

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМ.
А.Н. РЫЖИХ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВЫШЕГОРОДЦЕВ ДМИТРИЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЕМЕЙНОГО АДЕНОМАТОЗА
ТОЛСТОЙ КИШКИ С РЕКОНСТРУКЦИЕЙ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.17. – Хирургия

03.02.07 - Генетика

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Ачкасов С.И.

Научный консультант:

Доктор медицинских наук

Цуканов А.С.

Москва, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. Современное состояние проблемы лечения семейного аденоматоза толстой кишки (обзор литературы).....	18
1.1. Определение, эпидемиология, этиология САТК	18
1.2. Основные исторические этапы развития хирургического лечения САТК.....	20
1.3. Современная стратегия хирургического лечения САТК.....	27
1.3.1. Выбор метода операции с сохранением естественной анальной дефекации.....	27
1.3.2. Выбор типа анастомоза при формировании тонкокишечного резервуара.....	32
1.3.3. Риск неоплазии в анальном канале, сохраненной части прямой кишки и тонкокишечном резервуаре.....	36
1.3.4. Послеоперационные осложнения, функциональные результаты лечения и качество жизни пациентов, перенесших хирургическое лечение САТК с формированием тонкокишечного резервуара.....	39
1.4. Клеточная трансплантация: история, успехи, перспективы применения в хирургии желудочно-кишечного тракта.....	45
ГЛАВА 2. Характеристика клинических наблюдений и методы исследования.....	54
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика клинических наблюдений.....	54
2.2. Методы исследования.....	62
2.3. Методы статистического анализа.....	73

ГЛАВА 3. Техника операции и методика клеточной реконструкции слизистой оболочки прямой кишки.....	74
3.1. Клеточная биотехнология.....	74
3.2. Технические аспекты хирургической операции.....	77
ГЛАВА 4. Результаты клеточной реконструкции слизистой оболочки прямой кишки.....	90
4.1. Клинико-инструментальный мониторинг реконструкции слизистой оболочки прямой кишки.....	90
4.2. Результаты морфологических исследований репарирующей слизистой оболочки прямой кишки	96
ГЛАВА 5. Ближайшие и отдаленные послеоперационные осложнения.....	116
5.1. Ближайшие послеоперационные осложнения.....	116
5.2. Осложнения в отдаленные сроки после операции.....	123
ГЛАВА 6. Функциональные результаты лечения и оценка уровня качества жизни.....	135
6.1 Функциональные результаты лечения	135
6.2 Качество жизни оперированных больных	150
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	155
ВЫВОДЫ.....	172
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	175
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	181

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТЗ – анальная транзиторная зона

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗАПК – запирающий аппарат прямой кишки

ИГХ – иммуногистохимия

ИРА - илеоректальный анастомоз

КЖ – качество жизни

КРР - колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

МРТ- магнитно-резонансная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РРА - резервуароректальный анастомоз

САТК – семейный аденоматоз толстой кишки

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЭСК – эмбриональная стволовая клетка

АРС – англ. Adenomatous Polyposis Coli

MutYH - англ. MutY, E.Coli, HOMOLOG

ВВЕДЕНИЕ

Семейный аденоматоз толстой кишки (САТК) - это аутосомно-доминантный наследственный синдром, при котором в толстой кишке развиваются множественные аденоматозные полипы. САТК может сопровождаться выраженными водно-электролитными нарушениями и анемией. Без хирургического лечения колоректальный рак развивается неизбежно [11, 13, 20]. Возникновение этого заболевания обусловлено мутациями в гене *APC* (Adenomatous Polyposis Coli), ответственного за нормальную пролиферацию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [33, 41, 44, 77, 97]. По частоте встречаемости среди наследственных раковых синдромов толстой кишки САТК находится на втором месте, уступая только синдрому Линча [214].

В настоящее время, очевидно, что хирургическое лечение САТК для предотвращения рака подразумевает удаление всей толстой кишки. Но концепция хирургического лечения этого наследственного заболевания эволюционировала многие десятилетия. Прежде всего, на протяжении значительного периода времени существовали большие разногласия об объеме хирургического вмешательства при САТК. Нередко выполнялись хирургические операции, направленные на удаление отделов толстой кишки, наиболее пораженных полипами. При этом сохраненная прямая кишка или правые отделы толстой кишки позволяли выполнять операции с сохранением естественной кишечной непрерывности [6, 13]. Подобная хирургическая стратегия была обусловлена стремлением хирургов избавить больных от постоянной илеостомы. Однако, очевидно, что в долгосрочной перспективе в оставшихся отделах толстой кишки неизбежно возникнет рак.

Поворотным событием в хирургии САТК стал 1978 год, когда был предложена операция с формированием тонкокишечного резервуара [195]. Этот метод стал широко применяться во всем мире и были предложены различные модификации резервуара. Однако в настоящее время

двухпетлевая J-образная конфигурация тонкокишечного резервуара, вытеснив все остальные модели, используется практически повсеместно [259]. Это объясняется относительно технической простотой выполнения операции и, как выяснилось, отсутствием влияния конфигурации резервуара на функциональные результаты хирургического лечения в отдаленном периоде [76, 127].

Сегодня в арсенале хирургического лечения САТК есть только две операции, которые позволяют сохранить естественную кишечную дефекацию. В первую очередь, это - колпроктэктомия с формированием тонкокишечного резервуара. Реже применяется колэктомия с илеоректальным анастомозом [23, 43, 49, 63, 76, 101, 127, 174, 194, 198, 235]. Хотя, многие авторы, сравнивая функциональные результаты этих операций, отмечают, что при илеоректальном анастомозе они лучше за счет сохранения прямой кишки. Однако, высокий риск развития рака в оставшейся прямой кишке является сдерживающим фактором для широкого применения этой операции [25, 43]. Поэтому, сегодня, несмотря на снижение качества жизни больных, операция с формированием тонкокишечного резервуара стала методом выбора в хирургическом лечении САТК. Вместе с тем, несмотря на значительный накопленный опыт выполнения подобных операций, остается ряд важных нерешенных вопросов.

В 1986 году было предложено сохранение наданальной части прямой кишки и формирование наданального резервуароректального анастомоза при помощи циркулярного сшивающего аппарата [107]. С этого момента вопрос выбора между ручным илеоанальным и степлерным наданальным анастомозом остается одним из важнейших пунктов противоречий. Это обусловлено тем, что предложенная новая методика существенно упростила выполнение операции. Поэтому в настоящее время многие авторы предпочитают именно этот метод анастомоза. Однако сохранение

наданальной части прямой кишки несет в себе риск развития рака в этой зоне. Поэтому сегодня, по-прежнему, есть немало сторонников классической методики операции с формированием анастомоза между резервуаром и анальным каналом при помощи ручного шва. Несмотря на трудоемкость этого метода и возможное ухудшение функциональных результатов, они считают возможным при хирургическом лечении САТК применение только этой методики [127].

Колпроктэктомия с тонкокишечным резервуаром, являясь технически сложным вмешательством, требует серьезного обучения хирургов. Несмотря на большой накопленный опыт эти, операции сопровождаются значительным числом послеоперационных осложнений, 25-33,5%. При этом, возникающие в ближайшем послеоперационном периоде гнойно-септические осложнения в области тонкокишечного резервуара и резервуароректального анастомоза в отдаленные сроки после операции могут стать причиной неэффективности резервуара [34, 43, 76, 60, 263]. Поэтому для достижения хороших отдаленных функциональных результатов лечения необходимо снижение частоты ближайших послеоперационных осложнений. Через несколько лет после операции функциональные результаты лечения могут существенно ухудшаться, что связано с развитием таких осложнений как дилатация тонкокишечного резервуара, стриктура резервуароректального анастомоза, свищи резервуара, анальная инконтиненция, мочеполовые расстройства и снижение фертильности у женщин.

Все вышеперечисленные обстоятельства продемонстрировали актуальность разработки нового метода хирургического лечения САТК, который позволил бы снизить частоту ближайших послеоперационных осложнений и улучшил бы отдаленные функциональные результаты и повысил качество жизни пациентов. Предложенный метод операции предусматривает сохранение нижеампулярного отдела прямой кишки с

максимальным сохранением нервно-рефлекторных связей этой анатомической зоны. С целью снижения онкологического риска предложено выполнять мукозэктомию сохраненной части прямой кишки и осуществлять реконструкцию слизистой оболочки прямой кишки методом аллогенной клеточной трансплантации. Необходимость в изучении эффективности клеточной трансплантации для реконструкции слизистой оболочки, оценке эффективности разработанного метода операции при САТК побудило нас к проведению данного проспективного нерандомизированного одностороннего исследования. При анализе научной мировой литературе нами не найдено аналогов данного исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения больных семейным аденоматозом толстой кишки.

Задачи исследования

1. Разработать новый метод хирургической операции по поводу САТК с применением клеточных биотехнологий, который позволил бы существенно отсрочить развитие новых полипов при сохранении участка прямой кишки.
2. Оценить возможности клеточной трансплантации для реконструкции слизистой оболочки прямой кишки и изучить реакцию организма на имплантацию клеточного материала.
3. На основании эндоскопических, морфологических и иммуногистохимических исследований провести сравнительный анализ темпов репарации слизистой оболочки, изучить патогенетические механизмы и морфологические проявления репарации слизистой оболочки

прямой кишки после мукозэктомии и применения клеточной трансплантации.

4. Оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения САТК с применением клеточных биотехнологий.

5. На основании профилометрии провести сравнительный анализ состояния ЗАПК в зависимости от метода мукозэктомии.

6. Оценить функциональные результаты лечения и уровень качества жизни оперированных больных САТК.

Научная новизна

Разработан и впервые применен метод хирургического лечения САТК с клеточной реконструкцией слизистой оболочки сохраненной дистальной части прямой кишки. Установлено, что восстановление реконструированной слизистой прямой кишки происходит в значительно более ранние послеоперационные сроки при использовании клеточных биотехнологий по сравнению с мукозэктомией прямой кишки без применения клеточной трансплантации. Впервые проведено изучение патогенетических механизмов и морфологических проявлений репарации слизистой оболочки прямой кишки после мукозэктомии и применения клеточной трансплантации.

Впервые разработан метод мукозэктомии прямой кишки после ее эвагинации, позволяющий осуществить полноценное удаление слизистой оболочки.

Выполнены объективная оценка и анализ ближайших и отдаленных результатов лечения, функциональных результатов и уровня качества жизни пациентов САТК, перенесших хирургическое лечение с применением клеточной реконструкции слизистой оболочки. Проведен эндоскопический мониторинг сохраненной части прямой кишки, который показал отсутствие роста аденом в отдаленные сроки после операции.

Практическая значимость работы

Разработан и внедрен в клиническую практику новый метод хирургического лечения САТК, отличительной особенностью которого является сохранение дистальной части прямой кишки, что позволяет минимизировать технические трудности при низведении тонкокишечного резервуара в малый таз и избежать натяжения кишки в области резервуароректального анастомоза. Этот технический прием значительно снижает вероятность несостоятельности анастомоза и возникновения тазовых гнойно-воспалительных осложнений.

Сохранение нервно-рефлекторных связей дистальной части прямой кишки в малом тазу способствует достижению хороших функциональных результатов лечения САТК. Применение клеточной трансплантации после мукозэктомии сохраненной части прямой кишки приводит к реконструкции слизистой оболочки в ранние сроки после операции, что позволяет избежать фиброза кишечной стенки и сохранить нормальное функциональное состояние прямой кишки. По материалам исследования получены четыре патента на изобретение.

Внедрение в практику

Основные положения диссертации используются в практической деятельности ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России и Городской клинической больницы №24 Департамента Здравоохранения г. Москвы. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В процессе научного диссертационного исследования разработан новый метод хирургического лечения семейного аденоматоза толстой кишки с использованием клеточных биотехнологий, позволяющий существенно отсрочить рост полипов при сохранении участка прямой кишки, что соответствует п. 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» Паспорта специальности 14.01.17 - Хирургия. В процессе написания обзора литературы было осуществлено обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов, что соответствует п. 3 Паспорта специальности 14.01.17 – Хирургия. На основании эндоскопических, морфологических и иммуногистохимических исследований проведен сравнительный анализ темпов репарации слизистой оболочки, изучены патогенетические механизмы и морфологические проявления репарации слизистой оболочки прямой кишки после мукозэктомии и применения клеточной трансплантации, что соответствует п. 1 «Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний» Паспорта специальности 14.01.17 – Хирургия. Диссертационная работа соответствует формуле специальности «03.02.07 – Генетика» (медицинские науки), охватывающей изучение проблем изменчивости и наследственности, закономерностей процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях. Области исследования: «Молекулярные и цитологические основы наследственности»; «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни». Настоящая работа посвящена совершенствованию подходов к изучению наследственных молекулярных аномалий в рамках персонализированной медицины.

Положения, выносимые на защиту

1. Метод хирургического лечения САТК, включающий в себя сохранение дистальной части прямой кишки, приводит к снижению частоты ранних и поздних послеоперационных осложнений и улучшению функциональных результатов.

2. Клеточная трансплантация клеток эпителиального происхождения и мезенхимы в демукозировавшую прямую кишку не сопровождается синдромом отторжения, воспалительными и аллергическими реакциями организма пациентов и не оказывает отрицательного влияния на течение ближайшего послеоперационного периода.

3. Формирование слизистой оболочки после мукозэктомии прямой кишки при применении клеточной трансплантации согласно эндоскопическим, морфологическим и иммуногистохимическим исследованиям наступает в гораздо более ранние сроки по сравнению с мукозэктомией без применения клеточной реконструкции и происходит при участии клеток с признаками стволовых клеток.

4. После реконструкции слизистой оболочки сохраненной части прямой кишки отсутствует рост аденоматозных полипов при медиане наблюдения 44,3 месяца.

5. Все пациенты, страдающие САТК, нуждаются в пожизненном медицинском наблюдении так как сохраняется риск развития злокачественных новообразований в других отделах ЖКТ и возможны внекишечные проявления этого заболевания.

Участие в научных конференциях

Основные материалы диссертации представлены в виде докладов на научных конференциях:

- Первый опыт клеточной трансплантации в хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки. Воробьев Г.И., Сухих Г.Т., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Капуллер Л.Л., Веселов В.В., Тихонов А.А. Научная конференция ГНЦ колопроктологии, г. Москва, сентябрь 2007г
- Клеточные биотехнологии в хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки. Воробьев Г.И., Сухих Г.Т., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Капуллер Л.Л., Веселов В.В., Тихонов А.А. Научная конференция ГНЦ колопроктологии, г. Москва, сентябрь 2008г
- Клеточные биотехнологии в хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки. Воробьев Г.И., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Капуллер Л.Л., Сухих Г.Т. Научно-практическая конференция «Внедрение инновационных технологий в колопроктологию», г. Астрахань, сентябрь 2010 года.
- Хирургическая реабилитация больных САТК после колэктомии с использованием клеточной трансплантации. Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Капуллер Л.Л., Власов С.Б., Джанаев Ю.А., Сухих Г.Т. Научная конференция ГНЦ колопроктологии Минздравсоцразвития России, декабрь 2010г.
- Хирургическая реабилитация больных САТК после колэктомии с использованием клеточной трансплантации. Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Капуллер Л.Л., Власов С.Б., Джанаев Ю.А., Сухих Г.Т. Научная конференция Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России, декабрь 2010г.
- Применение аллогенной клеточной трансплантации в хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки. Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Капуллер Л.Л., Сухих Г.Т. III Всероссийский Съезд Колопроктологов, октябрь 2011г., г. Белгород.

- Хирургическое лечение семейного аденоматоза толстой кишки с применением клеточной трансплантации. Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Чубаров Ю.Ю., Капуллер Л.Л., Власов С.Б., Тихонов А.А. Научная конференция ГНЦ колопроктологии Минздравсоцразвития России, 7 ноября 2011г.
- Опыт формирования тонкокишечных резервуаров при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки. Ю.А. Шельгин, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, Ю.Ю. Чубаров, Л.Л. Капуллер, Г.Т. Сухих. Медицинская реабилитация в колопроктологии. Научно-практическая конференция. Ставрополь 2012г.
- Surgery for familial adenomatous polyposis with stem cells transplantation. Доклад на 7 научном съезде Общества Европейских колопроктологов. Shelygin Y.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Chubarov Y., Sukhikh G.T. Австрия, Вена, 27 сентября 2012 года.
- Хирургическое лечение семейного аденоматоза толстой кишки с применением клеточных биотехнологий. Шельгин Ю.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Коган Е.А., Сухих Г.Т. III съезд хирургов ЮГА России. Астрахань. 18-20 сентября, 2013.
- Biotechnology of cell transplantation for surgical treatment of familial adenomatous polyposis (FAP). Y. Shelygin, A. Kuzminov, D. Vyshegorodtsev, Y. Chubarov, E. Kogan, G. Sukhikh. ESCP 8th Scientific and annual meeting, 25-27 сентября, 2013. Белград, Сербия.
- Хирургическое лечение семейного аденоматоза толстой кишки с применением клеточных биотехнологий. Научная конференция ГНЦ колопроктологии, г. Москва, октябрь 2013г.
- Применение клеточных биотехнологий в хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки. Коган Е.А., Вышегородцев Д.В., Файзулина Н.М., Демура Т.А., Кузьминов А.М. Доклад на 1

Национальном конгрессе по регенеративной медицине. Москва, 4-6 декабря 2013.

- Современный подход к лечению семейного аденоматоза толстой кишки. Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Чубаров Ю.Ю., Цуканов А.С. Российская неделя здравоохранения. Форум «За здоровую жизнь». «Эпидемиология и профилактика рака». Москва, 9-10 декабря 2013.
- Результаты хирургического лечения семейного аденоматоза толстой кишки с применением клеточных биотехнологий. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, Е.А. Коган, Чубаров Ю.Ю., Г.Т. Сухих. Доклад на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы колопроктологии». Смоленск, 23-24 октября 2014.
- Functional results of surgical treatment for familial adenomatous polyposis with use of cell transplantation. A. Kuzminov, O. Fomenko, D. Vyshegorodtsev, Y. Chubarov, Y. Dzhanayev. ESCP 9 Scientific and Annual Meeting, 24-28 сентября, 2014. Барселона, Испания.
- Результаты хирургического лечения семейного аденоматоза толстой кишки с применением клеточных технологий. Шельгин Ю.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Коган Е.А., Сухих Г.Т. Научная конференция ГНЦ колопроктологии Минздравсоцразвития России, апрель 2015г.
- Результаты хирургического лечения семейного аденоматоза толстой кишки с применением клеточных технологий. Вышегородцев Д.В. Международный объединенный конгресс Ассоциации колопроктологов России и первый ESCP/ECCO. 16-18 апреля 2015, г. Москва.
- Семейный аденоматоз толстой кишки: хирургическое лечение с применением клеточных биотехнологий. VIII Всероссийский съезд онкологов. 11-13 сентября 2013г. г. Санкт-Петербург.

- Quality of life in patients with familial adenomatous polyposis (FAP) after surgery with use cell transplantation. A. Kuzminov, D. Vyshegorodtsev, G. Sukhikh. ESCP. 10th Anniversary Meeting, 23-25 сентября, 2015, Дублин, Ирландия.
- Long-term outcome of surgical treatment for familial adenomatous polyposis with use of cell transplantation in the demucosed rectum. Shelygin Y.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Vlasov S.B., Sukhikh G.T. ESCP. 11th Anniversary Meeting, 28-30 сентября, 2016, Милан, Италия.
- Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.U., Savelyeva T.A. ESCP. 11th Anniversary Meeting, 28-30 сентября, 2016, Милан, Италия.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 24 научные работы, включая 10 публикаций в ведущих отечественных журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских диссертаций. Получены 4 патента на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 216 страницах машинописного текста в редакторе Microsoft Word 2013 for Windows шрифтом Times Roman кеглем №14, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает в себя 283 источника, из них – 21 отечественный, 262 – зарубежных. Диссертация содержит 23 таблицы и иллюстрирована 46 рисунками.

Автор выражает искреннюю благодарность директору ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, заведующему кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Юрию Анатольевичу Шельгину за предоставленную возможность выполнения данной диссертационной работы.

Считаю своим долгом выразить признательность и благодарность руководителю отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки доктору медицинских наук, профессору Александру Михайловичу Кузьминову за неоценимую помощь в написании данной работы. Хочу выразить признательность всему коллективу отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки.

Отдельную благодарность приношу директору ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации академику РАН, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации Геннадию Тихоновичу Сухих и руководителю патологоанатомического отделения этого центра доктору медицинских наук, профессору Евгении Александровне Коган.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕМЕЙНОГО АДЕНОМАТОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Определение, эпидемиология, этиология САТК.

Семейный аденоматоз толстой кишки (САТК) – аутосомно-доминантный наследственный синдром, проявляющийся развитием в толстой кишке множества аденоматозных полипов. Нередко это заболевание сопровождающийся тяжелыми метаболическими нарушениями. Аденомы характеризуются прогрессивным ростом и при отсутствии своевременно хирургического лечения развитие рака толстой кишки при этом заболевании неизбежно. САТК относится к числу тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта [11, 13, 20, 41, 44, 46, 51, 77].

По разным оценкам частота встречаемости САТК у европейцев составляет 1:5000 - 1:10000. САТК является вторым по частоте встречаемости, после синдрома Линча, колоректальным раковым синдромом [214]. Приблизительно в 1% случаев рак толстой кишки обусловлен семейным аденоматозом толстой кишки [103, 129, 149, 240].

Благодаря исследованиям, проведенным в 1986-87 годах стало известно, что в ДНК человека имеется ген *APC* – (Adenomatous Polyposis Coli), контролирующей нормальную пролиферацию слизистой оболочки ЖКТ. Ген *APC* был картирован на пятой хромосоме и расположен на участке 5q22. Основной причиной возникновения САТК являются различные мутации, возникающие в этом гене [97, 109, 119, 133, 175].

Мутации в гене *APC*, как правило, передаются от одного из родителей. Однако в 20- 30 % случаев – это новые герминальные мутации. Наиболее часто встречаются такие мутации как делеция, инсерция и нонсенс-мутация. Нонсенс-мутация сразу приводит к формированию стоп-кодона. Делеция характеризуется выпадением одного и более нуклеотидов из нормальной цепочки ДНК. Инсерция – это вставки одного или нескольких нуклеотидов.

Практически все виды мутации приводят к формированию стоп-кодона – участка ДНК, где прерывается синтез молекулы белка [61, 129, 254].

Различают различные формы клинического течения САТК. Классическая и тяжелая формы заболевания характеризуются возникновением тысяч полипов в толстой кишке. Примерно в 65-70% случаев у больных, имеющих более 100 аденоматозных полипов, имеются гетерозиготные наследственные мутации в гене *APC*. Мутации при классической форме САТК чаще всего находятся в участке со 157 по 1249 или с 1465 по 1595 кодоны [174]. При тяжелой форме этого заболевания – в центральном регионе гена *APC* (кодона 1250-1464). Средний возраст развития рака у больных с мутациями в гене *APC* составляет 30-35 лет. Кроме этих двух форм заболевания в последние годы выделяют также аттенуированную (ослабленную) форму полипоза. Для этой формы характерно нередко отсутствие семейного анамнеза, наличие менее 100 полипов в толстой кишке и более поздние сроки их малигнизации. При этой форме САТК выявляются мутации, расположенные по краям гена (до 157 или после 1595 кодонов) [18, 42, 129, 174, 238]. Но, не все обнаруженные мутации находятся в регионах гена, типичных для развития определенной формы этого заболевания [15].

Проведенные генетические исследования в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ показали, что среди больных САТК российского происхождения отмечается высокая частота герминальных мутаций в гене *APC*. Отсутствует четкая генетико-фенотипическая корреляция, что говорит о необходимости изучения всех кодирующих экзонов данного гена и важности ранней ДНК-диагностики всех кровных родственников больных САТК, имеющих мутацию в гене *APC* [16].

Исследования, проведенные в 2002 году позволили обнаружить ген *MutYH*, который расположен на 1 хромосоме в регионе 1p34.1 и включает 16 экзонов и кодирует белок эксцизионной репарации ДНК, участвующий в

восстановлении окислительного повреждения гуанина [22]. Этот наследственный полипозный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования получил название *MuthYH*-ассоциированный полипоз.

1.2. Основные исторические этапы развития хирургического лечения САТК.

