooth muscle / J. F. Stebbing, A. F. Brading, N. J. M. Mortensen. – DOI 10.1007/BF02140901 // Diseases of the colon & rectum. – 1997. – Vol. 40, № 6. – P. 706–710.

94. Stebbing, J. F. Nitrenergic innervation and relaxant response of rectal circular smooth muscle / J. F. Stebbing, A. F. Brading, N. J. Mortensen. – DOI 10.1007/BF02049471 // Dis. Colon. Rectum. – 1996. – Vol. 39, № 3. – P. 294–299.

95. Stewart, D. B. Sr. Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures / D. B. Sr. Stewart, W. Gaertner, S. Glasgow [et al.]. – DOI 10.1097/DCR.0000000000000735 // Dis. Colon. Rectum. – 2017. – Vol. 60, № 1. – P. 7–14.

96. Tooba Bukhari, S. Anal fissure; Comparison of effectiveness of 2% diltiazem ointment to 0.2% glyceryl trinitrate ointment in treatment / S. Tooba Bukhari, S. Atiq-ur-Rehman, M. Shoaib Abdullah [et al.] // Professional Medical Journal. – 2017. – Vol. 24, № 9 – P. 1354–1359.

97. Valizadeh, N. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: randomized prospective controlled trial / N. Valizadeh, N. Y. Jalaly, M. Hassanzadeh [et al.]. – DOI 10.1007/s00423-012-0948-2 // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2012. – Vol. 397, № 7. – P. 1093–1098.

98. van Meegdenburg, M. M. Increased anal basal pressure in chronic anal fissures may be caused by overreaction of the anal-external sphincter continence reflex / M. M. van Meegdenburg, M. Trzpis, E. Heineman [et al.]. – DOI 10.1016/j.mehy.2016.06.005 // *Med. Hypotheses.* – 2016. – Vol. 94. – P. 25–29.

99. Van Outryve, M. Physiopathology of the anal fissure / M. Van Outryve. – DOI 10.1080/00015458.2006.11679942 // *Acta. Chir. Belg.* – 2006. – Vol. 106, № 5. – P. 517–518.

100. Venkatesh, S. Topical diltiazem versus topical glyceryl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure: a prospective comparative study / S. Venkatesh, S. B. Kulkarni, S. Kruthi. – DOI 10.18203/2349-2902.isj20191088 // *International Surgery Journal.* – 2019. – Vol. 6, № 4.

101. Watson, S. J. Topical glyceryl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure / S. J. Watson, M. A. Kamm, R. J. Nicholls [et al.]. – DOI 10.1002/bjs.1800830614 // *Br. J. Surg.* – 1996. – Vol. 83, № 6. – P. 771–775.

102. Wienert, V. Anal fissure: Symptoms, diagnosis and therapies / V. Wienert, F. Raulf, H. Mlitz. – Springer, 2017. – 63 p. – DOI 10.1007/978-3-319-49244-5\_1.

103. Wollina U. Botulinum Toxin: Non-cosmetic Indications and Possible Mechanisms of Action / U. Wollina. – DOI 10.4103/0974-2077.41148 // *J. Cutan. Aesthet. Surg.* – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 3–6.

104. Yucel, T. Comparison of controlled-intermittent anal dilatation and lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissures: a prospective, randomized study / T. Yucel, D. Gonullu, M. Oncu [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijssu.2009.03.006 // *Int. J. Surg.* – 2009. – Vol. 7, № 3. – P. 228–231.