История развития понимания этиологии, патогенеза и концепции хирургического лечения семейного аденоматоза толстой кишки насчитывает несколько столетий. На протяжении многих лет весьма путанными были представления об этиологии полипоза толстой кишки. Ряд авторов считали, что причиной полипоза являются воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки, другие полагали, что нарушения эмбрионального порядка приводят к развитию этого заболевания. Существовала также точка зрения, свидетельствующая о вирусной этиологии полипоза толстой кишки. Однако, пожалуй, главным итогом этого этапа изучения семейного аденоматоза толстой кишки, в конце XIX столетия, стало понимание необходимости обязательного хирургического лечения этого заболевания ввиду высокой склонности полипов к малигнизации и подтверждение его семейного характера [13, 87, 135].

В XX веке был создан первый полипозный регистр в Англии. Впоследствии создание Национальных регистров полипоза во многих странах позволило улучшить результаты лечения посредством ранней диагностики и выполнения своевременного хирургического вмешательства [27, 126].

Постепенно сформировалось четкое понимание того, что хирургическое лечение САТК во избежание развития рака должно предусматривать удаление всей толстой кишки. Но тем не менее, длительное время вопрос о сроках проведения операции оставался спорным. И сегодня, по-прежнему, нет никаких точных критериев сроков выполнения операции. Большинство пациентов с классической формой САТК проходят

хирургическое вмешательство в возрасте между 15 и 25 годами. Некоторые современные авторы полагают, что выбор сроков хирургического лечения можно планировать с учетом индивидуальных и семейных особенностей, а также предпочтений пациента [61]. На протяжении многих лет вопрос об объеме и характере хирургического вмешательства также оставался дискуссионным. Часто хирургическое лечение разделялось на несколько этапов, так как считалось опасным для больного одномоментное удаление всей толстой кишки. Существовало мнение, что такой подход может привести к выраженным изменениям водно-электролитного баланса пациентов [11]. Однако, позднее проведенные исследования опровергли эту точку зрения [3].

Арсенал хирургического лечения включал в себя операцию с удалением всей толстой кишки и формированием постоянной илеостомы, а также вмешательства, предусматривающие сохранение прямой кишки или правых отделов толстой кишки несмотря на наличие в них множественных полипов. Целью подобной хирургической тактики было желание сохранить естественную кишечную дефекацию у больных молодого возраста несмотря на то, что подобный подход сохранял крайне высокий риск развития рака оставшихся отделов толстой кишки [6,13].

Именно поэтому хирурги продолжали искать новый метод операции, который мог бы сохранить естественную кишечную непрерывность при максимальном радикализме лечения САТК. В частности, было предложено сохранение прямой кишки с удалением ее слизистой оболочки. Было предложено большое число различных методов мукозэктомии прямой кишки [171, 177, 207, 208]. Однако все эти операции сопровождались большим числом послеоперационных осложнений и неудовлетворительными функциональными результатами.

В 1991 году в НИИ проктологии МЗ РСФСР была предложена операция с применением мукозэктомии прямой кишки и наложением илеоректального анастомоза после выполнения колэктомии. Изучение результатов этой операции показало, что в послеоперационном периоде в демукозированной прямой кишке образовывались рубцовые стриктуры, развитие которых потребовало применения длительных консервативных лечебных мероприятий и регулярного бужирования прямой кишки. Послеоперационные осложнения со стороны брюшной полости возникли у 43,5% больных. Динамическое эндоскопическое наблюдение за демукозированной прямой кишки показало, что после мукозэктомии в течение 20-25 дней после операции прямая кишка представляет собой обширную раневую поверхность. Через 1,5 месяца после операции поверхность кишки покрывается грануляциями. Морфологическое исследование биоптатов показало наличие зрелой грануляционной ткани с отеком и воспалительной инфильтрацией. Только через 2-3 месяца после операции в демукозированной прямой кишке на фоне процессов пролиферации начинаются процессы регенерации слизистой оболочки. Гистологические исследования показали наличие грануляций с различной степенью воспалительной инфильтрации в сроки 6-7 месяцев у всех пациентов. Даже через 6-12 месяцев после мукозэктомии прямой кишки при гистологическом исследовании биоптатов формирующейся слизистой оболочки определяются признаки воспаления и атрофии. В собственной пластинке сохраняется умеренный отек и склероз. Мышечная пластинка представляется разволокненной и местами истонченной. При этом, у 3 пациентов из 15 обследованных через 6-12 месяцев после операции при исследовании биоптатов выявлены микроаденомы [2].

Таким образом, попытки улучшить результаты хирургического лечения САТК за счет сохранения прямой кишки вместе с нервно-рефлекторными структурами этой анатомической зоны трудно назвать успешными ввиду

большого числа осложнений и рубцовой деформации прямой кишки после мукозэктомии.

Дальнейшие поиски путей сохранения естественной кишечной дефекации при одновременном соблюдении радикализма хирургического лечения САТК привели к идеи создания тонкокишечных резервуаров и низведении их в полость таза на место удаленной прямой кишки. В 1955 году Valiente M.A. и Bacon H.E. впервые представили результаты подобного экспериментального исследования [264].

Последующие исследования показали целесообразность и эффективность концепции применения тонкокишечных резервуаров в хирургическом лечении САТК. Kock N.G. предложил формировать тонкокишечный резервуар с удерживающим клапаном у больных с постоянной илеостомой после колпроктэктомии. Несмотря на техническую сложность операции и наличие илеостомы на передней брюшной стенке, эта операция привела к улучшению качества жизни пациентов. Кроме того, был показано, что тонкокишечный резервуар в течение многих лет может обеспечивать удовлетворительные функциональные результаты лечения, не вызывая при этом нарушения пищеварения [31, 35, 137, 176].

В нашей стране в 60-х годах прошлого столетия Юхвидова Ж. М. предложила формировать резервуар из сложенной петли тонкой кишки в два этапа и сообщила о выполнении подобной операции у 12 пациентов. Юхтин В.И. формировал резервуар, путем сшивания бок в бок сегмента подвздошной кишки [19, 20]. Но все же результаты этих исследовательских работ, также как и предыдущие, не были внедрены в клиническую практику и не получили широкого распространения.

В настоящее время принято считать, что пальма первенства в создании тонкокишечных резервуаров в качестве альтернативы постоянной илеостоме принадлежит Parks A. и Nicholls R.J., которые в 1978 сообщили о выполнении

хирургического вмешательства с созданием тонкокишечного резервуара после колэктомии и мукозэктомии прямой кишки. Авторы формировали резервуар путем сшивания трех прилегающих сегментов подвздошной кишки длиной 15 см, сложенных в виде латинской буквы “S”. Анастомоз накладывали ручными швами между отводящим отделом тонкой кишки и анальным каналом на уровне зубчатой линии [195].

Это сообщение стало началом новой эпохи хирургического лечения семейного аденоматоза толстой кишки и язвенного колита. Воплотилась в жизнь концепция сохранения естественного кишечного пассажа при полном удалении толстой кишки. Операция с формированием тонкокишечного резервуара и илеоанального анастомоза прочно вошла в качестве стандартного метода хирургического лечения САТК [121, 125, 168, 180, 192, 200, 237, 246]. Операция выполнялась в два или три этапа с наложением превентивной илеостомы. В настоящее время все чаще появляются сообщения о возможности выполнения операции в один этап без наложения превентивной илеостомы у молодых пациентов САТК без нарушений показателей гомеостаза и при отсутствии технических сложностей наложения анастомоза [99,120,213].

Методика получила стремительное распространение во всем мире и по мере накопления опыта многие хирургические центры в мире сообщали об улучшении непосредственных и отдаленных функциональных результатов [78, 158, 161, 173, 247]. Наибольший опыт формирования тонкокишечных резервуаров, более 1000, за 10- летний период времени был накоплен в клинике города Кливленд, США [74] и в клинике Мейо, США [130].

Дальнейшее развитие методики шло по пути выбора оптимальной конфигурации тонкокишечного резервуара. Utsunomiya J. с соавт. предложили конструировать резервуар путем сшивания бок в бок двух смежных сегментов терминальной части подвздошной кишки на протяжении 12 см. в виде латинской буквы «J». Резервуар размещали в мышечном

футляре демукозированной прямой кишки и накладывали илеоанальный анастомоз ручными швами. Положительной стороной этого метода операции была его относительная простота [259].

Для достижения хороших функциональных результатов предлагались различные оригинальные методики формирования изоперистальтических и антиперистальтических тонкокишечных резервуаров. Для увеличения вместимости резервуара было предложено сшивание бок в бок четырех сегментов двух смежных петель подвздошной кишки в виде латинской буквы «W», что, по мнению авторов позволяло бы сократить частоту стула в среднем до 3 раз в сутки и исключить катетеризацию резервуара. Однако широкого применения все эти операции не получили [79, 172, 224, 252].

Проведенный в 2007 году метанализ ближайших и отдаленных результатов лечения в зависимости от конфигурации тонкокишечного резервуара показал отсутствие достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений в этих группах пациентов. Пациенты с J-резервуаром имели несколько большую частоту дефекаций по сравнению с пациентами, у которых формировались S- и W-резервуары. Однако при использовании J конструкции практически не возникало затруднения опорожнения тонкокишечного резервуара [152]. Сравнительный анализ функциональных результатов лечения при формировании W - и J -образных резервуаров, показал, что в течение первого года после операции частота дефекации при J- образном резервуаре достоверно выше. Однако при более длительном наблюдении выяснилось, что эти различия исчезают. Через 9 лет после операции функциональные результаты операций в обеих группах оказались практически одинаковыми. Это обстоятельство позволило многим исследователям сделать вывод о том, что геометрическая конфигурация тонкокишечного резервуара не влияет на функциональные результаты лечения. Поэтому, принимая во внимание техническую простоту формирования J- образного резервуара по сравнению с S- образными W-

образным резервуарами, хорошее опорожнение резервуара, достаточную емкость (400 мл) Эта операция становится методом выбора при лечении САТК, вытесняя другие методы [125, 160, 275]. Так, наибольший клинический опыт выполнения операций с формированием тонкокишечных резервуаров представлен из Cleveland Clinic. Fazio V.W. с соавт. сообщают о 3707 подобных операциях. Из них 223 пациента были оперированы по поводу САТК. При этом J-резервуары были сформированы 188 (83,9%) пациентам, S-резервуары 35 (15,7%) [76]. С 2006 года в литературе практически полностью исчезают упоминания о формировании S- и W-образных резервуаров.

Техника эндоанальной мукоэктомии и формирования резервуароанального анастомоза является трудоемкой и занимающей достаточно много времени. Поэтому с внедрением в хирургическую технику циркулярных сшивающих аппаратов была предложена методика, позволяющая избежать эндоанальной мукоэктомии. Сохраняется участок прямой кишки около 2 см над зубчатой линией и формируется резервуароректальный степлерный анастомоз [107].

Эта техника позволила сравнительно легко и быстро формировать анастомоз между резервуаром и наданальной частью прямой кишки. Многие хирурги стали отдавать предпочтение этому методу, отмечая его техническую простоту.

Тем не менее, несмотря на то, что история развития хирургии тонкокишечных резервуаров насчитывает уже четвертое десятилетие, по-прежнему, остается достаточно большое число спорных вопросов, касающихся стратегии хирургического лечения САТК, технических аспектов операции, улучшения ближайших и отдаленных функциональных результатов, качества жизни, а также уменьшения риска развития рака [127].

1.3 Современная стратегия хирургического лечения САТК.

1.3.1 Выбор метода операции с сохранением естественной анальной дефекации.

Непрерывный поиск баланса между стремлением к максимальному снижению онкологического риска для пациентов САТК и сохранением естественной анальной дефекации привел к тому, что на сегодня только две операции соответствуют этим требованиям. Это - колэктомия с илеоректальным анастомозом и колпроктэктомия с тонкокишечным резервуаром. Обе эти операции направлены на то, чтобы свести к минимуму риск развития рака при сохранении естественной анальной дефекации и добиться максимально благоприятных функциональных результатов лечения [23].

С тех пор, как почти 40 лет назад колпроктэктомия с тонкокишечным резервуаром по - праву завоевала свою популярность, и большинство хирургов считает это вмешательство методом выбора при лечении САТК, колэктомия с ИРА многими авторами признается также приемлемым вариантом лечения даже, несмотря на значительный риск возникновения рака прямой кишки. В настоящее время не существует единого мнения о том, какой из этих двух вариантов первичного хирургического лечения, лучше при САТК [52,127]. Некоторые колопроктологические центры рекомендуют тонкокишечный резервуар в качестве метода выбора лечения для всех пациентов САТК, так как сохранение прямой кишки таит в себе серьезный риск развития рака [63,106,117,127,194]. Тщательный эндоскопический мониторинг сохраненной прямой кишки и регулярные полипэктомии не гарантируют ранней диагностики рака, что несет в себе угрозу для жизни пациентов и может привести к проктэктомии с формированием пожизненной илеостомы [179,197,199,231,258]. Так, Vasen H.F. с соавт. изучили результаты лечения 659 пациентов САТК в скандинавских странах. У 75% пациентов с возникшим раком прямой кишки за 12 месяцев до постановки

диагноза выполнялась ректоскопия. Это свидетельствует о том, что эндоскопическое наблюдение не обеспечивает эффективной защиты от развития ректальной неоплазии [26].

По данным Heiskanen I. долгосрочный риск развития рака увеличивается с 4% в течение 5 лет до 25% в течение 20 лет после операции [109]. Многие другие исследователи приводят приблизительно аналогичные данные [39, 45, 47, 63, 88, 108, 115, 116, 127, 179, 192, 221, 231, 266, 273].

Факторами, которые оказывают влияние на риск возникновения рака, являются: протяженность сохраненной прямой кишки и количество в ней полипов, возраст пациентов, в котором была выполнена операция, адекватное эндоскопическое наблюдение, а также локализация мутации в гене *APC* [36, 88, 232, 281]. Некоторые авторы полагают, что молекулярно-генетическое тестирование может быть полезным в определении хирургической тактики лечения САТК, так как у пациентов с мутациями в гене *APC* после кодона 1250 повышен риск развития рака прямой кишки, и поэтому этим пациентам необходима операция с формированием тонкокишечного резервуара [266, 281].

Однако, другие авторы считают, что, решение о выборе метода операции должно приниматься индивидуально, в зависимости от возраста пациента, клинической тяжести заболевания, тем самым, рекомендуя ИРА у молодых пациентов с мягким течением заболевания, а колпроктэктомия с тонкокишечным резервуаром при тяжелом клиническом течении САТК [43, 48, 101, 174, 235].

Сторонники ИРА полагают, что преимуществами этой операции являются относительная техническая простота, отсутствие временной илеостомы, небольшая частота послеоперационных осложнений и хорошие функциональные результаты. Эта операция может быть выполнена у пациентов САТК с небольшим числом полипов в прямой кишке и готовых к

регулярному наблюдению за сохраненной прямой кишкой [71]. Так как снижение фертильности после операции и женское бесплодие является серьезной проблемой, то ИРА может быть рекомендован молодым женщинам в детородном возрасте [49]. К тому же, колпроктэктомия с тонкокишечным резервуаром уменьшает, но не устраняет возможность возникновения аденоматозных полипов в тонкокишечном резервуаре [179, 228]. Этот риск возрастает при использовании степлерного наданального анастомоза. Применение ручного анастомоза при мукозэктомии снижает этот риск, поскольку при этой операции удаляется слизистая оболочка наданальной части прямой кишки [196]. Но с другой стороны, мукозэктомия не всегда обеспечивает полное удаление слизистой оболочки. Поэтому необходим регулярный эндоскопический мониторинг не только при ИРА, но и при тонкокишечном резервуаре [113, 211, 233].

Непосредственные результаты хирургического лечения с ИРА лучше, чем при формировании тонкокишечных резервуаров. Так, Campos F.G, сообщает, что при формировании тонкокишечных резервуаров частота осложнений составила 48,1%, в то время как при формировании илеоректального анастомоза - 19% [53]. Björk J. с соавт. провели изучение результатов хирургического лечения 102 больных САТК, оперированных в различных центрах колоректальной хирургии Швеции. Сравнение было проведено между тремя группами пациентов, перенесшими колпроктэктомию с первичным тонкокишечным резервуаром, формирование вторичного резервуара после колэктомии с ИРА и первичную колэктомию с ИРА. Осложнения при формировании первичного резервуара возникли у 40% больных, при формировании вторичного резервуара у 56%. В то же время, частота послеоперационных осложнений после колэктомии с ИРА была значительно ниже и составила 26%. Отдаленные функциональные результаты среди больных с первичными и вторичными резервуарами были сходными. Функциональные результаты после колэктомии с ИРА были

значительно лучше за счет улучшения таких показателей как частота ночной дефекации, функция анального держания и возникновение перианальных осложнений [43]. Gunther К. и соавт. установили, что при ИРА послеоперационные осложнения развились у 14% больных, в то время как при формировании тонкокишечного резервуара у 27% [101].

Другие авторы также отмечают, что непосредственные результаты хирургического лечения и отдаленные функциональные результаты с ИРА лучше, чем при формировании тонкокишечного резервуара [34, 248, 262]. Хирургические манипуляции в полости таза, мобилизация прямой кишки при формировании тонкокишечных резервуаров могут приводить к нарушению нервно-рефлекторных связей органов малого таза и послужить причиной развития сексуальных расстройств и снижения фертильности у женщин [43, 101].

Учитывая это обстоятельство, ряд исследователей считают, что поскольку риск развития рака прямой кишки связан с возрастом, можно разбивать хирургическое лечение САТК на два этапа. У пациентов моложе 30 лет выполнять колэктомию с ИРА с последующей повторной операцией проктэктомией и тонкокишечным резервуаром в возрасте 45-50 лет. Многие авторы полагают, что операция с формированием вторичного тонкокишечного резервуара безопасна и имеет хорошие функциональные результаты аналогично первичной операции [43, 49, 179, 196, 235, 236].

И все же, по мнению большинства авторов, основным аргументом при выборе операции у пациентов САТК является не столько улучшение функциональных результатов, сколько онкологическая безопасность. Сторонники тонкокишечных резервуаров утверждают, что минимизация риска рака прямой кишки перевешивает недостатки этой более сложной хирургической операции (более высокий риск послеоперационных осложнений и менее благоприятный функциональный результат).

В 2006 году Aziz O. опубликовал мета-анализ, основанный на 12 исследованиях, сравнивающих результаты хирургического лечения САТК с формированием ИРА и тонкокишечного резервуара. Проведен анализ лечения 1002 пациентов САТК (53,4%-тонкокишечный резервуар, 46,6% - илеоректальный анастомоз).

В исследовании проведен сравнительный анализ частоты ближайших и отдаленных послеоперационных осложнений, функциональных результатов, качества жизни. Авторы установили, что по ряду показателей функциональные результаты были лучше при наложении ИРА. Так выяснилось, что такие показатели как частота стула в течение суток, анальная инконтиненция и необходимость использовать прокладки были лучше при ИРА. Однако частота стула в ночное время и необходимость использования антидиарейных препаратов были приблизительно одинаковыми в обеих группах. Кроме того, показатель необходимости в безотлагательном акте дефекации (неспособность отложить дефекацию на 15 минут) оказался лучше у пациентов с тонкокишечным резервуаром. Отмечено, что риск сексуальной дисфункции и бесплодия у женщин выше при тонкокишечном резервуаре [25]. Смертность, частота послеоперационных осложнений и качество жизни были одинаковым при этих операциях [23, 66, 68, 82, 125, 154, 179, 198, 236, 248, 253, 258, 262]. Вывод этого исследования состоял в том, что обе операции имеют свои индивидуальные достоинства и для оценки того, какой метод дает больше преимуществ пациентам САТК, необходимы новые исследования.

Очевидно, что нет единой точки зрения на хирургическую стратегию при САТК. Пациентам с САТК при наличии более 20 полипов в прямой кишке и 1000 полипов в ободочной кишке, а также при наличии тяжелой дисплазии слизистой в полипах прямой кишки, рака в толстой кишке и больших ректальных аденомах (3 см) необходимо выполнение колпроктэктомии с тонкокишечным резервуаром [56, 106, 125, 154, 227, 248].

Однако, нельзя исключить, что показания к колэктомии с ИРА будут расширяться в ближайшее время. На основании клинических и генетических данных, двухэтапная хирургическая стратегия с первичным ИРА и последующим в более позднем возрасте вторичным тонкокишечным резервуаром может найти широкое применение в клинической практике [125]. На сегодня нет понимания, насколько должно влиять стремление сохранить женскую репродуктивную функцию при быстром прогрессировании САТК и насколько это может изменить хирургическую стратегию в пользу ИРА с последующим вторичным формированием тонкокишечного резервуара [83]. В любом случае, снижение фертильности у женщин с САТК после операции следует обсудить с пациентами перед операцией [83, 185, 200].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить показания к конкретной операции у определенной категории пациентов на основании предсказательного моделирования. Такой прогресс возможен только после создания крупных многоцентровых баз данных по результатам хирургического лечения САТК с применением колэктомии с ИРА и тонкокишечным резервуаром [25, 75].

1.3.2 Выбор типа анастомоза при формировании тонкокишечного резервуара.

В 1986 году была предложена методика формирования резервуароректального анастомоза на расстоянии 1-2 см над зубчатой линией степлерным сшивающим аппаратом [107]. Отмечая относительную техническую простоту этой методики многие хирурги стали отдавать предпочтение именно этой технике операции.

Наличие оставшейся дистальной части прямой кишки позволяет сохранить нервно-рефлекторные связи этой анатомической зоны. Мобилизация прямой кишки до середины нижеампулярного отдела прямой

кишки позволяет минимизировать повреждение правого и левого подчревных сплетений. Эти нервные сплетения связаны с тазовым сплетением, которое представлено сетью симпатических, парасимпатических и чувствительных волокон и отдает свои верхние ветви прямой кишке. Усиление моторики прямой кишки, снижение тонуса анальных сфинктеров за счет парасимпатической стимуляции побуждает акт дефекации. Чувствительные нервные волокна передают свои импульсы, которые возникают при наполнении прямой кишки. Повышение тонуса анальных сфинктеров и замедление моторики прямой кишки происходит за счет симпатического влияния [8].

Именно поэтому сохранение дистальной части прямой кишки вместе с этими структурами является важным фактором для достижения хороших функциональных результатов. Кроме того, было высказано предположение, что функция анального держания может быть улучшена путем сохранения анальной транзиторной зоны (АТЗ), которая считается важной, поскольку содержит нервные окончания, отвечающие за дифференцировку компонентов кишечного содержимого [33, 140, 165, 216].

Еще одним положительным аспектом сохранения нижеампулярного отдела прямой кишки является отсутствие технических трудностей при низведении резервуара в малый таз и, что особенно важно, отсутствует натяжение кишечной стенки в области резервуароректального анастомоза. Большинство авторов считает этот фактор основным для предотвращения несостоятельности анастомоза [65, 76, 128, 139, 153, 159, 186, 188, 194, 256, 257, 263]. Другие авторы полагают, что повышение частоты послеоперационных тазовых гнойно-септических осложнений обусловлено именно мукозэктомией [59, 157, 256, 283].

Однако, проведенные рандомизированные исследования показали, что отсутствуют достоверные различия в частоте ближайших послеоперационных осложнений при использовании этих двух методов

операции и, что частота послеоперационных осложнений сильно зависит от квалификации и опыта хирурга [129, 153, 209, 222, 283].

Но, другие исследователи говорят об обратном и свидетельствуют о более высокой частоте гнойно-септических тазовых осложнений при использовании ручного анастомоза по сравнению с механическим [86, 91, 134]. Однако, частота стриктур анастомоза выше при применении степлерного анастомоза [144].

В нескольких ретроспективных исследованиях, было показано, что у пациентов со степлерным резервуароректальным анастомозом имелись лучшие манометрические и субъективные функциональные результаты, особенно в ночное время, чем у пациентов, перенесших мукозэктомию [33, 34, 59, 210, 211, 250, 277, 283].

Функциональные результаты и такие поздние осложнения, как недержание тонкокишечного содержимого, ночное выделение из ануса кишечного содержимого, стриктура анастомоза достоверно реже встречались при использовании степлерного анастомоза. Таким образом, применение механического анастомоза является важным моментом в улучшении функциональных результатов лечения [87, 91, 107, 134, 151, 188, 209, 211, 255].

Fazio V.W. с соавт., сравнивая частоту послеоперационных осложнений в двух группах, отметили достоверное снижение частоты таких осложнений, как несостоятельность анастомоза, кровотечение, стриктура анастомоза, свищ резервуара при применении степлерного анастомоза. Неэффективность резервуара при ручном анастомозе составила 12,1%, в то время как при степлерном анастомозе - 4,21% [76].

Однако, несмотря на очевидное улучшение непосредственных результатов операции, до настоящего времени выбор между обоими методами анастомоза, по-прежнему, является одним из важнейших пунктов разногласий [67, 251, 261].

Это обусловлено тем, что, несмотря на свои преимущества, механический резервуароректальный анастомоз имеет серьезный отрицательный момент. Очевидным недостатком этого метода является сохранение слизистой оболочки прямой кишки над зубчатой линией, что таит в себе высокий риск развития рака в этой зоне. Поэтому многие авторы во главу угла ставят достижение максимального радикализма лечения САТК и предотвращения развития рака, утверждая, что степлерный анастомоз с сохранением слизистой оболочки прямой кишки недопустим при лечении этого заболевания [34, 64, 66, 67, 113, 127, 192, 234, 250, 255, 270].

Однако, исследование, проведенное O'Connell P.R. на ранней стадии развития хирургии тонкокишечных резервуаров, показало, что даже при выполнении мукоэктомии с формированием ручного илеоанального шва остаются островки резидуальной ректальной слизистой оболочки [181]. Аналогичные результаты были описаны van Duijvendijk P. с соавт., которые показали, что риск развития аденом после применения ручного илеоанального анастомоза составляет 10% [261]. Ряд авторов сообщает, что гистологическое исследование удаленной слизистой оболочки аноректальной области во время операции уже выявляет дисплазию в 75-100% случаев [50, 237, 255, 270]. Сторонники эндоанальной мукоэктомии утверждают, что снижение частоты тазовых гнойно-септических осложнений может быть достигнуто за счет тщательного выполнения мукоэктомии и минимального растяжения анального сфинктера [7, 89, 125]. Вместе с тем, Fazio V.W. и соавт., обладая опытом формирования тонкокишечных резервуаров у 223 пациентов САТК, считает, что стандартной операции при семейном аденоматозе толстой кишки является формирование J-образного резервуара с формированием двойного степлерного анастомоза, что было выполнено у 75,3% пациентов САТК, проходивших лечение в клинике Кливленда (США). Операция с мукоэктомией наданальной зоны и наложением ручного

илеоанального анастомоза предназначена для тех случаев, когда есть дисплазия или рак [76, 134, 147].

Таким образом, выбор метода анастомоза, по-прежнему, является одним из наиболее спорных вопросов хирургического лечения САТК [193, 260, 261].

1.3.3 Риск неоплазии в анальном канале и тонкокишечном резервуаре.

В настоящее время операция с формированием тонкокишечного резервуара является методом выбора при лечении САТК. Быстрое распространение и популярность этого метода операции объяснялись тем, что теоретически она позволяет исключить рак толстой кишки. Однако, впервые на риск развития аденом и рака в отдаленные сроки после операции, не только в резидуальной слизистой оболочке аноректальной зоны, но и в тонкокишечном резервуаре, указал Beart R.W. в 1982 году [32]. Последующие исследования подтвердили эту возможность [40, 81, 98, 123, 169, 178, 201, 225, 227, 241, 243, 251, 265, 270, 279, 280]. По данным Wu J.S. с соавт. частота встречаемости аденоматозных полипов в тонкокишечном резервуаре составляет 42% [280].

Tajika M. и соавт. изучили возможность развития аденом в тонкокишечном резервуаре. Опираясь на данные 25 исследований по данной проблеме, указывает, что встречаемость аденом варьировала от 6,7% до 73,9%. Очевидно большое различие в данных по частоте возникновения аденом. Это может быть обусловлено различиями в методиках эндоскопического исследования, которые выполнялись в различных исследованиях, адекватностью подготовки кишечника, различием типов используемой эндоскопической техники, использование хромоэндоскопии и различных других факторов, влияющих на уровень обнаружения полипов тонкокишечного резервуара. Выяснилось, что нет существенной зависимости риска развития полипов в резервуаре от его типа и вида анастомоза [24, 25,

26, 55, 98, 146, 148, 201, 202, 244, 245, 249, 272, 282]. Однако риск развития аденом, именно в зоне анастомоза, существенно повышается при применении степлерного анастомоза за счет сохранения слизистой оболочки прямой кишки наданальной зоны и составляет 27-66%. Риск развития аденом при мукозэктомии и ручном илеоанальном анастомозе соответственно 1,5-20,9% [188, 212, 249, 260, 261, 268, 280].

Анализ факторов, которые могли бы способствовать развитию полипов в тонкокишечном резервуаре, показал, что наиболее важным является фактор длительности существования резервуара. Риск развития аденом в тонкокишечном резервуаре в течение первых 5 лет после операции составляет 7- 16%, после 10 лет уже 35 - 42%, и 75% после 15 лет [207]. Есть сообщения о возникновении аденом в анальном канале, возникающих как при мукозэктомии с илеоанальным анастомозом, так и после степлерного наданального анастомоза [155, 211, 258, 261].

Однако, Groves С.Ј. и соавт. проанализировали факторы риска, и обнаружили, что возраст пациентов был более значимым предиктором аденом резервуара, чем период наблюдения. Авторы сообщили, что, по их опыту, у всех пациентов старше 60 лет будут развиваться полипы в резервуаре [98]. Tonelli F. с соавт. сообщили, что возраст более 50 лет был связан с увеличением риска развития аденом резервуара [249].

Ganschow P. с соавт. установили, что в исследуемой ими группе больных, через 20 лет после операции с формированием тонкокишечного резервуара только у 22% в резервуаре не было аденоматозных полипов. Мужской пол, возраст пациентов моложе 18 лет на момент операции и наличие аденом в желудке стали независимыми факторами риска развития полипов в резервуаре [84].

Поскольку аденоматозные полипы значительно чаще возникают после 10 лет после операции, в этом периоде времени требуется более тщательное

наблюдение [251]. В настоящее время описаны только 23 случая развития рака в резервуаре. Этот диагноз был установлен в сроки от 3 до 20 лет (в среднем 10 лет) после операции. Несмотря на то, что риск развития злокачественного процесса в тонкокишечном резервуаре незначителен, эндоскопическое исследование, особенно с использованием хромоэндоскопии, необходимо проводить ежегодно [30, 189, 194, 234, 245].

На сегодня не представляется возможным оценить риск развития дисплазии и рака в зоне анастомоза, анальном канале и тонкокишечном резервуаре, но он значительно выше при степлерном анастомозе и сохранении наданальной слизистой оболочки прямой кишки, чем при мукозэктомии с илеоанальным анастомозом. Хотя при мукозэктомии также могут быть сохранены участки слизистой оболочки [34, 57, 64, 211, 250, 255, 270]. Для того, чтобы понять является ли неизбежным возникновение аденоматозных полипов в тонкокишечном резервуаре у пациентов САТК необходимы дальнейшие исследования, основанные на значительном периоде наблюдения 20-40 лет [57, 192].

Таким образом, больные САТК имеют генетически-обусловленный пожизненный риск развития полипов в любой остаточной слизистой оболочки прямой кишки, а также в слизистой подвздошной кишки резервуара. Следовательно, они должны проходить регулярный эндоскопический мониторинг (ежегодный) резервуара, анастомоза и анального канала независимо от типа анастомоза. При отсутствии полипов рекомендуется тщательное ежегодное эндоскопическое наблюдение. При наличии полипов необходимо более частое эндоскопическое обследование, каждые 6 месяцев, с биопсией всех подозрительных образований, полипэктомией и аргоно-плазменной коагуляцией и удалением больших полипов трансанально [26, 40, 58, 127, 169, 243, 249, 272].

И, наконец, инвазивные аденокарциномы, возникающие в анальном канале, зоне анастомоза или в тонкокишечной резервуаре являются

показанием к иссечению резервуара с формированием одноствольной илеостомы [30, 67].

1.3.4 Послеоперационные осложнения, функциональные результаты лечения и качество жизни пациентов, перенесших хирургическое лечение САТК с формированием тонкокишечного резервуара.

Смертность после выполнения колпроктэктомии с тонкокишечным резервуаром невысокая и варьирует от 0% до 1% [29, 59, 66, 76, 125]. Однако, частота послеоперационных осложнений при выполнении операций с формированием тонкокишечных резервуаров остается на высоком уровне, достигая 25-33,5%. Fazio V.W. с соавт., оценивая опыт выполнения 3707 операций с формированием тонкокишечных резервуаров в клинике Кливленда (США), сообщает, что среди прочих других важными факторами риска послеоперационных осложнений являются квалификация и опыт хирурга. При этом сообщается, что из 3707 операций всего три хирурга выполнили 61,4% операций. Но, даже несмотря на это, ближайшие послеоперационные осложнения развились у 33,5%, а осложнения в отдаленном периоде после операции возникли у 29,1% пациентов. Таким образом, общая частота послеоперационных осложнений составила почти 66%, что свидетельствует о высоком уровне сложности подобных хирургических вмешательств [76].

Наиболее часто встречающимся осложнением среди пациентов, перенесших колпроктэктомию с тонкокишечным резервуаром, является тонкокишечная непроходимость - 10-17,9% [66, 76, 125, 180, 220]. Риск тонкокишечной непроходимости после операции достаточно высок, хотя большинство из них не требуют хирургического вмешательства. На большом числе наблюдений (1178 тонкокишечных резервуаров), в том числе только 66 пациентов САТК, MacLean A.R. с соавт. сообщили, что риск тонкокишечной непроходимости составляет 31,4%, а необходимость хирургического вмешательства 7,5% в течение 10 лет [156].

Гнойно-септические тазовые осложнения являются наиболее неблагоприятными для достижения хороших функциональных результатов. Sagar I. с соавт., анализируя данные клиники г. Кливленд (США), сообщают, что частота подобных осложнений составляет 6,2% после операций с тонкокишечным резервуаром. При этом несостоятельность анастомоза составила 34%, а возникновение свищей резервуара 25% от числа пациентов с возникшими гнойными осложнениями [215]. От общего числа операций несостоятельность анастомоза с развитием гнойно-септических тазовых осложнений в крупных специализированных центрах составляет 6,5-9% [34, 43, 60, 66, 76, 112, 125, 220, 263]. Послеоперационные воспалительные осложнения малого таза являются основной причиной неэффективности тонкокишечного резервуара [22, 29, 34, 43, 60, 76, 131, 220].

Воспалительные осложнения в зоне резервуара могут возникать как в ранние, так и отдаленные сроки после операции. По данным Fazio V.W. с соавт. частота несостоятельности анастомоза при операциях по поводу семейного аденоматоза толстой кишки в ранние сроки составила 4,5%, а в отдаленные сроки 1,8%. Частота возникновения свищей резервуара в ранние сроки после операции составила 2,2%, в отдаленные сроки 1,8% [76].

Для САТК, основным фактором риска для несостоятельности анастомоза является натяжение анастомозируемых сегментов кишки и создание напряжения в зоне анастомоза. Кроме этого, важными факторами являются квалификация и опыт хирурга, адекватность диагностики осложнений и продолжительность наблюдения [76, 112, 158, 194, 215, 263]

Стриктура анастомоза по данным различных авторов составляют 4-12%. При этом фиброзные стриктуры чаще связаны с интраоперационными или послеоперационными осложнениями, часто требуют хирургического лечения [66, 76, 125, 203].

Достаточно частым послеоперационным состоянием является неэффективность резервуара (pouch failure). Частота неэффективности резервуара после формирования тонкокишечных резервуаров при длительном наблюдении составляет на 5,3-12% [38, 50, 76, 271].

Под неэффективностью резервуара подразумеваются ситуации, когда возникает необходимость формирования постоянной илеостомы с иссечением (или без иссечения) тонкокишечного резервуара, а также необходимость в повторной операции, направленной на реконструкцию резервуара. Неэффективность резервуара, требующая его иссечения по данным различных авторов, достигает 12% [62, 74, 112, 142, 157, 220]. Иссечение резервуара связано с высокой частотой осложнений [124]. Удовлетворительные результаты подобных операций достигаются в крупных специализированных центрах [62, 73, 80, 191, 217, 257].

Такое осложнение как резервуарный илеит (резервуарит) чаще встречается при язвенном колите и отмечается хотя бы один раз у 50% пациентов [138, 170, 226, 229, 230]. Считается, что при САТК резервуарит встречается реже, чем при язвенном колите. Но частота этого осложнения при САТК может достигать 22,1% [29, 34, 60, 74, 76, 110, 114, 127, 135, 198, 204, 228, 240]. При этом, некоторые авторы считают, что резервуарит при САТК также является нередким осложнением, но развивается в более поздние сроки после операции, через 4 года, по сравнению с язвенным колитом, когда резервуарит развивается в течение первых 19 месяцев [182, 204].

Клиническая картина резервуарита впервые была описана Коск N.G. в 1976 году, проявлялась необходимостью частого опорожнения значительного объема жидкости, иногда с примесью крови в кишечном содержимом. В клинике Кливленда (США) к симптомам резервуарита относят недомогание, усталость, лихорадка, анорексия, увеличение частоты дефекации, кровотечение из резервуара. При эндоскопическом обследовании, выявляется

гиперемия и отечность слизистой резервуара, иногда контактная кровоточивость и изъязвления. При морфологическом исследовании - острое неспецифическое воспаление [137]. Вначале многие исследователи полагали, что причиной воспаления резервуара является задержка тонкокишечного содержимого и избыточный бактериальный рост [137]. Но в последующем эта концепция не нашла подтверждения, так как было показано, что в тонкокишечных резервуарах при нарушении эвакуации воспаления не развивалось. Существовали и другие теории возникновения этого состояния, которые не получили подтверждения. В настоящее время стандартного, принятого определения резервуарита в литературе не существует.

Так как большинство пациентов САТК находятся в репродуктивном молодом возрасте, то влияние выполненной операции с формированием тонкокишечного резервуара на возникновение мочеполовых расстройств является важным фактором оценки функциональных результатов лечения. Другим важным фактором является влияние этой операции на репродуктивную функцию женщин. Многие пациентки САТК, как правило, молодые люди и не имеют детей на момент выполнения операции и поэтому важно учитывать их стремление к будущей беременности [83, 185].

Olsen К.О. и соавт. показали, что фертильность снизилась до 54% после выполнения операции с формированием тонкокишечного резервуара у больных САТК. Установлено, что полная или односторонняя непроходимость маточных труб имела у 52% пациенток после колпроктэктомии с тонкокишечным резервуаром или одностольной илеостомой [90, 102, 118, 183, 184, 185, 187, 274]. Гинекологи, изучая связь между тазовыми спайками и бесплодием в течение длительного времени, показали, что тазовые спайки могут быть ответственны за 40% бесплодия [164, 269]. Предположительно, неблагоприятное воздействие на фертильность после формирования тонкокишечного резервуара, может до некоторой степени быть результатом хирургической техники и

послеоперационных спаек, которые могут привести к частичной или полной окклюзии маточных труб [185].

Для выделения прямой кишки, наиболее широко используется наиболее распространенный метод тотальной мезаректумэктомии с сохранением тазовых нервов [34, 163]. Сзади, рассечение проводят до тазового дна в рыхлом соединительной ткани в пресакральном и ретросакральном пространстве. Боковые ректальные связки пересекаются как можно ближе к стенке прямой кишки. Спереди, рассечение проводится кзади от фасции Denonvilliers по направлению к нижней границе предстательной железы у пациентов мужского пола, и в ректовагинальном пространстве к промежности у женщин. Но даже при такой тщательной нервосберегающей технике возможны расстройства мужской и женской сексуальной функции [60]. Особенно важно при выполнении операции избегать повреждения симпатических и парасимпатических сплетений [85, 105, 185]. Поэтому уже на начальных этапах освоения методики формирования тонкокишечных резервуаров при хирургическом лечении САТК некоторые колопроктологические центры выбрали методику мобилизации прямой кишки “close-rectal wall”, описанную Lee EC, Dowling BL [145]. Верхняя прямокишечная артерия сохраняется, и рассечение осуществляется до стенки прямой кишки. Мышечные волокна стенки прямой кишки по окружности освобождаются от всех сосудистых ветвей и жировой ткани вниз до тазового дна, сохранив мезаректум. По мнению авторов, это позволяет сохранить сплетения вегетативных нервов малого таза [36, 55, 125, 180, 191]. Несомненно, эта техника выделения прямой кишки может быть очень трудоемкой и продолжительной, особенно у мужчин с узким тазом и у пациентов с ожирением. Тем не менее, использование этого метода позволило свести к минимуму риск развития анальной инконтиненции, сексуальных и мочевых расстройств [125, 126]. У пациентов САТК с тяжелой

дисплазии полипов прямой кишки или раком, этот метод противопоказан и должна выполняться классическая тотальная мезоректумэктомия [190, 199].

Опубликовано значительное число научных исследований, посвященных изучению функциональных результатов операций с формированием тонкокишечных резервуаров. При этом отмечается, что стабилизация всех показателей происходит в течение одного года после ликвидации илеостомы. Частота стула варьирует от 4 до 6 раз в сутки, ночная дефекация от 0 до 1 раза. Эти показатели сохраняются в дальнейшем при длительном наблюдении, до 10 лет. Нормальная дневная инконтиненция прослеживается у 80- 95% пациентов и в ночное время анальная инконтиненция в различной степени прослеживается у 32-42% пациентов [66, 74, 89, 125, 163, 220]. Пациенты со степлерными наданальными анастомозами имели лучшие функциональные результаты по сравнению с илеоанальными анастомозами и мукозэктомией со значительно меньшей частотой анальной инконтиненции в дневное и ночное время. Однако, несмотря на это качество жизни было приблизительно одинаковым в обеих группах со схожими ограничениями в социальной, сексуальной и профессиональной сфере, а также удовлетворенностью результатами операции [211].

Некоторые авторы полагают, что при САТК функциональное состояние тонкокишечного резервуара улучшается в течение 5 лет после операции [198]. По данным Fazio V.W., функция анального держания не ухудшается с течением времени. Хорошие показатели уровня качества жизни удается добиться в крупных специализированных колопроктологических центрах за счет хороших непосредственных результатов операций [76]. Различия между ожиданиями пациентов и результатами лечения во многом определяют качество жизни. Общая удовлетворенность качеством жизни при САТК меньше, чем при язвенном колите. Это различие объясняется тем, что пациенты САТК как правило более компенсированы и до операции не имеют

каких-либо ограничений образа жизни, в отличие от пациентов язвенным колитом. Поэтому пациентами САТК изменения образа жизни после операции может восприниматься более тяжело [127]. Несомненно, что перед тем как выполнять хирургическое лечение с формированием тонкокишечного резервуара необходимо информировать пациентов о том, что данная операция, несмотря на сохранение естественной кишечной дефекации не может полностью сохранить качество жизни до операции [163].

1.4 Клеточная трансплантация – история, успехи и перспективы применения в хирургии желудочно-кишечного тракта.

Опыт трансплантации клеток с лечебной целью в больной организм насчитывает около 100 лет. Общебиологические основы клеточной терапии и трансплантологии были заложены благодаря исследованиям выдающихся исследователей – Максимова А.А., Леба Ж., Гаррисона Р. Однако современные научные и клинические подходы в этой области медицины получили свое бурное развитие несколько десятилетий назад. В 70-х годах XX века достижения клеточной биологии подготовили базу для создания методик выращивания первичных культур соматических клеток и региональных стволовых популяций человека. Созданы предпосылки для получения стабильных клеточных линий, которые сохраняют признаки дифференцировки. Таким образом, были созданы основы для развития клеточной трансплантации.

Главной целью клеточной трансплантации является замещение нефункционирующей или пораженной ткани, а также стимуляция собственных прогениторных клеток организма и усиление репаративной регенерации. Предпосылками для развития клеточной трансплантации стали: острый дефицит донорских органов и высокая себестоимость их трансплантации, опасность развития осложнений, а также огромное число больных с хроническими заболеваниями жизненно важных органов. Стало очевидным, что с помощью трансплантации клеток появляется возможность

возмещения недостающих клонов специализированных клеток в поврежденных органах, возможность увеличения числа функционирующих клеток, а также активизации в сохранившихся клетках органа собственного резерва регенерации и пролиферации. Биотехнология делает акцент не на «лечение» старых клеток, а на своевременную замену необратимо измененных клеток, новыми путем трансплантации донорских клеток [1,9].

Впервые, в 1908 году, теория стволовой клетки была предложена в России профессором Императорской Военно-медицинской академии А.А. Максимовым. Изучая процесс кроветворения, исследователь пришел к заключению о существовании единой клетки-предшественника для всех форменных элементов крови [4]. Тем не менее, длительное время считалось, что во взрослом организме стволовые клетки отсутствуют. Но в 70-е годы XX столетия А.Я. Фриденштейн обнаружил эти клетки в мезенхиме костного мозга у взрослых [14].

Основным источником сырья для получения лабораторных соматических клеток являются клоны эмбриональных стволовых клеток, выделенные из бластоцисты человека. Бластоциста – ранний эмбрион, состоящий из 30-150 клеток на 4-7 день развития, содержащий внутреннюю клеточную массу. Эта клеточная масса служит основным источником эмбриональных стволовых клеток. Стволовые клетки – это незрелые клетки, способные к самообновлению и развитию в специализированные клетки организма. Уникальным свойством эмбриональных стволовых клеток является тотипотентность - неограниченная способность к дифференцировке во все типы клеток, тканей и органов. Существование гемопоэтических стволовых клеток было экспериментально подтверждено в 50-х годах прошлого столетия [1].

В 1968 году Thomas E.D. (Университет Миннесоты, США) впервые осуществил успешную трансплантацию HLA-совместимого костного мозга больному лейкемией, что стало рождением современного этапа клеточной

терапии. Со временем этот метод доказал свою эффективность и стал основным в лечении онкогематологических заболеваний. Революционные научные события в этой области произошли в конце XX века, когда в 1998 году в США Джеймс Томсон с соавт. изолировали 5 линий эмбриональных столовых клеток из замороженных бластоцист человека. В процессе исследований была выработана такая технология получения и хранения ЭСК, при которой клетки могли сохранять свои универсальные потенции весьма длительное время. В нужный срок их можно было бы дифференцировать в различные клетки тканей. Открытие бессмертных эмбриональных стволовых клеток с их уникальной способностью воспроизводить эмбриогенез и органогенез изменило стратегию изучения жизни. Многие ученые считают, что с последнего десятилетия XX века началась «лабораторная» эволюция жизни [10]. После открытия двойной спирали ДНК и расшифровки генома человека результаты данных исследований признаны третьим по важности событием в биологической науке XX столетия

В настоящее время многие технологии в области клеточной трансплантологии и тканевой инженерии, пришли в клиническую практику и стали развиваться по различным направлениям практической медицины. Клеточные технологии сегодня применяются для восстановления структуры и функции сердца. Имплантация способных к дифференцировке в миообласты и кардиомиоциты стволовых клеток в постинфарктные участки миокарда позволяет компенсировать потерю кардиомиоцитов, приводящую к сердечной недостаточности. Создаются биоинженерные конструкции для репарации дефектов кости, хряща и сухожилий. Широко используется терапия стромальными клетками в ортопедии. В экспериментальных и клинических работах представлена возможность восстановления хрящевой и костной ткани при использовании биodeградируемых материалов и мезенхимальных стволовых клеток. Перспективным и приоритетным являются следующие направления применения клеточных технологий в

клинической практике – производные эктодермы и мезодермы для лечения ран, термических ожогов, сочетанной травмы и повреждений почек. Производные клеток костного мозга для улучшения репаративных процессов при трансплантации печени, почек и сердца. Клеточные технологии позволяют восстановить утраченную функцию удержания мочи за счет восстановления мышечной массы собственного сфинктера [54].

Метод клеточной трансплантации стал практически основным способом лечения онкогематологических заболеваний. Интенсивно развиваются такие направления клеточной трансплантологии, как нейротрансплантация для лечения ряда дегенеративных заболеваний центральной нервной системы, прежде всего болезни Паркинсона.

Ведутся исследования по созданию большинства органов. Созданы биопрепараты для восстановления таких тканей как кожа, кость, хрящ и др. Сегодня можно предположить, что трансплантология движется к микромасштабам – от пересадки целого органа к пересадке специализированных клеток. Клеточная трансплантация имеет определенные преимущества по сравнению с органными трансплантациями. Репин В.С. и Сухих Г.Т. сформулировали основные преимущества клеточной трансплантации перед органной трансплантацией. Среди этих факторов следует отметить, что метод имеет более низкую себестоимость, безопасен, позволяет обеспечить медицинской помощью большее число больных, а также, что чрезвычайно важно, отказаться от применения иммуносупрессивных препаратов. Подсадку клеток можно регулировать по дозам и многократно повторять [9].

Для клеточной трансплантации возможно успешное применение фетальных стволовых клеток. Эти клетки прошли первичную дифференциацию в условиях развивающегося организма, и поэтому дальнейший процесс их дифференцировки является управляемым и предсказуемым. Это выгодно отличает фетальные стволовые клетки от

эмбриональных клеток. Введение фетальных клеток во взрослый организм может активировать специализированные и прогениторные клетки. Все вышесказанное объясняет использование именно фетальных стволовых клеток для клеточной трансплантации. Родоначальником фетальной трансплантации принято считать русского врача С. Воронцова, который в 20-30-е годы во Франции проводил попытки трансплантации фетальных тканей при преждевременном старении [12].

Значительный интерес представляет внедрение технологий клеточной трансплантации и тканевой инженерии при лечении патологических состояний желудочно-кишечного тракта. В последние несколько лет опубликована серия экспериментальных работ по разработке технологий, с помощью которых можно было бы получить функционирующую кишку *de novo* при синдроме укороченного кишечника. Трансплантация тонкой кишки, хотя и улучшает состояние пациентов, но связано с иммуносупрессией на протяжении всей жизни, ограничена дефицитом доноров и высокой стоимостью [166]. Поэтому тканевая инженерия тонкой кишки представляется весьма перспективным направлением регенеративной медицины. В основе коррекции синдрома короткой кишки лежит удлинение функционирующего сегмента кишки путем создания тканеинженерных конструкций [102, 110].

Пионерами в этом направлении следует считать исследовательскую группу Joseph Vacanti (Harvard Medical School, США). В экспериментальных работах на крысах получены весьма обнадеживающие результаты, показывающие, что создание функциональных сегментов тонкой кишки в эксперименте вполне возможно. Модель тканеинженерной тонкой кишки была создана из биodeградируемого материала. В сальник подопытных животных имплантировалась биоматрица, на которую наносились клетки кишечного эпителия. Через 10 дней после начала эксперимента в сальнике была обнаружена киста, которая имела мышечный слой с кишечным

эпителием. Киста анастомозировалась с тонкой кишкой. Выяснилось, что искусственная кишка способна участвовать в пищеварении и всасывании питательных веществ из ее просвета. Созданный сегмент тонкой кишки продлевает жизнь и улучшает ее качество у лабораторных животных с моделью синдрома короткой кишки. Кроме этого были проведены исследования по созданию тканеинженерных конструкций пищевода, желудка и толстой кишки [28, 70, 60, 78, 79, 80, 81, 120, 183, 184, 187, 202, 235].

Проводятся исследования, по использованию клеточной терапии при болезни Гиршпрунга. Нервная система кишечника является самым крупным компонентом вегетативной нервной системы, с числом нейронов, превосходящим количество присутствующих в спинном мозге. Авторы демонстрируют эффективное выделение предшественников нервной системы кишечника из плюрипотентных стволовых клеток человека и их дальнейшую дифференциацию в функциональные кишечные нейроны. Это исследование устанавливает первую, по-видимому, платформу на основе плюрипотентных клеток человека для изучения развития нервной системы кишечника человека и представляет стратегию для лечения болезни Гиршпрунга на основе клеточной и лекарственной терапии [72]. Методом тканевой инженерии предполагается лечить некротический энтероколит и язвенный колит [7, 92, 100]

Достигнуты определенные успехи для коррекции анальной инконтиненции методами тканевой инженерии. Доказано, что создание трехмерной биоинженерной конструкции анального сфинктера возможно. При воссоздании внутреннего анального сфинктера в лаборатории использовались клетки гладкой мускулатуры человека, полученные в результате биопсии. Размножив мышечные клетки в лаборатории, исследователи нанесли их на кольцеобразный каркас вместе с нервными клетками мышей и поместили в биореактор. Рост внутреннего сфинктера

ускорялся при добавлении осмотических насосов, дозирующих факторы роста. Факторы роста фибробластов-2 (FGF2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF), показали, что все они улучшают рост и образование новых сосудов. Данные препараты уже одобренны для использования в Соединенных Штатах и Европейском союзе. Лабораторные тесты подтвердили функциональность выращенных таким образом сфинктеров: они сокращались и расслаблялись в ответ на стимуляцию определенных нервных волокон. После этого сфинктеры были на 25 дней имплантированы под кожу лабораторных мышей – они сохранили свои функции в организме животного, кроме того, в них был отмечен процесс васкуляризации – прорастания тканей кровеносными сосудами, обеспечивающими их питание [105, 167, 205, 206].

Представленные данные свидетельствуют о значительном интересе исследователей к разработке и внедрению методов тканевой инженерии для лечения различных пороков и заболеваний желудочно-кишечного тракта. По мнению большинства авторов создание полноценного сегмента кишечника возможно в обозримом будущем. Вместе с тем, следует отметить, что все изученные нами работы являются лабораторными экспериментальными исследованиями. Мы не нашли научных работ, представляющих данные об использовании новых технологий тканевой инженерии желудочно-кишечного тракта в клинической практике.

Таким образом, семейный аденоматоз толстой кишки является тяжелым наследственным заболеванием. За длительный период развития хирургии САТК было предложено огромное число различных методов операции. Несмотря на то, что наиболее радикальным методом хирургического лечения этого заболевания является удаление всей толстой кишки, хирургов не покидало стремление сохранить естественный кишечный пассаж, избавив пациентов от инвалидности. Длительное время не удавалось найти баланс между онкологической безопасностью и сохранением

естественной анальной дефекации. Только после разработки и внедрения в клиническую практику хирургических операций с формированием тонкокишечных резервуаров в значительной степени эта цель была достигнута. Несомненно, этот метод улучшил результаты лечения САТК. Однако, несмотря на то, что эра тонкокишечных резервуаров длится уже четвертое десятилетие, сохраняется ряд спорных вопросов, среди которых наиболее важными являются выбор метода анастомоза и целесообразности сохранения наданального сегмента прямой кишки. Несмотря на большой накопленный опыт выполнение этих операций по-прежнему сопровождается высокой частотой непосредственных послеоперационных осложнений даже в крупных центрах колоректальной хирургии. В свою очередь гнойно-септические осложнения малого таза оказывают отрицательное влияние на отдаленные функциональные результаты.

Несмотря на то, что многие авторы сообщают о приемлемых функциональных результатах и качестве жизни, тем не менее, нередко пациенты, страдающие этим наследственным заболеванием, отмечают изменение образа жизни после операции. Хирургические вмешательства с формированием тонкокишечных резервуаров нередко являются причиной снижения фертильности и развитием сексуальных расстройств. Необходима психологическая поддержка пациентов, многие из которых являются людьми молодого возраста. Все представленные здесь данные ясно показывают, насколько сложны решения, касающиеся хирургического лечения САТК. Несмотря на значительный прогресс в лечении САТК необходим поиск дальнейших путей улучшения послеоперационных функциональных результатов при соблюдении онкологической безопасности.

Принимая во внимание все вышеперечисленное, весьма актуальным является разработка метода хирургического лечения САТК, который мог бы сочетать в себе соблюдение онкологической безопасности у этих пациентов и максимальное сохранение анатомических структур, ответственных за

достижение хороших функциональных результатов лечения. Эта цель может быть достигнута за счет сохранения нижеампулярного отдела прямой кишки вместе с нервно-рефлекторными связями этой анатомической области и интеграции последних достижений клеточной трансплантации для реконструкции слизистой оболочки прямой кишки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования и общая характеристика клинических наблюдений

Данное исследование является мультицентровым, проспективным, односторонним. Работа выполнена на базе ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – название на момент проведения исследования).

С целью улучшения результатов лечения и сохранения естественной анальной дефекации разработан новый метод хирургического лечения САТК. Метод предусматривает колэктомию с резекцией прямой кишки и сохранение дистальной части прямой кишки (6-8см). В сохраненной части прямой кишки производится удаление слизистой оболочки (мукозэктомия) и выполняется аллотрансплантация суммарной культуры мезенхимы различного происхождения и фетальных клеток эпителиального происхождения. Целью клеточной трансплантации является реконструкция слизистой оболочки прямой кишки. Производится формирование тонкокишечного резервуара и наложение резервуароректального анастомоза (РРА). Сохранение нижеампулярного отдела прямой кишки (или его части) позволяет минимизировать повреждение нервно-рефлекторных связей этой анатомической зоны, что, предположительно, должно способствовать улучшению функциональных результатов лечения, а также облегчить формирование РРА.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты, страдающие САТК.
2. Согласие пациента на участие в исследовании и применение клеточной трансплантации.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Тяжелая дисплазия полипов или рак нижеампулярного и среднеампулярного отделов прямой кишки
2. Наличие местнораспространенного рака ободочной кишки или распространенного злокачественного процесса.
3. Недостаточность анального сфинктера 2-3 степени.
4. Психические заболевания пациента.
5. Выраженные метаболические нарушения у пациента.
6. Наличие десмоидных опухолей брыжейки тонкой кишки.

Критерии исключения:

1. Отказ пациента от участия в исследовании на любом из его этапов и невыполнение требований информированного согласия (или невыполнение требований протокола).

Данное исследование обобщает анализ результатов обследования и хирургического лечения, а также динамического наблюдения 57 пациентов с диагнозом семейный аденоматоз толстой кишки, оперированных в соответствии с разработанным протоколом лечения за период с декабря 2006 по май 2015 гг. Научная работа была одобрена этическими комитетами ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии МЗ РФ» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все больные были подробно информированы о характере своего заболевания. Они дали согласие на применение аллогенного клеточного

материала в их лечении, после чего подписали информированное согласие (Рис. 1).

ФГБУ «ГНЦ КОЛОПРОКТОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ»

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

*ПАЦИЕНТА НА ПРИМЕНЕНИЕ СУММАРНОЙ КУЛЬТУРЫ ФЕТАЛЬНЫХ
АЛЛОГЕННЫХ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
СЕМЕЙНОГО АДЕНОМАТОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ*

Я, _____ ф.и.о.

Ознакомлен(а) со всеми аспектами планируемой операции. Я информирован о характере своего заболевания, степени выраженности поражения толстой кишки и высокой степени риска злокачественного перерождения полипов толстой кишки. Я ознакомлен, что единственным методом лечения семейного аденоматоза толстой кишки является хирургический, целью которого является удаление всей толстой кишки с формированием постоянной илеостомы. Поэтому мне планируется имплантация мезенхимальных стволовых клеток в демукозировавшую прямую кишку с целью создания новой слизистой оболочки и сохранения естественной дефекации.

Я получил информацию о целях, задачах и ходе планируемой операции и имел возможность обсудить с врачом все интересующие меня вопросы и удовлетворен полученными ответами. Мне также сообщено, что имплантация стволовых клеток может не привести к возникновению новой слизистой в демукозированной прямой кишке.

Подписывая форму информированного согласия, я даю свое разрешение на проведение имплантации мезенхимальных стволовых клеток и обязуюсь проходить регулярные контрольные обследования в ФГБУ «ГНЦК» Минздрава России

Адрес _____

Подпись пациента _____ Дата _____

Рисунок 1. Информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Клеточный материал для реконструкции слизистой прямой кишки был представленный культурой фетальных аллогенных соматических клеток кишечного эпителия и мезенхимы печеночного и костномозгового происхождения. Эту культуру клеток, обогащенную стволовыми и прогениторными предшественниками, получали в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Больные САТК исследуемой группы были в возрасте от 18 до 54 лет ($29,3 \pm 8,6$). Мужчин было 24/57 (42,1%), женщин – 33/57 (57,9%) человек.

Таблица 1.

Распределение больных по полу и возрасту

Возраст	Пол пациентов			
	Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%
18-19	1	1,8	4	7
20-29	9	15,8	16	28,1
30-39	12	21	9	15,8
40-49	2	3,5	2	3,5
50-59	0	0	2	3,5
Итого	24	42,1	33	57,9

Подавляющее число пациентов, 46/57 (80,7%), были в возрасте от 20 до 39 лет, то есть находились в молодом, репродуктивном и трудоспособном возрасте, что говорит о важности проблемы успешного хирургического лечения этой категории пациентов (Табл. 1). Так, 13/57 (22,8%) пациентов на

момент операции являлись учащимися различных высших и средних учебных заведений.

В настоящее время диагностика САТК, прежде всего, основывается на эндоскопическом обследовании толстой кишки с морфологическим подтверждением аденоматозного характера полипов, изучении семейного анамнеза пациентов и генетическом исследовании. Однако, отсутствие семейного анамнеза и отрицательные результаты генетического исследования не являются определяющими в диагностике САТК. Прерогатива в диагностике САТК принадлежит эндоскопическому исследованию толстой кишки, так как мутация в APC гене среди российских пациентов обнаруживается в 72,2% случаев [16]. Поэтому диагноз САТК может быть установлен на основании эндоскопической картины даже при отсутствии семейного анамнеза и положительных данных генетического тестирования.

При изучении семейного анамнеза у пациентов исследуемой группы установлено, что у 46/57 (80,7%) пациентов четко прослеживался семейный анамнез заболевания. У 11/57 (19,3%) семейный анамнез отсутствовал.

У 14/57 (24,6%) пациентов диагноз САТК впервые был установлен в ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У остальных 43/57 (75,4%) диагностика заболевания была осуществлена в других лечебных учреждениях по месту жительства. При этом ряду пациентов в анализируемой группе ранее выполнялись различные виды лечения по поводу САТК или его внекишечных проявлений (Табл. 2). Всего, 12/57 (21%) пациентам выполнялись полипэктомии. Из них 10/57 (17,5%) пациентам после установления диагноза САТК неоднократно выполнялись полипэктомии наиболее крупных полипов толстой кишки. По нашему мнению подобное паллиативное лечение, приводящее к отсрочке хирургической операции, может быть применено на протяжении

ограниченного периода времени у небольшой категории пациентов (молодой возраст пациентов, желание рождения детей, необходимость завершения образования и т.д.). Решение о проведении данного предварительного паллиативного лечения принимается пациентом на основании консультации с хирургами после получения им детальной информации о характере заболевания и необходимости хирургической операции. Двум из 57 пациентов, ранее перенесшим левостороннюю гемиколэктомию (ЛГЭ) по поводу рака левых отделов толстой кишки на фоне САТК, в последующем также выполнялись полипэктомии.

Субтотальная резекция толстой кишки выполнена 3/57 (5,5%) пациентам, после чего осуществлялось эндоскопическое наблюдение за сохраненными отделами толстой кишки и полипэктомии. Период времени с момента первой операции до удаления оставшихся отделов толстой кишки с формированием тонкокишечного резервуара у этих трех пациентов составил 24 года, 5 и 16 лет. Резекция сигмовидной кишки по Гартману по поводу острой обтурационной непроходимости, обусловленной раком сигмовидной кишки на фоне САТК, выполнена 1/57 (1,8%) пациенту. При этом данный пациент имел семейный анамнеза заболевания. Однако, обследования толстой кишки и специализированного лечения не предпринималось. И только после морфологического исследования удаленной сигмовидной кишки диагноз рака на фоне САТК был подтвержден. Больной был направлен на дальнейшее обследований и лечение в ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Две пациентки по месту жительства были оперированы по поводу десмоидной опухоли передней брюшной стенки до того, как было предпринята хирургическая операция на толстой кишке. Обнаружение десмоидных фибром передней брюшной стенки послужило поводом для дальнейшего обследования толстой кишки, что позволило установить

диагноз САТК. Пациентки были направлены на хирургическое лечение в ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Таблица 2.

Характер различных методов лечения САТК, выполненных до формирования тонкокишечного резервуара

Вид лечения САТК до формирования тонкокишечного резервуара	n=57
Полипэктомия	12 (21%)
Субтотальная резекция толстой кишки с асцендоректальным анастомозом	3 (5,5%)
Резекция сигмовидной кишки по Гартману	1 (1,8%)
Левосторонняя гемиколэктомия	2 (3,5%)
Иссечение десмоидной опухоли передней брюшной стенки	2 (3,5%)

В различные сроки до хирургической операции по поводу САТК 7/57 (5,5%) пациентов перенесли хирургические вмешательства по поводу различных внекишечных новообразований (Табл. 3). Из них 3 пациента с синдромом Гарднера перенесли операции по поводу удаления остеом височной области и нижней челюсти. Одна больная в детском возрасте перенесла резекцию 5 сегмента печени по поводу гепатобластомы. Одной пациентке была выполнена экстирпация матки с придатками по поводу рака тела матки. В одном случае иссечена гемангиома кожи. Еще одна пациентка перенесла операцию по поводу папиллярного рака щитовидной железы T2N1M0, другой была выполнена пульмонэктомия справа по поводу лейомиомы легкого.

Характер хирургических операций по поводу различных
внекишечных новообразований

Новообразование и операция	n=57
Удаление матки с придатками по поводу рака тела матки	1 (1,8%)
Резекция печени по поводу гепатобластомы	1 (1,8%)
Удаление липомы шейной области	1 (1,8%)
Удаление остеом височной области	2 (3,5%)
Удаление остеомы нижней челюсти	1 (1,8%)
Удаление гемангиомы кожи	1 (1,8%)
Операция по поводу рака щитовидной кишки	1 (1,8%)
Пульмонэктомия по поводу лейомиомы легкого	1 (1,8%)

В исследуемой группе не было больных с сопутствующими клинически значимыми заболеваниями в стадии декомпенсации (Табл. 4). Это объясняется тем, что пациенты, включенные в данное исследование, были, как правило, молодого возраста. Наиболее часто встречались: хронические заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, хронический холецистопанкреатит). Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы только у двух пациенток выявлена гипотония. У одной пациентки была диагностирована киста яичника. Еще одна пациентка страдала мочекаменной болезнью. И, наконец, одна пациентка с возраста 10 месяцев страдала тромбоцитопенической пурпурой.

Сопутствующие заболевания

Заболевание	n=57
Сердечно-сосудистой системы	2 (3,5%)
Желудочно-кишечного тракта	7 (12,3%)
Мочеполовой системы	2 (3,5%)
Болезни системы крови	1 (1,8%)

Для проведения сравнительных морфологических и иммуногистохимических исследований с целью изучения процессов и темпов репарации слизистой оболочки прямой кишки была сформирована контрольная группа больных САТК, состоящая из 19 человек. У всех этих больных была классическая форма заболевания, тотальное поражение. Всем выполнена операция аналогичная операции в основной группе. Клеточная трансплантация не выполнялась, что стало главным отличием от основной группы больных САТК. Контрольная группа была представлена 10 мужчинами и 9 женщинами в возрасте от 25 до 59 лет. Средний возраст составил $37,8 \pm 8,6$ лет. На момент выполнения операции у 6 человек был диагностирован рак толстой кишки.

2.2 Методы исследования

Комплексное предоперационное обследование выполнялось всем пациентам и включало в себя клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования. Диагностическая программа состояла из физикального обследования (общий осмотр пациентов, аускультация грудной клетки, пальпация живота и периферических лимфатических узлов, пальцевое исследование прямой кишки), эндоскопического обследования толстой кишки, гастроскопии, генетического обследования, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза,

рентгенологических исследований, патофизиологического исследования запирающего аппарата прямой кишки. УЗИ ректальным датчиком, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости и магнитно-резонансная томография малого таза выполнялись по определенным показаниям. Производились морфологические исследования удаленных препаратов, а также морфологические и иммуногистохимические исследования препаратов репарирующей слизистой оболочки прямой кишки.

При осмотре больного обращали внимание на общее состояние, оценивался цвет кожных покровов и видимых слизистых оболочек, а также проводился тщательный осмотр тела пациента на предмет наличия опухолей мягких тканей и остеом. При пальцевом исследовании прямой кишки изучали состояние перианальной кожи и возможные признаки анальной инконтиненции. При пальпации стенок нижеампулярного отдела прямой кишки определяли степень их эластичности, а также размеры и количество полипов, наличие ворсинчатых опухолей. Это исследование позволяет заподозрить злокачественную трансформацию полипов.

Клинический, биохимический анализ крови, гемокоагулограмма, общий анализ мочи, выполнялись в лаборатории ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Руководитель отдела клинико-биохимических исследований - А.В. Каменева) всем пациентам в день поступления в стационар.

Ректороманоскопию выполняли при помощи ректоскопа Karl Storz (Германия). Это исследование позволяло провести визуальную оценку степени поражения полипами прямой и дистальной трети сигмовидной кишок, а также произвести биопсию полипов, подозрительных в отношении их малигнизации.

Эндоскопические исследования (колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия) выполнялись в отделе эндоскопической

диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – д.м.н. проф., В.В. Веселов), применялись гастроскопы и колоноскопы Olympus (Япония) и Pentax (Япония). У ряда пациентов проводилась колоноскопия экспертного уровня, основанная на использовании технологий телевидения высокой четкости (HD+) и других современных технологий (функция близкого фокуса, NBI, i-Scan, ZOOM). Эти технологии позволили значительно расширить диагностические возможности колоноскопии и получать результаты, сопоставимые с морфологическим исследованием.

У всех пациентов эндоскопические исследования желудка и толстой кишки проводили без наркоза. При выполнении колоноскопии осматривалась и оценивалась слизистая оболочка всей толстой и терминального отдела подвздошной кишки. Оценивалась распространенность поражения толстой кишки полипами (Рис. 2), наличие ворсинчатых опухолей и признаков малигнизации (Рис. 3). Производилась биопсия крупных аденом, ворсинчатых опухолей и аденом, подозрительных на предмет малигнизации. Установлено, что у всех пациентов было тотальное поражение толстой кишки аденомами различного диаметра. Поражение толстой кишки достигало 10-15 полипов на гаустру. Таким образом, у всех 57 пациентов была классическая форма САТК.

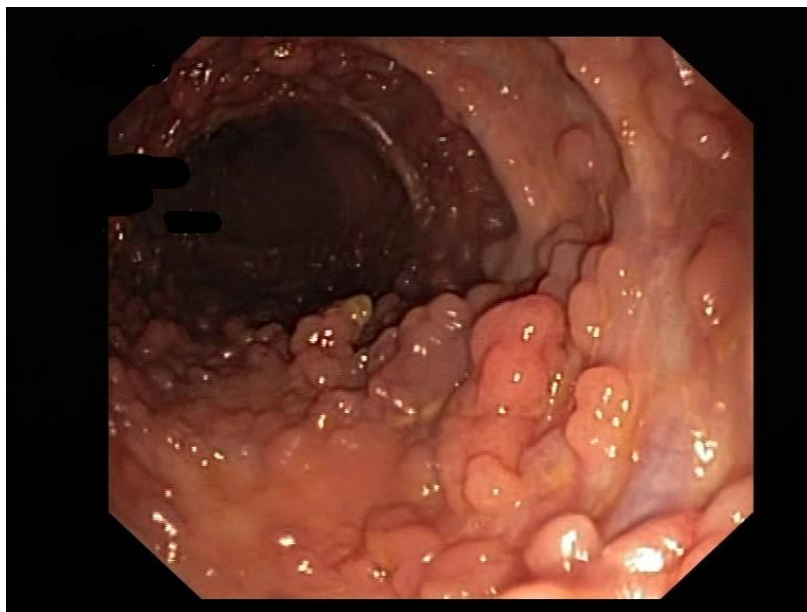


Рисунок 2. Эндофотография больного Г., 45 лет, и/б № 2672-16.
Диагноз: САТК толстой кишки.

Колоноскопия и морфологические исследования биоптатов позволили диагностировать у 6/57 (10,5%) пациентов перед операцией злокачественные опухоли толстой кишки (Табл. 5).

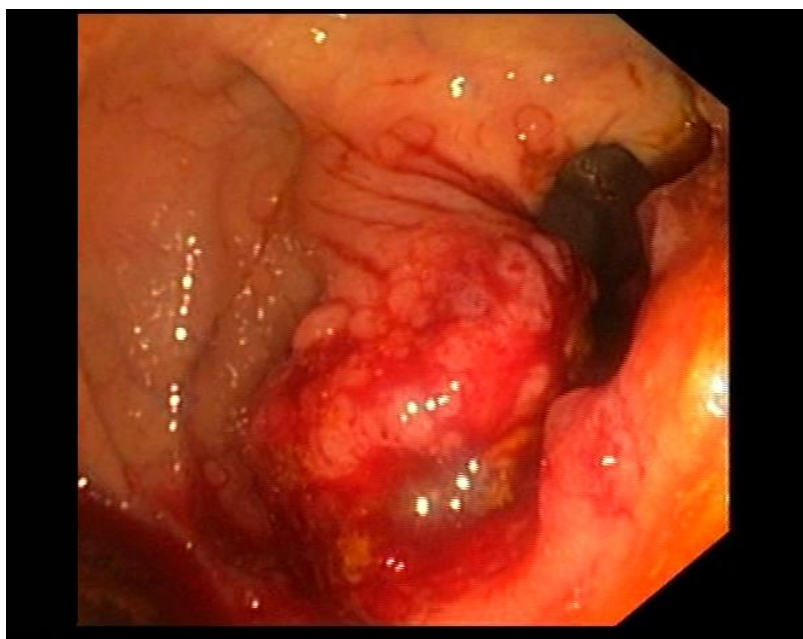


Рисунок 3. Эндофотография больного П. Злокачественная опухоль ободочной кишки на фоне САТК.

Локализация злокачественной опухоли толстой кишки до операции

Локализация злокачественной опухоли	n=57
Слепая кишка	1 (1,8%)
Сигмовидная кишка	3 (5,3%)
Верхнеампулярный отдел прямой кишки	2 (3,5%)

В раннем послеоперационном периоде (2,4 недели) и последующие сроки (6, 8, 12 недель) эндоскопическое исследование сохраненной части прямой кишки и тонкокишечного резервуара выполнялось с целью оценки признаков и темпов репарации реконструированной слизистой оболочки прямой кишки. В отдаленные сроки после операции эндоскопическое исследование проводилось с целью диагностики возможного развития аденом сохраненной части прямой кишки и тонкокишечного резервуара (Рис. 4).

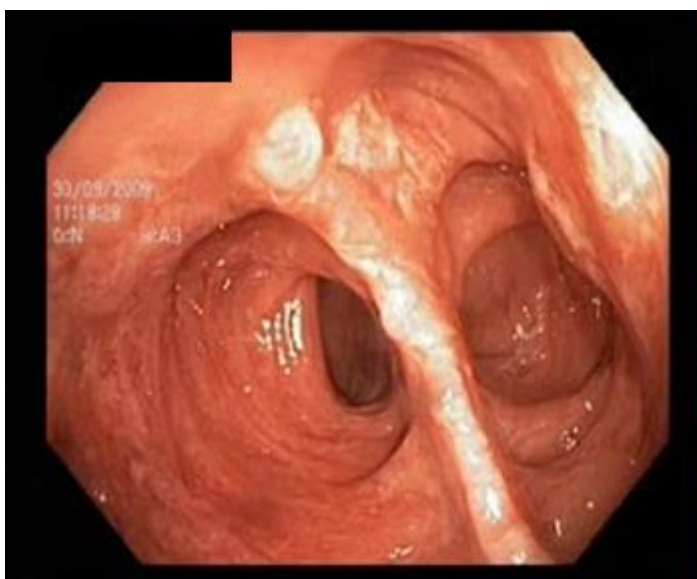


Рисунок 4. Эндофотография больной Ф. Эндоскопическая картина тонкокишечного резервуара.

Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась всем пациентам для исключения полипов, синхронных опухолей и выявления сопутствующих заболеваний верхних отделов ЖКТ. Полипы желудка обнаружены у 12/57 (21,1%) пациентов, хронический гастродуоденит у 4/57 (7%), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы у 2/57 (3,5%), дуоденогастральный рефлюкс у 6/57 (10,5%). У 1 пациентки выявлена язва двенадцатиперстной кишки в стадии рубцевания. Хирургическое лечение у этой больной было предпринято только после проведения курса противоязвенной терапии и подтверждения рубцевания язвы на основании контрольной гастроскопии.

Молекулярно-генетические исследования генов *APC* и *MutYH* у пациентов САТК выполнялись в отделе и кабинете лабораторной генетики ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела лабораторной генетики – д.м.н. А.С. Цуканов). Мутации в гене *APC* исследовались с помощью следующих методов: полимеразная цепная реакция (ПЦР), конформационно-чувствительный гель электрофорез и секвенирование по методу Сэнгера. Мутации в гене *MutYH* исследовались с помощью ПЦР, метода анализа однонитевого конформационного полиморфизма (Single-Stranded Conformation Polymorphism, SSCP) и секвенирования по методу Сэнгера. Для установления патогенного значения мутаций использовались базы данных InSiGHT (www.insight-group.org) и Human Gene Mutation Database (HGMD[®]), а также использовалась программа предсказания сайтов сплайсинга NetGene2 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2>) и программа выяснения патогенного значения герминального варианта “Mutation taster” (<http://www.mutationtaster.org>).

Генетическое тестирование выполнено 35/57 (61,4%) пациентам. Мутации обнаружены у 25/35 (71,4%) больных.

У 23/35 (65,7%) обнаружена мутация в гене *APC*: с.1863_1866del4 - 3 пациента, с.3340С>Т – 1 пациент, с.3596dupA – 1 пациент, с.3927_3931del5 –

5 пациентов, с.3298_3301del4 – 1 пациент, с.866_869del4 – 1 пациент, с.3571C>T – 1 пациент, с.4120G>T – 1 пациент, с.591_592del2 – 1 пациент, с.1767_1777del11 – 1 пациент, с.2999dupA – 1 пациент, с.2353_2360del8 – 2 пациент, с.646-1G>A – 1 пациент, с.3183_3187del5 – 1 пациент, с.3549T>G – 1 пациент, с.2805C>A – 1 пациент.

У 2/35 (5,7%) обнаружены мутации в гене *MutYH*. Причем, у 1 пациентки выявлены две мутации в одной хромосоме: с.53C>T и с.74G>A. У другой пациентки обнаружена мутация с.1145G>A.

У 11/35 (31,4%) мутация не обнаружена.

Рентгенологические исследования выполняли в отделе рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – д.м.н. И.В. Зараднюк). Рентгенографию грудной клетки выполнялись целью выявления сопутствующих заболеваний и исключения метастатического поражений легких при злокачественных опухолях. Исследование проводилось на аппарате Arelem DX-90.

При проведении резервуарографии использовались: медицинский рентгенодиагностический комплекс Stephanix с приставкой Agfa для цифровых снимков, взвесь сульфата бария. Резервуарография заключалась в тугом заполнении сохраненной части прямой кишки и тонкокишечного резервуара контрастной взвесью с последующим его опорожнением и выполнением снимков в прямой и боковой проекциях. Данное исследование выполняли всем пациентам в послеоперационном периоде. При этом оценивались длина сохраненной части прямой кишки, эластичность ее стенок и сократительная способность. Определялись рентгенологические признаки наличия слизистой оболочки в демукозированной прямой кишке. Оценивались расположение резервуароректального анастомоза и ширина его просвета, а также размеры тонкокишечного резервуара. Кроме того,

определялся возможный выход контраста за пределы стенки кишки, что являлось признаком недостаточности швов резервуароректального анастомоза и тонкокишечного резервуара.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости и малого таза выполняли для диагностики для исключения десмоидных фибром брыжейки тонкой кишки и передней брюшной стенки. При наличии злокачественных новообразований толстой кишки при помощи этого метода осуществлялось стадирование опухоли. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза диагностики распространенности опухоли толстой кишки, диссеминации опухолевого процесса и обнаружения сопутствующих заболеваний. Перед закрытием илеостомы выполнялась КТ с контрастированием тонкокишечного резервуара (150мл водорастворимого контраста).

Ультразвуковое исследование выполняли в отделе ультразвуковой диагностики ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела — д.м.н., проф. Л.П. Орлова). УЗИ органов брюшной полости и малого таза выполняли на ультразвуковом аппарате Philips U 22 (Нидерланды) при помощи датчика с частотой 2,5-6,5 МГц. Изучали состояние органов брюшной полости, малого таза, внутренних половых органов, мочевого пузыря, а также оценивалось состояние лимфатических узлов по ходу крупных кровеносных сосудов.

Патоморфологические исследования выполняли в лаборатории патоморфологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (руководитель лаборатории – к.м.н. О.А. Майновская) и в лаборатории патоморфологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (руководитель лаборатории – д.м.н.,

проф. Е.А. Коган). Клеточный, операционный, а также биопсийный материал фиксировался в 10% нейтральном формалине, после чего заливался в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином по методу Вейгерта и Ван Гизону. Выполнялось исследование предоперационных биоптатов, полученных при колоноскопии, операционных препаратов и биоптатов репарирующей реконструированной слизистой оболочки прямой кишки.

Иммуногистохимические исследования выполнялись в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проводилось иммуногистохимическое определение экспрессии: Ki67 (1:100, Dako, Дания) – маркер пролиферативной активности; Desmin (1:50, Springbioscience, США) – маркер мышечной ткани; Vimentin (SP20, 1:200, Springbioscience, США) – маркер мезодермальных тканей; CD34 (QEnd/10, 1:100, Cell Marque, США) – маркер недифференцированных тканей; E-cadherin (EP700Y, RTU, Cell Marque, США) – маркер клеточной адгезии; Oct4 (MRQ-10, 1:100, Cell Marque, США) - маркер недифференцированных тканей; CD117 (1:50, Dako, Дания) – рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток; СКW (1:100, Dako, Дания) – маркер эпителиальной ткани; СК-PAN –маркер опухолей эпителиального происхождения.

В качестве вторичных антител использовали кит Dako REAL EnVision Detection System (Dako, Denmark). Ставились положительные и отрицательные контрольные реакции.

Изучение функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки проводилось в лаборатории клинической патофизиологии (руководитель лаборатории д.м.н О.Ю. Фоменко). Физиологическое исследование функции запирающего аппарата прямой кишки включало в себя аноректальную манометрию (профилометрия), для изучения

функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки (ЗАПК) в покое и при волевом сокращении. Исследование проводилось на аппарате MMS Solar (Нидерланды). Методика исследования: осуществлялась калибровка шестиканального катетера, который вводили в прямую кишку на необходимую глубину (не более 6 см) в положении пациента на боку. С помощью специального устройства, пуллера, катетер извлекали из прямой кишки с постоянной скоростью 1 мм/сек. Давление в анальном канале регистрировали непрерывно на всем протяжении.

Оценка полученных данных осуществлялась с помощью программного обеспечения. Результатом являлось построение линейного графика и представление протокола исследования с указанием нормативных показателей профилометрии.

Также в этой лаборатории выполнялась дефекофлоуметрия. Этот метод исследования разработан в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России и предназначен для изучения эвакуаторной функции прямой кишки (патент RU 2 318 436 C1). Данный метод не является рентгенологическим, что позволяет избежать воздействия лучевой нагрузки на пациента и не требует специального помещения. Методика исследования заключается в следующем. Подготовка кишки (тонкокишечного резервуара) осуществляется с помощью очистительной клизмы объемом 150-200 мл, не менее, чем за 3 часа до исследования. При помощи резинового зонда и специального шприца в кишку медленно вводится взвесь картофельного крахмала плотностью 1,9-2,1 г/мл³ до появления первого позыва на дефекацию. Далее пациент садится на специальный стульчик для урофлоуметрии у женщин. Медицинский персонал покидает помещение для создания комфортных физиологических условий в момент опорожнения пациентом кишки (тонкокишечного резервуара). Пациент самостоятельно включает урофлоуметр и начинает опорожнение кишки в специальную кювету с электронным весовым датчиком. Далее специальная компьютерная программа производит количественную оценку

различных параметров акта дефекации. Регистрировались и оценивались следующие параметры: число моментов опорожнения кишки, длительность дефекации и остаточный объем крахмала в резервуаре.

Оценка функции анального держания. Изучение функции анального держания выполняли через 3 и 12 месяцев после закрытия превентивной илеостомы. Для этого использовали шкалу Векснера.

Методы оценки качества жизни. Оценка качества жизни проводилась через 12 месяцев после выполнения последнего этапа хирургического лечения – закрытия превентивной илеостомы. Использовалась методика оценки качества жизни «SF-36 HEALTH STATUS SURVEY». Опросник состоит из 11 разделов, содержащих 36 вопросов. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее качество жизни (КЖ). Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Количественно оцениваются следующие показатели:

1) General Health (GH) – общее состояние здоровья - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

2) Physical Functioning (PF) – физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).

3) Role-Physical (RP) - влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности).

4) Role-Emotional (RE) - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой

повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т.п.).

5) Social Functioning (SF) - социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

6) Body Pain (BP) - интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельно

стью, включая работу по дому и вне дома.

7) Vitality (VT) - жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным).

8) Mental Health (MH) - самооценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

2.3. Методы статистического анализа.

Данные о больных были внесены в электронную таблицу Excel. Для статистического анализа использованы методы непараметрической статистики: для сравнения выраженности активности изучаемых маркеров в сравниваемых группах и при сравнении медиан — U-тест Манна-Уитни. Обработка результатов выполнена с применением компьютерных программ Microsoft Excel 2010, GraphPad Prism 6.00. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сопоставления количественных признаков, измеренных в непрерывной шкале, в рамках одной выборки больных в условиях динамического наблюдения использовался критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Глава 3. ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ И МЕТОДИКА КЛЕТОЧНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРЯМОЙ КИШКИ.

3.1. Клеточная биотехнология.

Разработан метод *хирургического лечения* САТК, включающий в себя применением клеточных биотехнологий. Выполняется колэктомия с резекцией прямой кишки. При этом сохраняется нижеампулярный отдел прямой кишки протяженностью 6-7 см. Учитывая, что сохраненная слизистая оболочка прямой кишки поражена аденоматозными полипами, выполняется удаление слизистой (мукозэктомия). Во избежание рубцовой деформации и функциональной деградации сохраненной части прямой кишки предложено осуществлять реконструкцию слизистой оболочки прямой кишки. С этой целью в демукозировавшую прямую кишку вводится аллогенный клеточный материал. Формируется J-образный тонкокишечный резервуар и накладывается резервуароректальный анастомоз.

Характеристика клеточного материала. Морфологическое исследование.

Клеточный, операционный и биопсийный материал фиксировался в 10% нейтральном формалине и заливался в парафин. Серийные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, проводилась иммуногистохимическое выявление экспрессии Ki67 (1:100, Dako, Denmark), Desmin (1:50, Springbioscience, USA), Vimentin (SP20, 1:200, Springbioscience, USA), CD34 (QBEnd/10, 1:100, Cell Marque, USA), E-cadherin (EP700Y, RTU, Cell Marque, USA), Oct4 (MRQ-10, 1:100, Cell Marque, USA), CD117 (1:50, Dako, Denmark), CKW (1:100, Dako, Denmark) по общепринятым методикам. В качестве вторичных антител использовали кит Dako REAL EnVision Detection System (Dako, Denmark). Ставились положительные и отрицательные контрольные реакции.

Клеточная биотехнология.

Для реконструкции слизистой оболочки в демукозированную дистальную часть прямой кишки осуществляли аллотрансплантацию суммарной культуры фетальных аллогенных соматических клеток кишечного эпителия и мезенхимы печеночного и костномозгового происхождения, обогащенной стволовыми и прогениторными предшественниками. Время культивирования составило 10-12 суток (3-4 пассажа). Общее количество трансплантированных клеток $400-450 \times 10^6$. Жизнеспособность культур – 85-90% всех клеток. Через 14-15 дней после операции проводилось дополнительное эндоректальное эндоскопическое введение фетальных клеток эпителиального происхождения (100 мл). Одновременно внутривенно осуществлялось введение мезенхимальных клеток-предшественников гемопоэтического происхождения (100 млн). При помощи подкожных инъекций имплантировали комплекс биологически активных ростовых факторов фетального происхождения.

Характеристика иммунофенотипов клеток клеточного аллотрансплантата.

Суммарная культура фетальных аллогенных соматических клеток кишечного эпителия и мезенхимы печеночного и костномозгового происхождения, обогащенной стволовыми и прогениторными предшественниками, представлена гетерогенной группой эмбриональных клеток крупных размеров, экспрессирующих маркеры стволовости, а также маркеры мезенхимальной и эпителиальной дифференцировки - Oct4, Vimentin, CD34, CD117, Desmin, E-cadherin, СКW и обладающих высокой пролиферативной активностью по Ki 67 (Рис. 5).

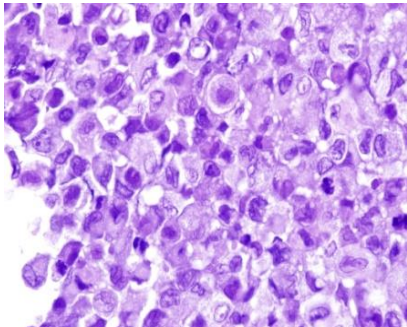
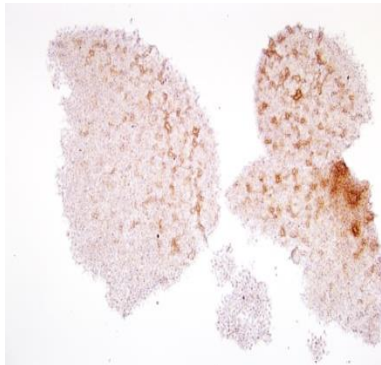
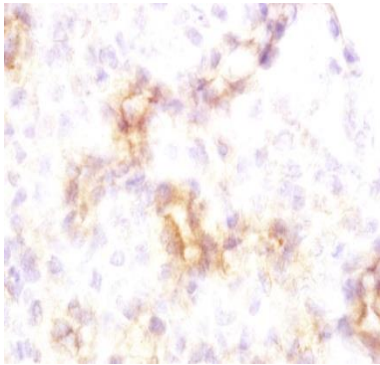
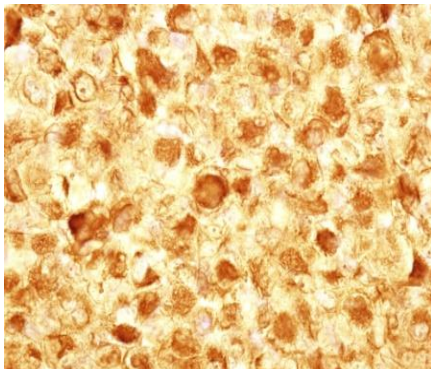
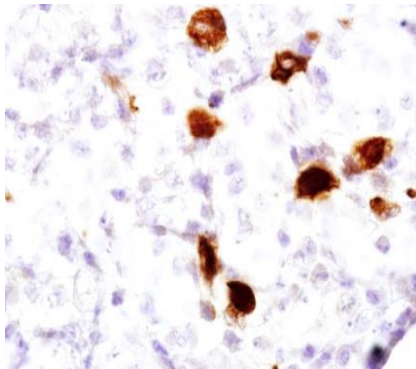
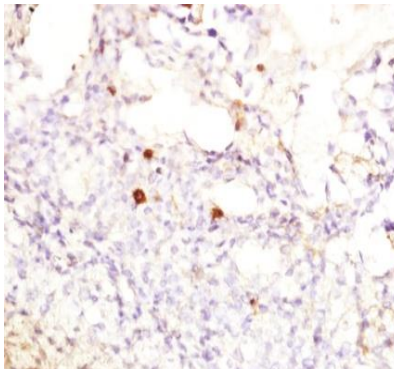
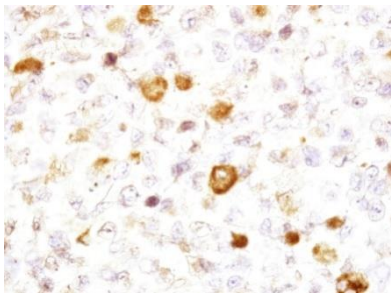
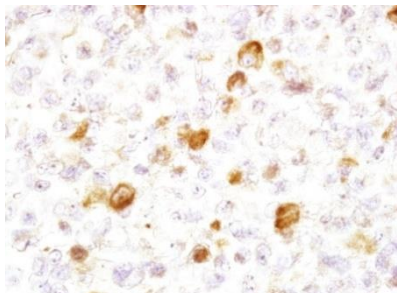
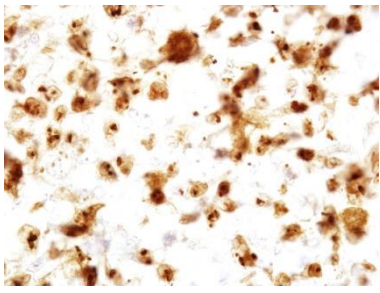
Гематоксилин и эозин x 600 	Oct, x100 	Oct, x600 
Vimentin, x600 	Desman, x600 	CD117, x250 
CKW, x600 	Ecadherin, x600 	Ki67, x600 

Рисунок 5. Микрофотография. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика клеточного трансплантата.

3.2. Технические аспекты хирургической операции

Перед операцией со всеми пациентами проводилась беседа, во время которой детально обсуждали характер заболевания и предстоящего хирургического вмешательства, разъясняли принципы лечения САТК, необходимость пожизненного медицинского наблюдения и возможность возникновения внекишечных проявлений заболевания. Сообщалось об использовании клеточного материала во время операции. После этого больные подписывали информированное согласие об участии в исследовании.

Подготовка к операции осуществлялась путем антеградного лаважа препаратами, содержащими полиэтиленгликоль («Фортранс», «Лавакол»).

Пятидесяти двум пациентам из 57 (91,2%) были выполнены хирургические вмешательства открытым способом, 5/57 (8,8%) больным произведены лапароскопические операции.

Все операции выполняли в положении больного для промежностного камнесечения. Выполняли срединную лапаротомию и ревизию органов брюшной полости. У больных со злокачественной опухолью толстой кишки, во время ревизии оценивали возможные признаки гематогенного и лимфогенного метастазирования. После ревизии органов брюшной полости приступали к мобилизации ободочной кишки и пересечению ее брыжейки. Подвздошная кишка пересекалась в непосредственной близости от слепой кишки.

Мобилизация прямой кишки осуществляется при помощи электрокоагуляции (Martin Maxium ME 402) или гармонического скальпеля (Ultracision Harmonic Scalpel). При выделении задней стенки прямой кишки визуализируются верхнее и нижнее подчревные нервные сплетения во избежание их повреждения. Правое и левое подчревные сплетения в полости таза достигают тазового сплетения, которое представляет сеть нервных

волокон, расположенных у боковой стенки таза. Помимо половых органов это сплетение отдает свои ветви и к прямой кишке. Причем, часть этих волокон расположена позади прямой кишки [8]. Учитывая это, а также тот факт, что ввиду меньшего числа артериальных анастомозов кровоснабжение дорсо-каудальной части ампулы прямой кишки хуже других ее отделов, необходимо избегать мобилизации в этой анатомической зоне. Прямая кишка мобилизуется до нижеампулярного отдела.

Формировали тонкокишечный резервуар, учитывая индивидуальные топографо-анатомические отношения. С учетом выраженности краевого артериального сосуда илеоцекального отдела кишечника брыжейка тонкой кишки пересекается таким образом, чтобы длина кишки была достаточной для ее низведения в малый таз, а ее кровоснабжение было адекватным. Поэтому брыжейку тонкой кишки мобилизовали до поджелудочной железы. Оценивали архитектуру сосудов брыжейки и при необходимости выполняли дополнительные разрезы в бессосудистых зонах брыжейки.

Далее терминальный отдел тонкой кишки складывали в виде латинской буквы «J». При этом длина сложенной петли подвздошной кишки была около 15 см. После этого просвет сложенной кишки вскрывался в области ее изгиба. В это отверстие вводили линейный сшивающе-режущий аппарат с 75 мм браншами и производили рассечение стенок кишки и их прошивание за два последовательных этапа. Таким образом анастомоз формировался двумя рядами скрепок (Рис. 6).

После извлечения аппарата из просвета кишки в отверстие водили верхнюю часть головки циркулярного сшивающего аппарата и фиксировали ее кيسетным швом Vicryl 2-0 (Рис. 7).

Одновременно выполняли трансанальное удаление слизистой оболочки прямой кишки (мукозэктомия).



Рисунок 6. Пациентка Ф., 21 год, и/б 2653-09 г. Интраоперационная фотография. Этап формирования тонкокишечного резервуара при помощи линейного режуще-сшивающего аппарата.

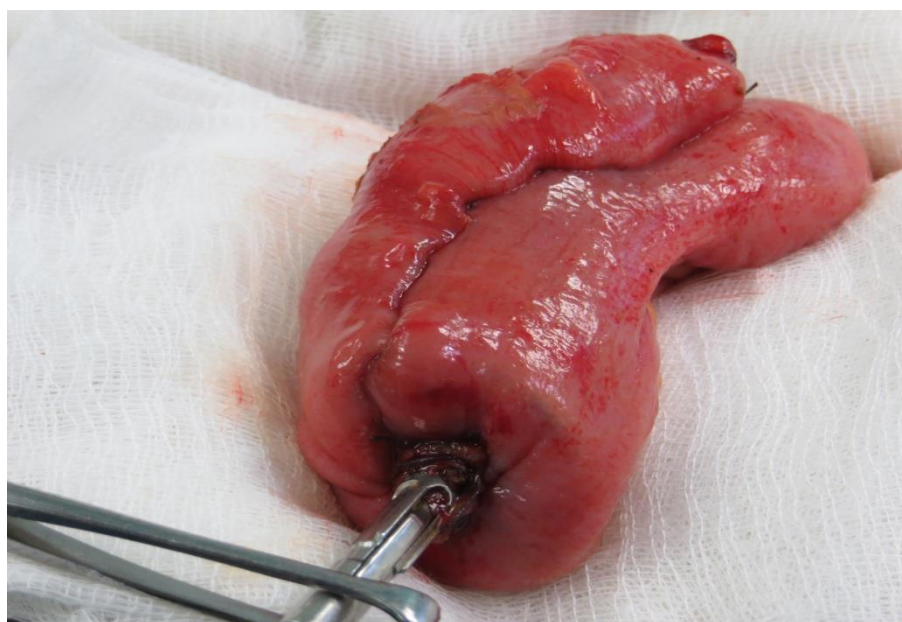


Рисунок 7. Пациентка Ф., 21 год, и/б 2653-09 г. Интраоперационная фотография. Сформированный J-образный тонкокишечный резервуар.

Мукозэктомия необходимо выполнять скурпулезно, избегая оставления резидуальных участков слизистой, которые в последующем

станут причиной роста аденом. Этот этап операции выполнялся в двух вариантах.

1 вариант мукозэктомии прямой кишки.

Мукозэктомия с эвагинацией прямой кишки выполнена 39/57 (68,4%) больным. (Способ лечения семейного аденоматоза толстой кишки. Патент на изобретение №2402983. Воробьев Г.И., Сухих Г.Т., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В.). Вначале демукозацию прямой кишки проводили трансанально, выполняя циркулярный разрез слизистой оболочки сразу над зубчатой линией. Используя электрокоагуляцию, отделение слизистой оболочки выполнялось на 3-4см в проксимальном направлении (Рис. 8 и 9).



Рисунок 8. Пациент У., 27 лет, и/б 4941-11 г. Интраоперационная фотография. Трансанальный этап мукозэктомии прямой кишки. Установлен анальный расширитель «Lone Star Retractor System™»

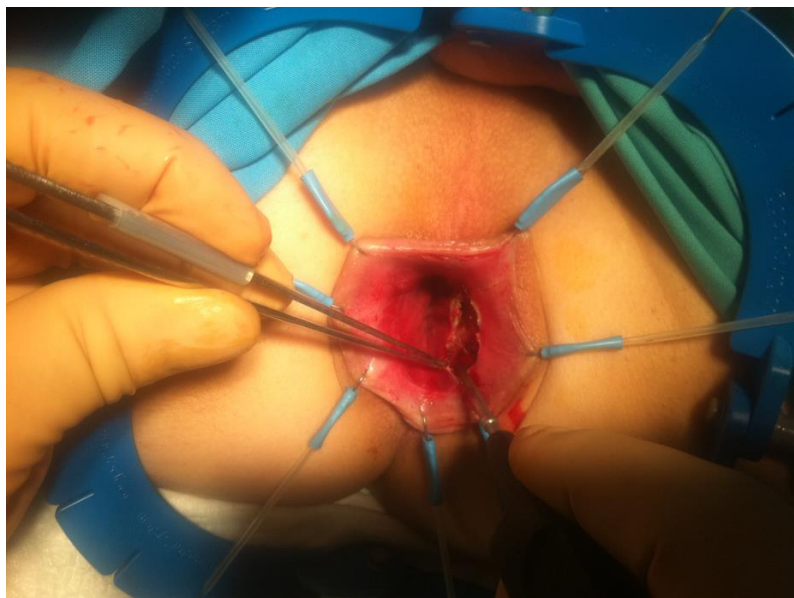


Рисунок 9. Пациент У., 27 лет, и/б 4941-11 г. Интраоперационная фотография. Трансанальный этап мукозэктомии прямой кишки. Циркулярный разрез слизистой прямой кишки над зубчатой линией.

Далее осуществляли эвагинацию прямой кишки. Трансанально в прямую кишку вводили буж до уровня дистальной трети сигмовидной кишки (Рис. 10).



Рисунок 10. Фотография булавовидного бужа, используемого для эвагинации прямой кишки на промежность.

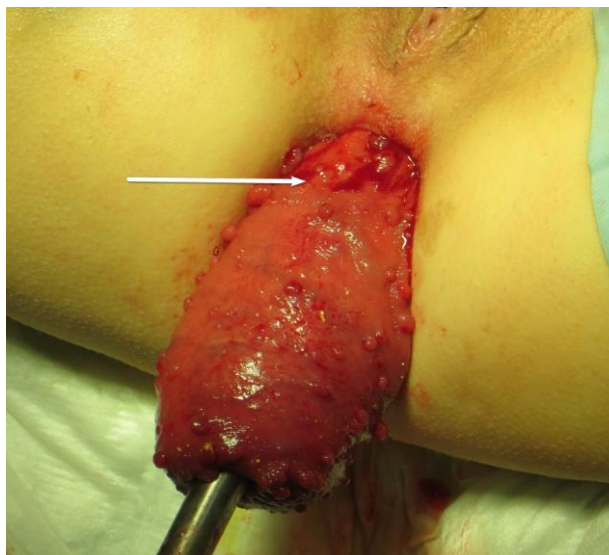


Рисунок 11. Пациентка Б., 40 лет, и/б 4330-10. Интраоперационная фотография. Прямая кишка эвагинирована. Стрелка указывает на часть прямой кишки, демукозированной трансанальным доступом.

На головке бужа кишка в области ректосигмоидного перехода завязывали тесьмой, после чего эвагинировали на промежность. После этого становится доступной для обзора граница между уже демукозированной частью прямой кишки и оставшейся частью прямой кишки с сохраненной слизистой оболочкой (Рис. 11). Начиная от этой границы, используя электрокоагуляцию, продолжали отсепаровывание слизистой прямой кишки вместе с подслизистой основой. Отделение слизистой оболочки необходимо выполнять без повреждения циркулярного мышечного слоя стенки прямой кишки (Рис. 12).



Рисунок 12. Пациентка Б., 40 лет, и/б 4330-10. Интраоперационная фотография. Прямая кишка, лишенная слизистой оболочки.

После этого осуществляли введение клеточного материала в мышечный слой демукозированной прямой кишки инъекционным методом. Во время каждой инъекции, которые выполняли в шахматном порядке площадь участка инфильтрации клеточным материалом составляла 1-2 см² (Рис. 13).

После завершения этапа клеточной трансплантации эвагинированную прямую кишку отсекали у проксимальной границы введения клеточного материала (Рис. 14,15). Прямую кишку прошивали линейным сшивающим аппаратом и инвагинировали в таз (Рис. 16,17). Протяженность сохраненной части прямой кишки составляла 6 - 8см.



Рисунок 13. Пациентка Б., 40 лет, и/б 4330-10. Интраоперационная фотография. Введение клеточного материала в мышечный футляр прямой кишки.



Рисунок 14. Пациентка Б., 40 лет, и/б 4330-10. Интраоперационная фотография. Отсечение наружного футляра эвагинированной прямой кишки.

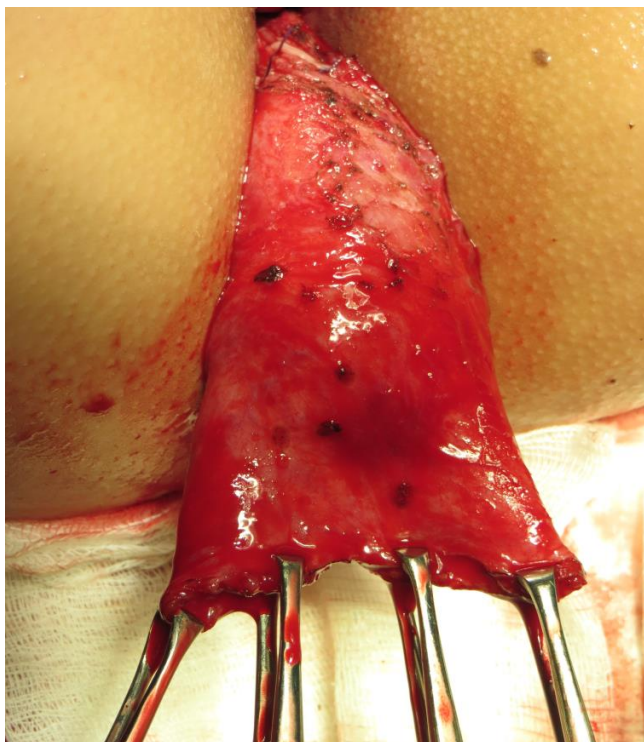


Рисунок 15. Пациентка Б., 40 лет, и/б 4330-10. Интраоперационная фотография. Сохраненная часть прямой кишки.



Рисунок 16. Пациентка Б., 40 лет, и/б 4330-10. Интраоперационная фотография. Прошивание культи прямой кишки линейным сшивающим аппаратом.



Рисунок 17. Пациентка Б., 40 лет, и/б 4330-10. Интраоперационная фотография. Сформированная культя прямой кишки.

Далее выполняли низведение тонкокишечного резервуара и формирование резервуароректального анастомоза. Принимая во внимание тот факт, что сохраняется 5-7 см прямой кишки, и нет необходимости в низведении резервуара до тазового дна, проблема натяжения тонкой кишки и ее брыжейки отсутствует. После этого тансанально в культю прямой кишки вводили циркулярный сшивающий аппарат и хирургом со стороны промежности осуществляется выведения копья головки аппарата (Рис. 18).

Резервуар низводят в полость таза, соблюдая его правильное расположение. Головку сшивающего аппарата соединяли и формировали механический циркулярный резервуароректальный анастомоз по типу «бок-в-конец» (Рис. 19). Выполняли воздушную пробу на герметичность анастомозов. Во всех случаях операцию завершали формированием превентивной илеостомы.

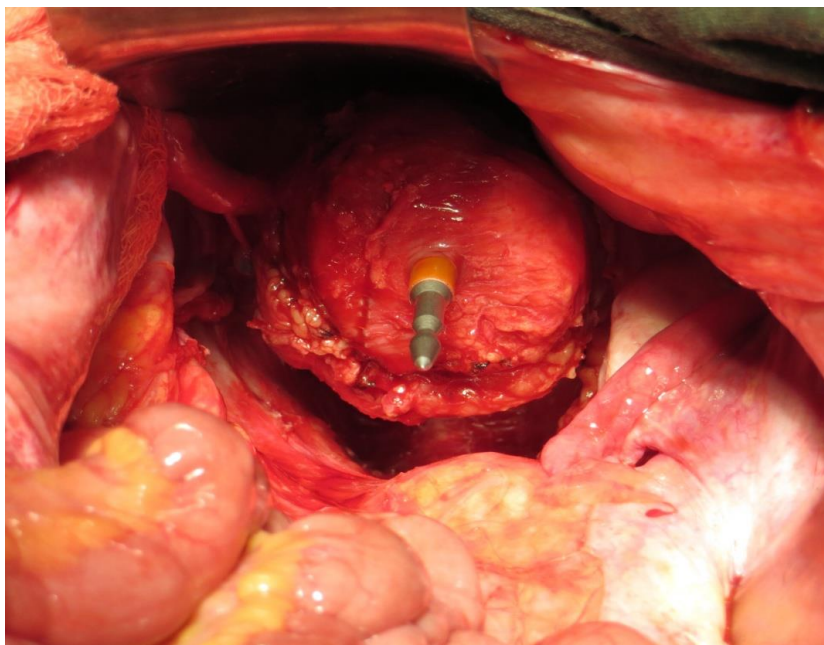


Рисунок 18. Пациентка Б., 40 лет, и/б 4330-10. Интраоперационная фотография. Перфорация культи прямой кишки копьем циркулярного сшивающего аппарата.

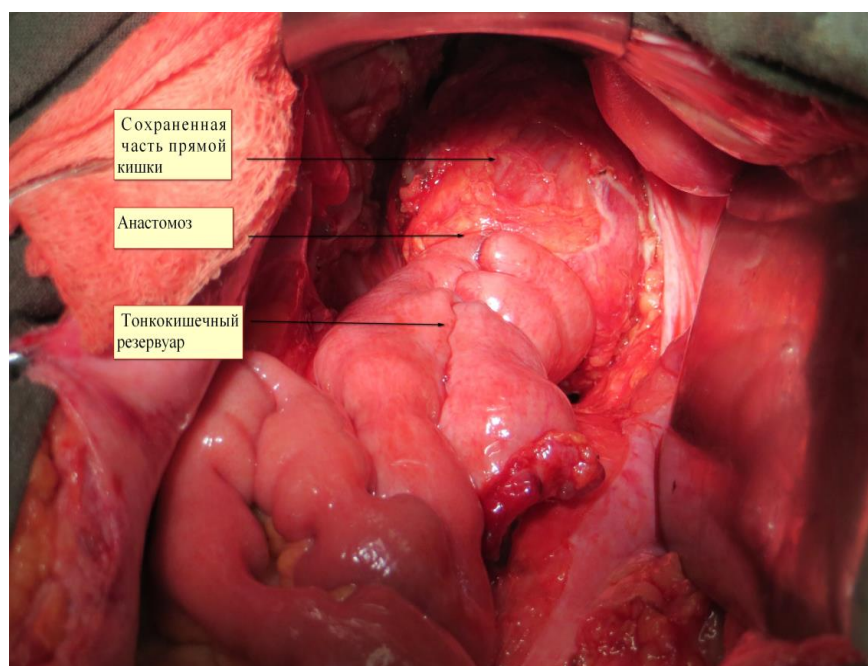


Рисунок 19. Пациентка Б., 40 лет, и/б 4330-10. Интраоперационная фотография. Сформированный резервуароректальный анастомоз.

Однако не во всех случаях для выполнения мукозэктомии удалось осуществить эвагинацию прямой кишки на промежность. Это было

обусловлено анатомическими условиями (избыточный липоматоз мезаректум, узкий таз), рубцовым процессом в тазу в результате ранее перенесенных операций с формированием асцендоректальных анастомозов. Эти особенности не позволяли осуществить эвагинацию прямой кишки на промежность. Поэтому у этой группы пациентов был применен второй вариант мукозэктомии.

2 вариант мукозэктомии прямой кишки.

Данная методика мукозэктомии была применена у 18/57 (31,6%) пациентов. Мукозэктомию прямой кишки выполняли через 1,5 - 2 месяца после первой операции после обследования, только при отсутствии дефектов в анастомозе или тонкокишечном резервуаре.

Мобилизацию ободочной и прямой кишки осуществляли по выше описанной методике. Резекцию прямой кишки выполняли на уровне перехода среднеампулярного отдела в нижнеампулярный отдел. После формирования тонкокишечного резервуара и наложения резервуароректального анастомоза формировали превентивную илеостому. Операция на этом заканчивается. Мукозэктомию производили через 1,5-2 месяца после этой операции.

Шестнадцати пациентам из 18 выполняли трансанальное удаление слизистой прямой кишки с использованием окончатого проктоскопа. Над зубчатой линией производили циркулярный разрез слизистой оболочки и при помощи электрокоагуляции осуществляли ее отделение до линии анастомоза. После этого трансанально также инъекционным методом осуществляется этап клеточной трансплантации. Существенным недостатком этой методики является отсутствие возможности выполнения тщательной мукозэктомии в зоне скрепок резервуароректального анастомоза.

Двум пациентам из 18 в сроки 2 и 2,5 месяца после первой операции мукозэктомию выполняли при помощи эндоскопической техники. Для удаления слизистой оболочки сохраненной части прямой кишки используется

петлевой монострунный электрод или механическая петля без электрического разъема, применяемая для холодной биопсии. Так как зона степлерного РРА содержит участки слизистой прямой кишки и поэтому является возможным источником развития аденом с последующей малигнизацией проводится аргоноплазменная коагуляция с целью создания сплошного поля стенки кишки с демукозированной слизистой оболочкой.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛЕТОЧНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРЯМОЙ КИШКИ.

4.1. Клинико-инструментальный мониторинг реконструкции слизистой оболочки прямой кишки.

В соответствии с протоколом исследования все пациенты, перенесшие хирургическое лечение САТК с формированием тонкокишечного резервуара и клеточной реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки, регулярно проходили обследование, первоочередной задачей которого было осуществление контроля над состоянием сохраненной части прямой кишки, ПРА и тонкокишечного резервуара. Проводили пальцевое исследование прямой кишки и зоны анастомоза. При этом оценивали степень эластичности стенок сохраненной части прямой кишки, диаметр анастомоза и наличие возможных патологических изменений. Осуществляли эндоскопический и рентгенологический мониторинг, выполняли морфологические и иммуногистохимические исследования. Целью этих исследований стало изучение процессов и темпов репарации слизистой оболочки сохраненной части прямой кишки.

Эндоскопическое обследование выполняли в ближайшем послеоперационном периоде, через 2 недели после операции. Последующие исследования осуществляли через 4 недели после операции, через 3 месяца и 5 месяцев после вмешательства. Также эндоскопия производилась непосредственно перед закрытием превентивной илеостомы илеостомы. В последующем, учитывая характер заболевания, всем пациентам настоятельно было рекомендовано пожизненное обследование 1- 2 раза в год. Во время эндоскопии выполняли биопсия формирующейся слизистой оболочки прямой кишки для проведения морфологических и иммуногистохимических исследований. Следует отметить, что в первые две недели после мукозэктомии поверхность прямой кишки представляла собой единую раневую поверхность с воспалительными изменениями. Просвет прямой

кишки был равномерно сужен, с наложениями фибрина и контактной кровоточивостью. Выполнение биопсии в этих условиях сопряжено с определенным риском кровотечения из демукозированной прямой кишки. Поэтому биопсию стенки прямой кишки не выполняли при выраженных воспалительных изменениях и выраженной контактной кровоточивости.

Через 2 недели после операции у всех 57 пациентов эндоскопическая картина была сходной. Длина оставшейся части прямой кишки была от 5 до 8 см. Просвет прямой кишки несколько сужен, отмечалась умеренная контактная ранимость и на отдельных участках наложения фибрина. Но вместе с тем, уже визуализировались участки с гладкой поверхностью, бледно-розового цвета без контактной кровоточивости. Эти участки представляли собой молодую, незрелую эпителиальную выстилку (Рис. 20).

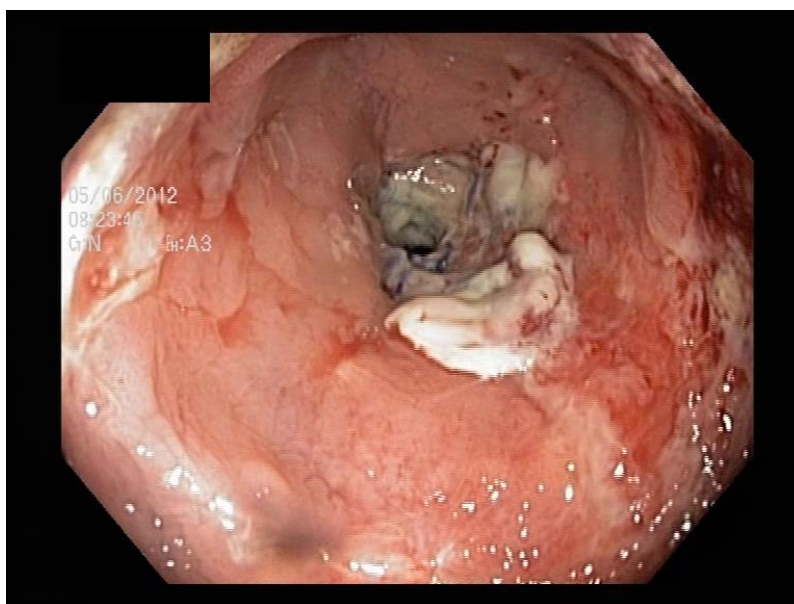


Рисунок 20. Эндоскопия. Пациентка Л., 26 лет, 2410-12 г. Прямая кишка, 12 дней после операции и клеточной реконструкции.

Через 4 недели после хирургического вмешательства выявлено, что у 44/57 (77,2%) больных поверхность прямой кишки была розового цвета, уже без контактной кровоточивости и наложений фибрина, блестящая.

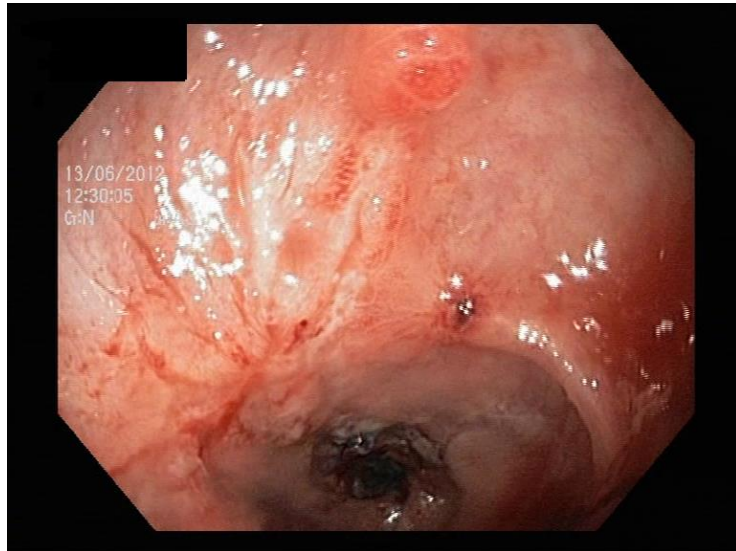


Рисунок 21. Эндоскопия. Пациентка Л., 26 лет, и/б 2410-12 г. Прямой кишка, 19 дней после операции и клеточной реконструкции.

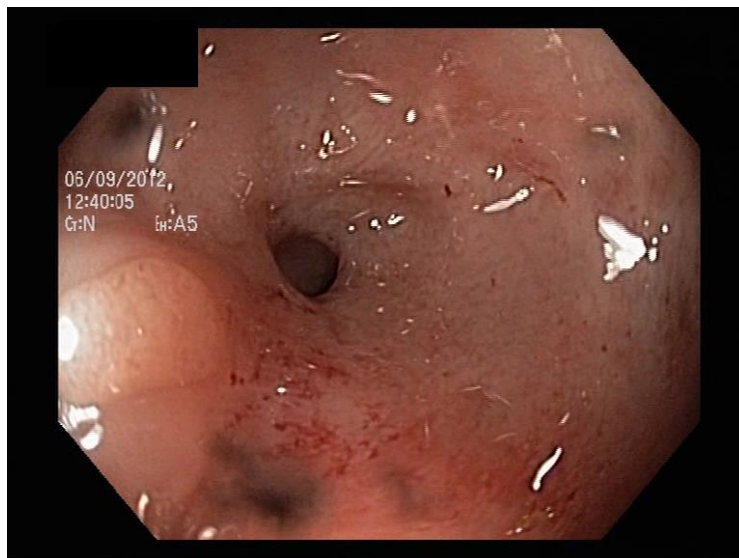


Рисунок 22. Эндоскопия. Пациентка Л., 26 лет, и/б 2410-12 г. Прямая кишка. 3,5 месяца после операции и клеточной реконструкции.

На отдельных участках определялся деформированный сосудистый рисунок. Эндоскопическая картина соответствует нормальной, неизменной слизистой прямой кишки (Рис. 21,22 и 23).

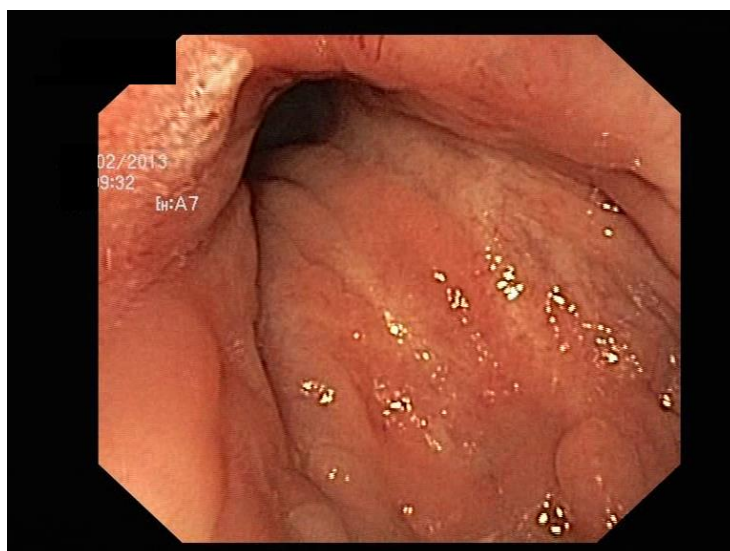


Рисунок 23. Эндоскопия. Пациентка Л., 26 лет, и/б 2410-12 г. прямой кишки, 9 месяцев после операции и клеточной реконструкции.

Однако, у 13/57 (22,8%) пациентов полной реконструкции слизистой оболочки через 4 недели после операции не наступило. Небольшие островки слизистой оболочки чередовались с участками грануляционной ткани. Определялись значительные наложения фибрина и выраженная контактная кровоточивость (Рис. 24).

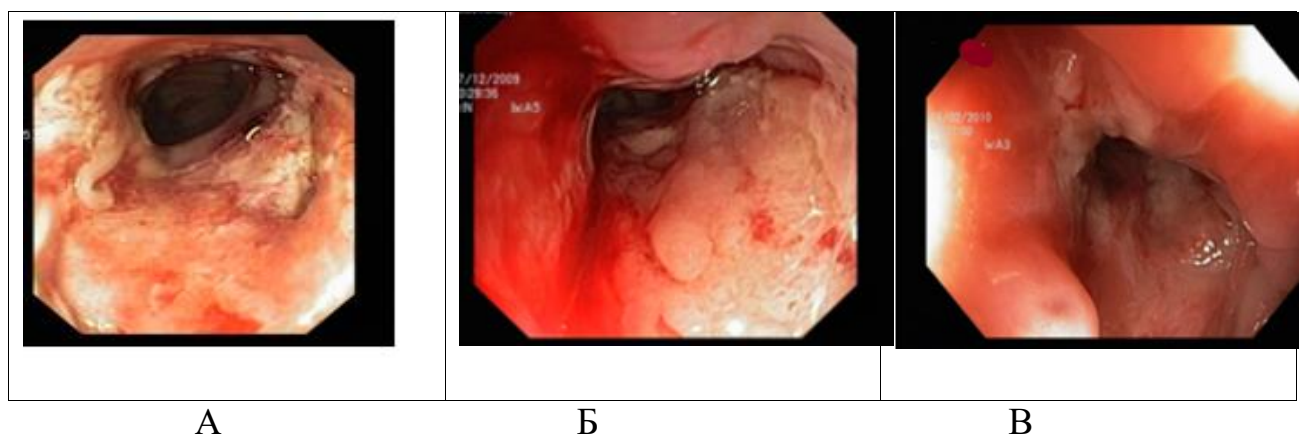


Рисунок 24. Эндоскопия. Пациентка Р, 30 лет, и/б 3351-09. Эндоскопическая картина демукозированной прямой кишки. А- 14 дней после операции и клеточной реконструкции. Б- 28 дней после операции и клеточной реконструкции. В - 3 месяца после операции и клеточной реконструкции.

Всем этим больным от 1 до 3 раз дополнительно эндоректально осуществлялось введение клеточного материала. Формирование реконструированной слизистой оболочки у них констатировано в сроки от 8 до 12 недель после операции и при контрольной эндоскопии слизистая выглядела неизменной. Таким образом, через 4 недели после операции у 44/57 (77,2%) отмечена полная реконструкция слизистой оболочки, а у всех 57 пациентов через 3 месяца после операции.

Сроки эндоскопического мониторинга за больными САТК после хирургического лечения с реконструкцией слизистой прямой кишки составили 19 - 120 месяцев (медиана – 44,3 мес.).

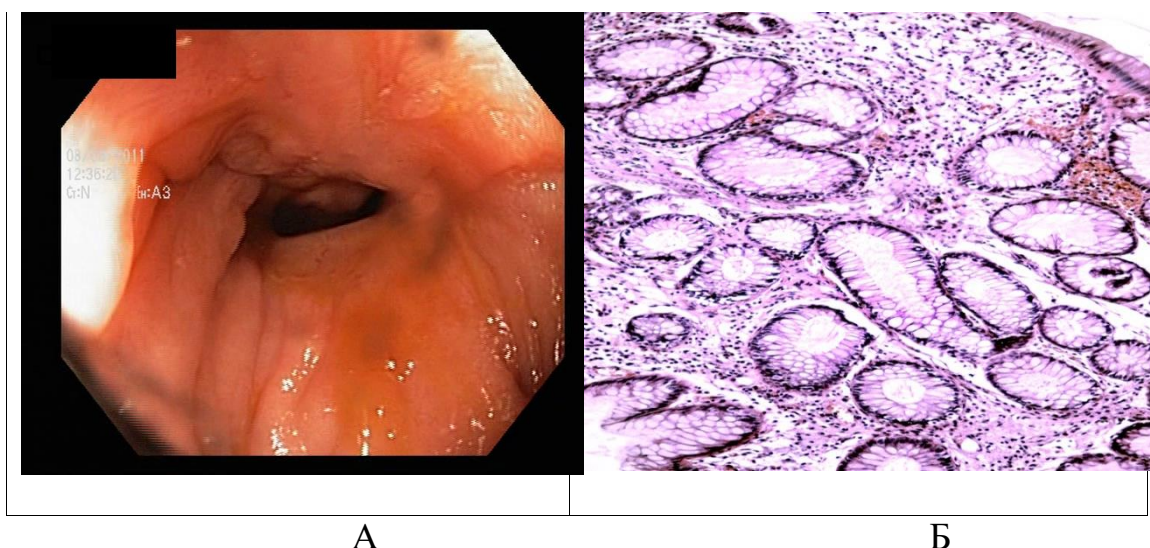


Рисунок 25. А – эндоскопия. Пациент М., 31 года, а/к З – 5195. 5 лет после операции с клеточной реконструкцией. Б - Патоморфологическое исследование биоптата слизистой оболочки прямой кишки, гематоксилин и эозин, х 200.

Эндоскопический контроль осуществлен 53/57 (93%), прослеженным пациентам. Развитие аденоматозных полипов в оставшейся части прямой кишки не обнаружено ни в одном наблюдении (Рис. 25).

Рентгенологическое исследование (резервуаропроктография с двойным контрастированием) выполнялась через 4-8 недель после операции, а также непосредственно перед закрытием илеостомы. Это обследование позволяет оценить протяженность сохраненной части прямой кишки, выраженность ее ампулы, сократительную способность, оценить характер складок слизистой оболочки и диагностировать возможные патологические изменения в зоне анастомозов.

При рентгенологическом исследовании через 4 недели после операции и клеточной реконструкции у 44/57 (77,2%) пациентов оставшиеся отделы прямой кишки протяженностью от 5 до 8 см имели выраженную ампулярность, хорошо прослеживалась ее резервуарная функция. Эластичность стенок прямой кишки была сохранена полностью и отчетливо прослеживались складки слизистой (Рис. 26, 27).

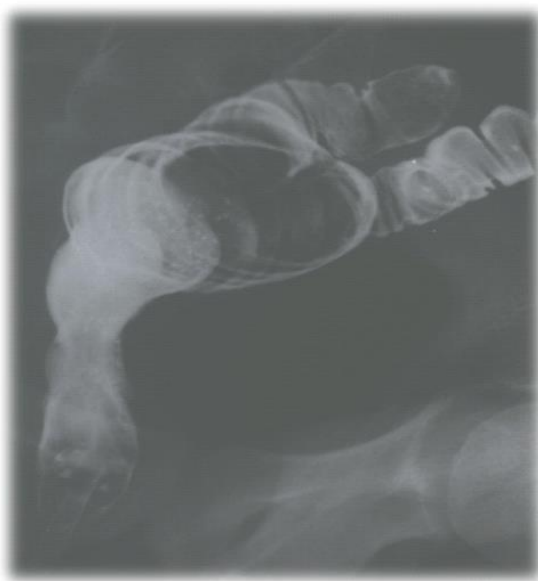


Рисунок 26. Рентгенограмма. Пациентка С., 21 год, и/б 231- 07 г. Тонкокишечный резервуар и сохраненная части прямой кишки. 4 недели после операции.



Рисунок 27. Рентгенограмма. Пациентка С., 21 год, и/б 2550-07-10 г. Тонкокишечный резервуар и сохранный части прямой кишки тонкокишечного резервуара и сохранный части прямой кишки. 3 месяца после операции.

4.2 Результаты эндоскопических, морфологических и иммуногистохимических исследований репарирующей слизистой оболочки прямой кишки.

Для анализа эффективности вводимого клеточного материала для репарации слизистой оболочки в демукозированной прямой кишке нами проведено изучение патогенетических механизмов и морфологических проявлений репарации слизистой оболочки прямой кишки после мукозэктомии и применения клеточной трансплантации. С этой целью проведен сравнительный анализ проявлений и сроков репарации слизистой оболочки в двух группах пациентов. Работа выполнена на материале 40 пациентов, перенесших хирургическое лечение САТК.

Основную группу составили 21 пациент, которые прошли все этапы нового метода лечения САТК с применением клеточной реконструкции

слизистой оболочки после мукозэктомии прямой кишки. Контрольную группу составили 19 пациентов, перенесших хирургическое лечение САТК с мукозэктомией прямой кишки без клеточной реконструкции.

В обеих группах больных на основании эндоскопических исследований прослежены макроскопические проявления процессов восстановления слизистой прямой кишки и осуществлены морфологические исследования и ИГХ.

Всем пациентам проводились эндоскопические исследования и повторные биопсии слизистой прямой кишки в сроки до 1 месяца (2, 4 недели), 3 месяца (10-12 недель), 5 месяцев (18-20 недель) и более 5 месяцев.

Результаты иммуногистохимических реакций оценивались в процентах по количеству клеток с позитивным окрашиванием. Уровень ангиогенеза рассчитывали по среднему количеству CD34-положительных новообразованных сосудов в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$.

Клеточный, операционный и биопсийный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином для проведения морфологической оценки материала, для чего была использована полуколичественная оценка патологического процесса в баллах. Грануляционная ткань (6 баллов - занимает более 2 полей зрения; 4 балла – занимает 1 – 2 поля зрения; 2 балла – менее 1 поля зрения при увеличении $\times 400$). Некроз (6 баллов – 2 и более полей зрения; 4 балла – от 1 до 2 полей зрения; 2 балла – менее 1 поля зрения). Фиброз (6 баллов – 2 и более полей зрения; 4 балла – от 1 до 2 полей зрения; 2 балла – менее 1 поля зрения). Эпителий (6 баллов – 2 и более полей зрения; 4 балла – от 1 до 2 полей зрения; 2 балла – менее 1 поля зрения).

Производилась оценка выраженности некроза тканей, грануляций, склеротических изменений и эпителизации в демукозированной прямой кишке.

Для иммуногистохимического анализа уровня экспрессии белков серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм наносили на высокоадгезивные стекла и сушили при температуре 37°C в течение 18 часов. После снятия парафина со срезов, их регидратировали в батарее спиртов 95, 80 70, инкубируя в каждом растворе по 2 минуты. Восстановление антигенной активности проводили в PT Link («Dako») при температуре 97°C в течение 20 мин. в 10 mM цитратном буфере pH 6,0. Остывшие стекла помещали во влажные камеры (для предотвращения высыхания срезов) и инкубировали 15 минут в 3% растворе перекиси водорода для блокирования эндогенной пероксидазы. Реакцию с первичными антителами проводили в течение 30 минут при комнатной температуре. В иммуноокрашивании использовали моноклональные антитела к Ki67 (RTU, clone MIB-1, 1:100, Dako, Дания), Vimentin (SP20, 1:200, Springbioscience, США), CD34 (QVEnd/10, 1:100, Cell Marque, США), E-cadherin (EP700Y, RTU, Cell Marque, США), Oct4 (MRQ-10, 1:100, Cell Marque, США) и поликлональные антитела к Desmin(1:50, Springbioscience, США), CD117 (1:50, Dako, Дания), СКW (1:100, Dako, Дания) по общепринятой методике.

В качестве вторичных антител использовали систему Dako REAL EnVision (Dako, Дания). Реакцию связывания первичных антител со вторичными антителами проводили в течение 30 минут при комнатной температуре. Для визуализации мест связывания антител с антигенами использовали реакцию окисления субстрата 3,3-диаминобензидина пероксидазой хрена в присутствии перекиси водорода с образованием водонерастворимого конечного продукта коричневого цвета. Для правильной постановки ИГХ реакций ставили положительные и отрицательные контроли. В качестве отрицательных контролей брали образцы исследуемых

срезов, которые подвергались стандартной процедуре иммуногистохимической реакции, но без добавления первичных антител. Положительные контроли для каждого антитела выбирали в соответствии со спецификациями от фирмы производителя (препарат миндаины для Ki-67, препарат лейомиомы для Desmin, препарат саркомы для Vimentin, препарат миндаины для CD34, препарат аппендикса для E-cadherin, препарат человеческих эмбриональных стволовых клеток для Oct4, препарат желудочно-кишечного тракта для CD117, препарат плоскоклеточной карциномы для CKW).

После проведения ИГХ реакций срезы контрастировали гематоксилином и заключали в синтетическую среду «Shandon mount TM» (США).

Эндоскопические исследования.

У всех больных основной группы (21 пациент) через 2 недели после клеточной трансплантации эндоскопия демукозированной прямой кишки обнаружила небольшие участки незрелой эпителиальной выстилки. Эти островки формирующейся слизистой были бледно-розового цвета, без контактной ранимости. Местами сохранялась контактная кровоточивость и наложения фибрина (рис. 28).

Через 4 недели после клеточной трансплантации эндоскопическая картина соответствовала нормальной слизистой прямой кишки у 17/21(81%) пациентов основной группы (рис. 28). Поверхность прямой кишки была блестящая, без контактной кровоточивости и наложений фибрина, прослеживался сосудистый рисунок, эластичность стенок прямой кишки сохранена. Можно констатировать, что в эти сроки после клеточной трансплантации произошла полная реконструкция слизистой оболочки.

У 4/21 (19%) пациентов основной группы через 1 месяц после операции участки формирующейся слизистой чередовались с протяженными участками

грануляционной ткани. Всем этим пациентам проводилось дополнительное введение клеточного материала. Формирование реконструированной слизистой оболочки отмечено в сроки от 8 до 12 недель после операции.

У всех больных контрольной группы в течение первых 4 недель после мукозэктомии поверхность прямой кишки была представлена мышечными волокнами с выраженной гиперемией, контактной кровоточивостью и значительными участками наложений фибрина. Признаков эпителизации нет (рис. 28).

Дальнейший эндоскопический мониторинг показал, что только через 6 недель после операции отмечено появление грануляционной ткани, а первые признаки эпителизации в демукозированной прямой кишке появлялись через 12 недель после мукозэктомии.

Только через 5 месяцев после операции при эндоскопическом обследовании поверхность прямой кишки была бледно-розового цвета, сосудистый рисунок не прослеживался, наложений фибрина не было, но, по-прежнему, сохранялась умеренная контактная ранимость и у всех 19 пациентов контрольной группы, по-прежнему, выявлялась грануляционная ткань. Окончательное формирование эпителиальной выстилки прямой кишки констатировано в сроки 9-12 месяцев после мукозэктомии.

Таким образом, эндоскопическое исследование позволило выявить значительные различия в динамике репарации слизистой оболочки прямой кишки в основной группе пациентов с применением клеточной трансплантации по сравнению с контрольной группой пациентов без применения клеточных биотехнологий.

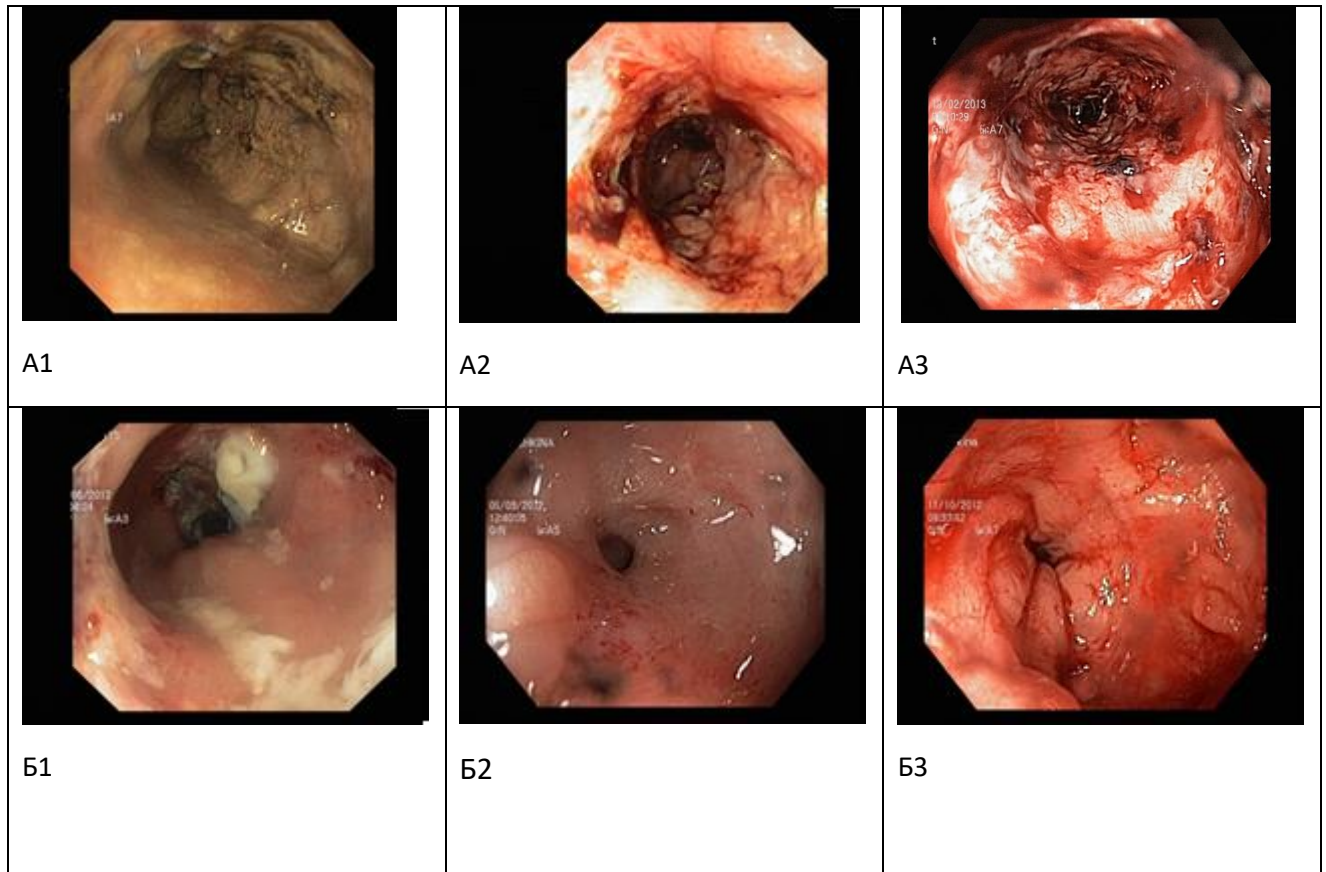


Рисунок 28. Эндоскопия. Эндофотографии прямой кишки в разные сроки после операции.

Условные обозначения:

А - контрольная группа (мукозэктомия без клеточной трансплантации)

A1 : 2 недели после мукозэктомии прямой кишки

A2: 3 месяца после мукозэктомии прямой кишки

A3 :5 месяцев после мукозэктомии прямой кишки

Б – основная группа (мукозэктомия с клеточной трансплантацией)

Б1: 2 недели после мукозэктомии и введения клеточного трансплантата

Б2: 3 месяца после мукозэктомии и введения клеточного трансплантата

Б3: 5 месяцев после мукозэктомии и введения клеточного трансплантата

Морфологические исследования.

Удаленная слизистая оболочка прямой кишки в обеих группах больных была представлена участками, содержащими множественные аденоматозные полипы на разных стадиях своего формирования, разделенными относительно сохранной слизистой (Рис. 29).

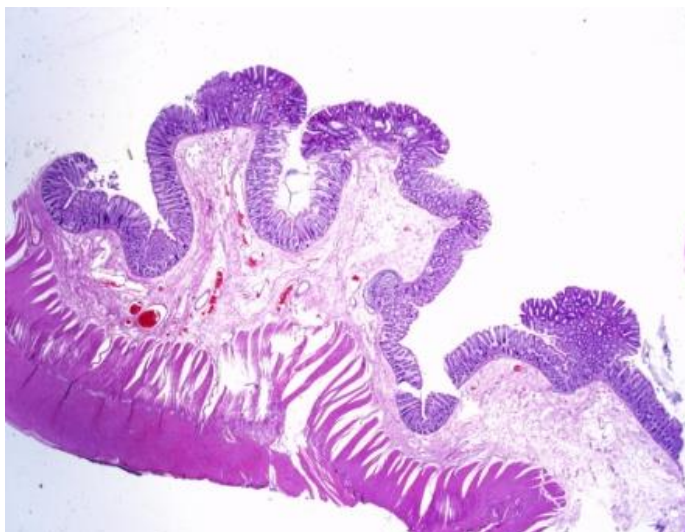


Рисунок 29. Патоморфологическое исследование биоптата слизистой оболочки прямой кишки, гематоксилин и эозин, х 200. Пациентка Л., 26 лет, и/б 2410-12 г. Слизистая с аденоматозными полипами операции.

Через 2-4 недели после хирургического лечения при морфологическом исследовании биоптатов в обеих группах преобладала грануляционная ткань с остатками некротических масс.

В течение 3 месяцев после операции статистически достоверно выраженность некроза в основной группе была значительно меньше по сравнению с контрольной группой. Так, через 1 месяц после операции в группе пациентов с клеточной реконструкцией слизистой оболочки выраженность некроза составила 1,6 баллов, в группе больных без применения клеточной реконструкции – 4 балла ($p = 0,0001$). Через 3 месяца после операции в основной группе выраженность некроза – 0, в контрольной группе – 1,5 балла ($p = 0,0001$) (Табл. 6)

Установлено, что в основной группе в отличие от контрольной группы при морфологическом исследовании уже на двухнедельном сроке после операции грануляции были более зрелыми (Рис. 30). Через 1 месяц после операции в группе больных с клеточной реконструкцией выраженность грануляционной ткани была достоверно выше по сравнению с контрольной группой (Табл. 7).

Таблица 6.

Сравнительная оценка выраженности некроза в демукозированной прямой кишке (среднее, М)

Сроки после операции	Основная группа (баллы) n=21	Контрольная группа (баллы) n=19	p*
1 месяц	1,6	4	0,0001
3 месяца	0	1,5	0,0001
5 месяцев	0	0	-

* Mann-Whitney U-test

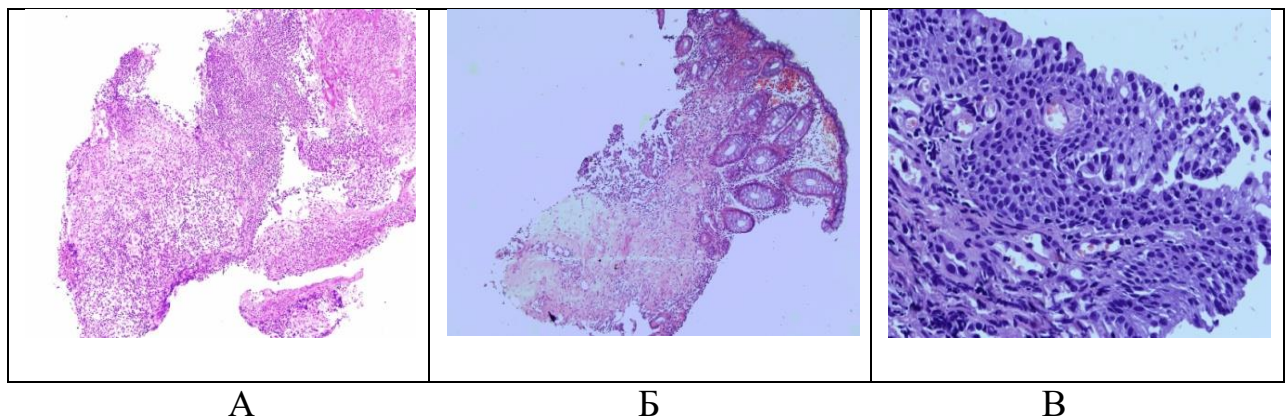


Рисунок 30. Патоморфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки прямой кишки, гематоксилин и эозин, х 200.

А: грануляции на месте слизистой прямой кишки через 2 недели после мукозэктомии (контрольная группа без клеточной трансплантации). **Б:** Пациент М., 26 лет, и/б 3490-06 г. Морфологическая характеристика репарирующей слизистой прямой кишки (2 недели после мукозэктомии). Репарация слизистой прямой кишки через 2 недели после мукозэктомии (основная группа с мукозэктомией и клеточной трансплантацией). **В:** репарация слизистой прямой кишки, выстланной многослойным плоским эпителием через 2 недели после мукозэктомии (основная группа с мукозэктомией и клеточной трансплантацией).

Через 3 месяца после операции выраженность грануляций в основной группе заметно снижается за счет замещения ее зрелой соединительной тканью с формированием коллагеновых волокон и составляет 2,5 балла. В то время, как в контрольной группе выраженность грануляционной ткани, напротив, значительно возрастает – 4 балла ($p = 0,0001$). Через 5 месяцев после операции эти различия нивелируются.

Таблица 7.

Сравнительная оценка выраженности грануляционной ткани в демукозированной прямой кишке (среднее, M).

Сроки после операции	Основная группа (баллы) n=21	Контрольная группа (баллы) n=19	p*
1 месяц	3,6	2,7	0,004
3 месяца	2,5	4	0,0001
5 месяцев	0,4	0,4	0,0001

* Mann-Whitney U-test

Особенно важно, что через 2 недели после операции в основной группе пациентов на поверхности биоптатов уже появлялись островки репарирующего эпителия (рис. 30). Через 1 месяц после клеточной трансплантации выраженность эпителиальной ткани в основной группе была 2,4 балла, в контрольной группе признаки эпителизации отсутствуют ($p = 0,0001$).

Через 3 месяца после операции морфологические различия в группах также сохранялись (Табл. 8)

Таблица 8.

Сравнительная оценка выраженности эпителизации в демукозированной прямой кишке (среднее, М).

Сроки после операции	Основная группа (баллы) n=21	Контрольная группа (баллы) n=19	p*
1 месяц	2,4	0	0,0001
3 месяца	5,1	2,1	0,0001
5 месяцев	6	5,1	0,001

* Mann-Whitney U-test

Выраженность эпителизации в группе пациентов с клеточной реконструкцией была 5,1 балла, в группе без клеточной реконструкции – 2,1 балла ($p = 0,0001$). В основной группе эпителизация слизистой в виде восстановления покровного эпителия и эпителия крипт занимала большую часть площади поверхности биоптата. В контрольной группе только на этом послеоперационном сроке начала прослеживаться реэпителизация в виде отдельных очагов на поверхности и в криптах слизистой. Только через 5 месяцев после операции выраженность эпителизации стенки прямой кишки среди пациентов контрольной группы оказалась сравнима с основной группой (Табл. 8).

Интересным представляется анализ выраженности фиброза в демукозированной прямой кишки в различные сроки после операции (Рис. 31, Табл. 9)

В течение первых 3 месяцев после операции фиброзная ткань в демукозированной прямой кишке была представлена одинаково в обеих группах. Однако, через 5 месяцев выраженность фиброзной ткани у пациентов контрольной группы значительно возрастает и составляет 4,8

баллов, в основной группе 2,0 балла ($p = 0,0001$). Это может свидетельствовать о потере эластичности стенки прямой кишки.

Таблица 9.

Сравнительная оценка выраженности фиброза в демукозированной прямой кишке (среднее, M)

Сроки после операции	Основная группа (баллы) n=21	Контрольная группа (баллы) n=19	p*
1 месяц	0	0	-
3 месяца	2,0	2,0	-
5 месяцев	2,0	4,8	0,0001

* Mann-Whitney U-test

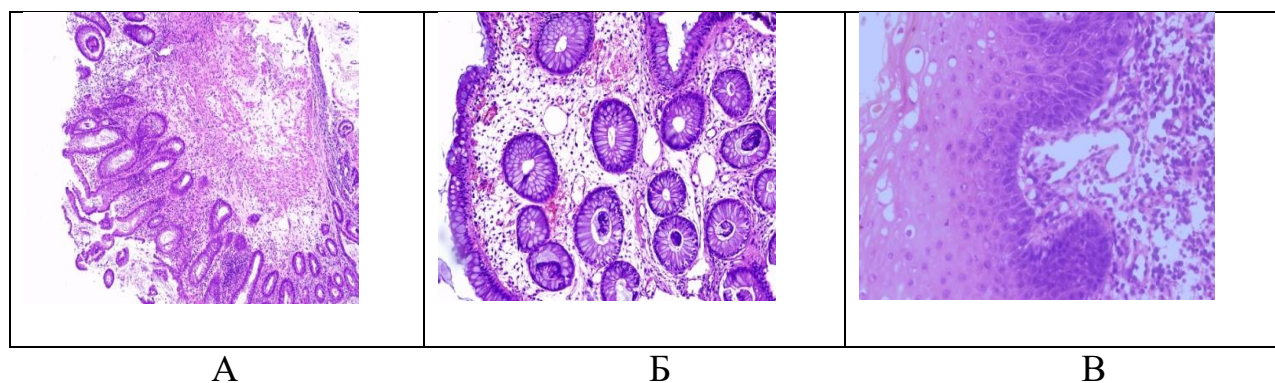


Рисунок 31. Морфологическая характеристика репарирующей слизистой прямой кишки (5 месяцев после мукозэктомии)

А: репарация слизистой прямой кишки через 5 месяцев после мукозэктомии (контрольная группа без клеточной трансплантации). **Б:** репарация слизистой прямой кишки по толстокишечному типу через 5 месяцев после мукозэктомии (основная группа с мукозэктомией и клеточной трансплантацией). **В:** репарация слизистой прямой кишки, выстланной многослойным плоским эпителием через 5 месяцев после мукозэктомии (основная группа с мукозэктомией и клеточной трансплантацией).

Таким образом, проведенное морфологическое исследование выявило различия в динамике восстановления слизистой оболочки прямой кишки в основной и контрольной группах. Репарация слизистой оболочки прямой

кишки после мукозэктомии происходит на более ранних сроках при применении клеточной трансплантации по сравнению с контрольной группой. Морфологические исследования подтвердили высокие темпы репарации слизистой оболочки прямой кишки (4-6 недель) в основной группе и совпали с данными эндоскопического наблюдения.

Иммуногистохимические исследования.

У всех пациентов исследуемых групп выполнено иммуногистохимическое исследование удаленной слизистой оболочки прямой кишки, полученной во время хирургической операции при мукозэктомии, до введения аллогенных клеточных трансплантатов. Также выполнялись иммуногистохимические исследования формирующейся слизистой оболочки в различные сроки после мукозэктомии в обеих исследуемых группах.

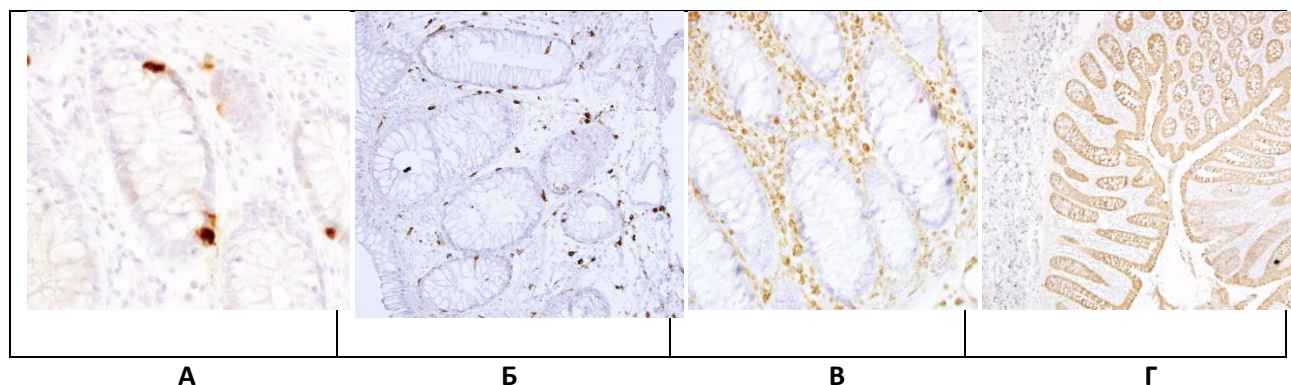


Рисунок 32. ИГХ характеристика удаленной слизистой оболочки прямой кишки.

Условные обозначения: А: экспрессия Oct4. Б: экспрессия CD117. В: экспрессия Vimentin. Г: экспрессия СКW.

Анализ удаленной слизистой оболочки прямой кишки, выявил наличие в базальных отделах крипт, пролиферирующих Ki67 положительных клеток, и единичных клеток, которые экспрессировали Oct4 и Vim и располагались среди эпителия крипт. В собственной пластинке слизистой оболочки обнаружено наличие CD117 положительных клеток (Рис. 32).

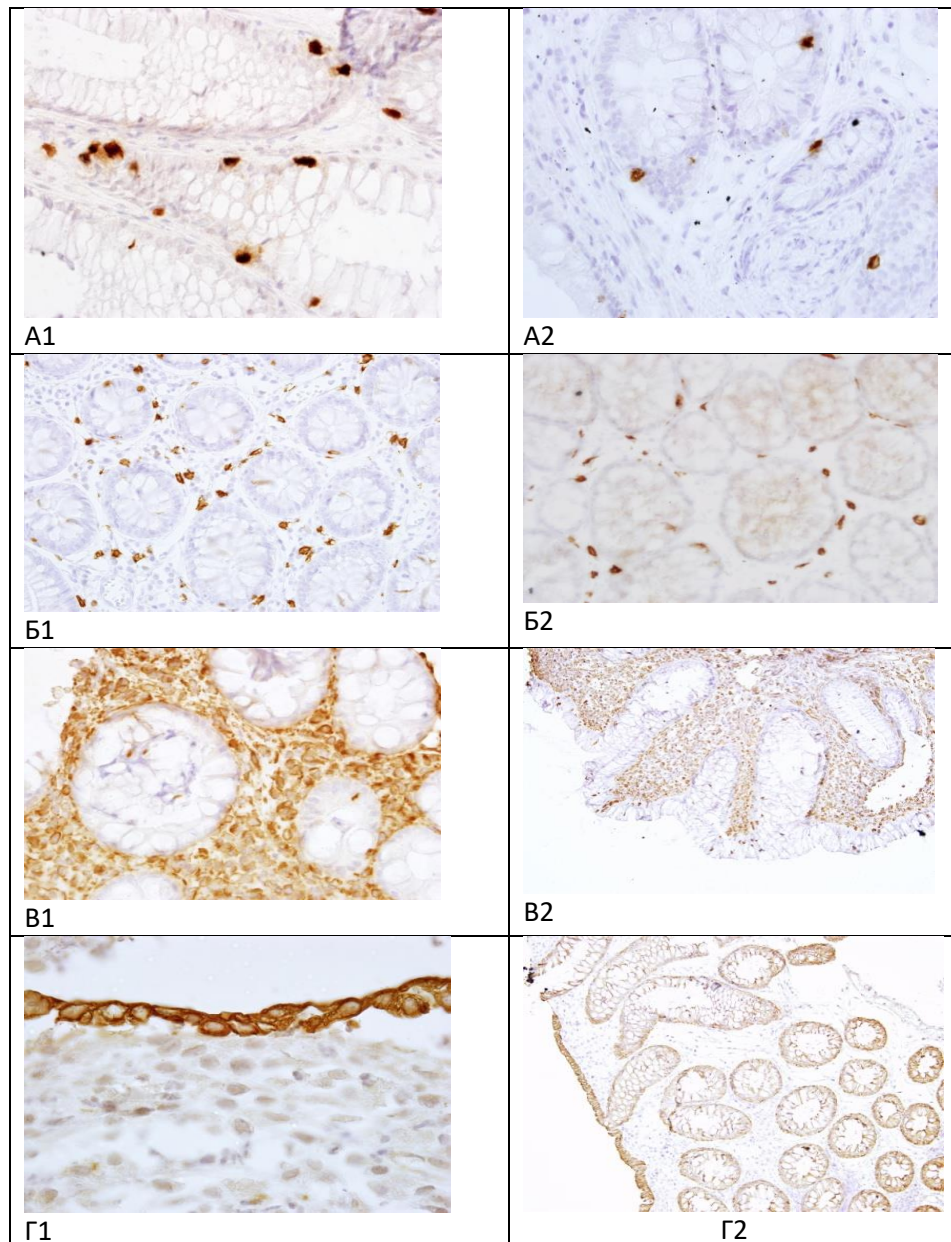


Рисунок 33. Иммуногистохимическая характеристика формирующейся слизистой оболочки прямой кишки в различные сроки после мукозэктомии.

Условные обозначения:

А: экспрессия Oct4. Б: экспрессия CD117. В: экспрессия Vimentin. Г: экспрессия SKW.

1 – через 1 месяц после клеточной трансплантации, 2 – более 3 месяцев после клеточной трансплантации.

Исследование формирующейся слизистой прямой кишки в обеих анализируемых группах позволило выявить клетки, обладающие иммуногистохимическими признаками стволовых клеток и, которые потенциально способны участвовать в репаративных процессах (Рис. 33).

Таблица 10.

Иммуногистохимическая характеристика репарации слизистой прямой кишки в основной и контрольной группах (1 месяц после мукозэктомии).

Маркер	Экспрессия маркера (%)	Основная группа n=21	Контрольная группа n=19	P*
Oct4	эпителий	6,4	0	0,0001
	строма	4,8	0	0,002
Ki-67	эпителий	90,3	0	0,0001
	строма	21,7	93,1	0,001
CD34	эндотелий	96,7	73,4	0,0001
	строма	75	0	-
CD117	эпителий	2,9	0	0,002
	строма	11,3	0	0,0001
E-cad	эпителий	100	0	-
	строма	10	0	0,083
pCK	эпителий	100	0	-
	строма	10	0	0,083
Vim	эпителий	100	0	-
	строма	100	100	-
Des	эпителий	8,7	0	0,0001
	строма	75	15	0,0001

* Mann-Whitney U-test

Однако, на разных послеоперационных сроках формирования слизистой оболочки при иммуногистохимическом исследовании биоптатов выявлены различия в темпах репаративных процессов в основной и контрольной группах.

На ранних сроках (1 месяц после клеточной трансплантации) индекс пролиферации по Ki67 в основной группе был 90,33%, в контрольной группе – 0% ($p = 0,0001$). Экспрессия Oct4, Vim, CD34 и CD117 статистически достоверно была выше в группе с применением клеточных технологий, чем в контрольной группе, а также в исходной слизистой оболочке прямой кишки (Табл. 10).

Это свидетельствует о том, что количество клеток с признаками стволовых клеток в формирующейся слизистой оболочке было значительно выше в группе с применением клеточной реконструкции слизистой прямой кишки по сравнению с контрольной группой и исходной слизистой оболочкой прямой кишки.

Через 3 месяца после мукоэктомии индекс пролиферации по Ki67 в группе больных с применением клеточной реконструкции слизистой в эпителии составил 62,33%, а в контрольной группе 73,95%. В строме также показатели индекса пролиферации были несколько выше в контрольной группе. Эти различия недостоверны (Табл. 11).

Эти данные говорят о том, что репаративные процессы в демукозированной прямой кишке среди пациентов основной группы опережают процессы формирования слизистой у больных контрольной группы. Это также подтверждается экспрессией Oct4, Vim, CD34 и CD117, свидетельствуя об аналогичной тенденции к количеству клеток с признаками стволовых клеток в демукозированной прямой кишке.

Таблица 11.

Иммуногистохимическая характеристика репарации слизистой прямой кишки в основной и контрольной группах (3 месяца после мукозэктомии).

Маркер	Экспрессия маркера (%)	Основная группа n=21	Контрольная группа n=19	P*
Ost4	эпителий	0,8	0	0,0001
	строма	1,4	0	0,162
Ki-67	эпителий	62,3	74	0,268
	строма	20,4	38,2	0,06
CD34	эндотелий	78,6	65,0	0,0001
	строма	0	0	-
CD117	эпителий	0,3	0	0,021
	строма	6,7	3,0	0,002
E-cad	эпителий	100	100	-
	строма	0	0	-
pCK	эпителий	100	100	-
	строма	0	0	-
Vim	эпителий	2,5	0	0,063
	строма	100	100	-
Des	эпителий	1,6	0	0,083
	строма	16,2	12,0	0,162

* Mann-Whitney U-test

Через 5 месяцев после операции иммуногистохимическое исследование выявило аналогичное выравнивание экспрессии Ost4, CD34, CD117 в обеих исследуемых группах (Табл. 12).

Таблица 12.

Иммуногистохимическая характеристика репарации слизистой прямой кишки в основной и контрольной группах (5 месяцев после мукозэктомии).

Маркер	Экспрессия маркера (%)	Основная группа n=21	Контрольная группа n=19	P*
Ost4	эпителий	0,47	0	0,0001
	строма	0,4	0	0,162
Ki-67	эпителий	39,0	76,1	0,0001
	строма	13,3	41,6	0,002
CD34	эндотелий	88,0	61,1	0,006
	строма	0	0	-
CD117	эпителий	0,1	0	0,083
	строма	3,9	3,0	0,024
E-cad	эпителий	100	100	-
	строма	0	0	-
pCK	эпителий	100	100	-
	строма	0	0	-
Vim	эпителий	2,5	0	0,063
	строма	100	100	-
Des	эпителий	1,6	0	0,083
	строма	16,2	12	0,162

* Mann-Whitney U-test

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение клеточной трансплантации суммарной культуры фетальных аллогенных

соматических клеток кишечного эпителия и мезенхимы печеночного и костномозгового происхождения, обогащенной стволовыми и прогениторными предшественниками приводит к реконструкции слизистой оболочки прямой кишки в достаточно короткие сроки. Проведенные эндоскопические и рентгенологические обследования показали, что у подавляющего числа пациентов (77,2%) через 4 недели после операции сформировалась практически неизменная слизистая оболочка прямой кишки. При этом была сохранена эластичность стенок прямой кишки и ее сократительная способность.

Сравнительный анализ показал, что репарация слизистой оболочки прямой кишки после мукозэктомии происходит достоверно в более ранние сроки при введении клеточного материала по сравнению с контрольной группой без применения клеточных биотехнологий.

При применении клеточного аллотрансплантата после мукозэктомии механизмы репарации слизистой оболочки прямой кишки включают в себя появление клеток, которые несут экспрессию маркеров мезенхимальной и эпителиальной дифференцировки (Vim, CD34, CKW, Ecad), и обычно локализующихся в стенках сосудов грануляционной ткани, а также в участках репарирующего эпителия. Помимо этого, в основной группе уже через 2 недели при реакции на цитокератины (CKW) и Ecad выявляются участки репарирующего эпителия, в то время как визуализация эпителия в контрольной группе начиналась только через три месяца после операции. Анализ иммунофенотипов репарирующих клеток позволяет высказать предположение об участии механизмов мезенхимально-эпителиальной трансформации в этом процессе.

В настоящее время трудно однозначно высказаться о тех механизмах при применении клеточной трансплантации, которые приводят к реконструкции слизистой оболочки прямой кишки после мукозэктомии в короткие сроки после операции.

Это может быть обусловлено участием трансплантируемых клеток (микрочимеризм), когда совместно с клетками организма-реципиента трансплантируемые клетки участвуют в построении химерных тканей. Но, в то же время, происхождение триггерных клеток может быть аутогенным. Эти клетки могут происходить из тканей или костного мозга самого пациента, о чем говорит наличие клеток с признаками стволовых клеток в удаленной слизистой оболочке, а также в эпителии крипт и в соединительнотканной основе собственной пластинки. Об этом также свидетельствует появление значительного числа клеток с признаками стволовых клеток в области новообразованных сосудов, которые несут признаки эпителиальной и мезенхимальной дифференцировки одновременно.

Проводимое динамическое эндоскопическое наблюдение за оперированными больными свидетельствует о том, что реконструкция слизистой при помощи клеточных биотехнологий существенно снижает риск возникновения аденоматозных полипов в прямой кишке в ближайшие годы после операции. О длительности этого периода в настоящее время судить сложно, так как требуется дальнейшее наблюдение. Следует отметить, что всем больным, страдающим САТК необходимо пожизненное ежегодное наблюдение. Нужно детально информировать всех больных о характере заболевания, необходимости ежегодного обследования. Целесообразно наблюдение подобных пациентов в крупных специализированных колопроктологических центрах, где есть возможность выполнения эндоскопии экспертного уровня, которая содержит в себе современные визуализирующие технологии. А именно, метод магнификационной колоноскопии, позволяющийкратно увеличить изображение слизистой оболочки без искажения и артефактов. Методика узкоспектральной эндоскопии в сочетании с оптическим увеличением позволяет оценить микроваскулярный рисунок поверхности неоплазий. При хромокопии выполняется окрашивание тканей различными красителями (индигокармин,

метиленовый синий, гениамин фиолетовый), позволяющее улучшить диагностику за счет усиления контрастирования изображения патологических тканей.

Глава 5. БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.

5.1. Ближайшие послеоперационные осложнения.

В исследуемой группе больных САТК, перенесших хирургическое лечение с реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки, интраоперационных осложнений не было.

Таблица 13.

Характеристика ранних послеоперационных осложнений.

Осложнение по степени сложности Clavien – Dindo	Осложнение	Число пациентов
Степень I	Лихорадка	8 (14%)
	Раневая инфекция	3 (5,3%)
Степень II	Кровотечение из демукозированной прямой кишки	1 (1,8%)
	Несостоятельность тонкокишечного резервуара	2 (3,5%)
	Парез кишечника	2 (3,5%)
Степень III-а	Кровотечение из демукозированной прямой кишки (клипирование сосуда)	1 (1,8%)
Степень III-б	Перфорация тонкой кишки	1 (1,8%)

Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде, в течение 30 дней после операции, отмечены у 16/57 (28 %) пациентов (Табл. 13). Летальных исходов не было. Необходимо отметить, что только у 2/57 (3,5%) пациентов развились осложнения, соответствующие III степени тяжести по Clavien-Dindo. У остальных пациентов констатированы осложнения I и II степени сложности, которые не потребовали серьезных лечебных мероприятий.

У 8/57 (14%) больных отмечена лихорадка в течение первых 4-8 дней после операции при отсутствии каких-либо воспалительных осложнений, что, по нашему мнению, могло быть обусловлено как общей реакцией организма на перенесенное хирургическое вмешательство, так и воспалением в демукозированной прямой кишке. У остальных 49/57 (86%) пациентов в течение первых дней после операции температура тела не поднималась выше субфебрильных цифр. Не выявлено клинически значимых отклонений в лабораторных показателях. У 2/57 (3,5%) больных в ближайшем послеоперационном периоде имели место явления выраженного пареза ЖКТ.

У 2/57 (3,5%) больных на 7 и 16 день после операции возникло кровотечение, источником которого была демукозированная прямая кишка. В послеоперационном периоде всем пациентам проводились ежедневные промывания сохраненной части прямой кишки и тонкокишечного резервуара растворами антисептиков через мягкий резиновый зонд. По-видимому, у одной пациентки неосторожные манипуляции с зондом при введении его в прямую кишку привели к возникновению кровотечения. Данное осложнение потребовало проведения только консервативных мероприятий (гемостатическая терапия, гемотрансфузия), которые привели к остановке кровотечения. У другого пациента кровотечение из демукозированной прямой кишки произошло при биопсии стенки кишки для проведения морфологических и иммуногистохимических исследований. Кровотечение было остановлено путем клипирования кровоточащего участка стенки прямой кишки. Уровень гемоглобина сохранялся на нормальных показателях.

У одной пациентки на 5 день после операции отмечена перфорация острой язвы тощей кишки. Это осложнение потребовало выполнения релапаротомии, ушивание перфоративного отверстия тонкой кишки, промывание и дренирование брюшной полости. Дальнейшее послеоперационное течение без осложнений и пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Недостаточность швов тонкокишечного резервуара выявлена у 2/57 (3,5%) пациенток. У обеих отмечена недостаточность швов культи тонкокишечного резервуара.

Следует отметить, что в обоих случаях данное осложнение не имело клинических проявлений в послеоперационном периоде, и было диагностировано только при последующем обследовании. У одной из этих пациенток несостоятельность культи резервуара была выявлена при плановом обследовании перед реконструктивно-пластической операцией – закрытием илеостомы, что послужило поводом для проведения местного противовоспалительного лечения и сдвигом сроков закрытия илеостомы. У другой пациентки даже комплексное обследование перед закрытием илеостомы не позволило выявить дефект в зоне тонкокишечного резервуара, что повлекло за собой в последующем развитие серьезных послеоперационных осложнений. Приводим клиническое наблюдение.

Больная М., 32 года, находилась на лечении в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России с 04.02.2014 по 25.02.2014, и/б 627-14. При поступлении отмечала жалобы на периодические боли в животе, частый жидкий стул с примесью крови.

История заболевания. Была обследована по месту жительства, в г. Рыбинск, как родственница больного с САТК. При колоноскопии выявлены множественные полипы толстой кишки, установлен диагноз САТК и пациентка направлена в поликлинику ГНЦК. При поступлении состояние удовлетворительное, по органам и системам без особенностей. При пальцевом исследовании прямой кишки признаков недостаточности анального сфинктера не выявлено, в нижеампулярном

отделе, начиная от уровня зубчатой линии пальпируются множественные полипы до 0,5 см в диаметре. Колоноскопия от 25.01.2014 г. Установлено, что в слепой кишке 4 полипа до 0,4 см, в восходящей кишке 2-3 полипа на гаустру, в поперечной ободочной кишке до 5 полипов на гаустру. В области правого изгиба полип диаметром 1,3 см. и полип диаметром 2,2 см В левых отделах около 10 полипов диаметром 2,2 см, 15 полипов диаметром до 1,5 см и полипы 0,4 см 3-4 на гаустру.

11.02.2014 больной выполнена операция в объеме колэктомии с резекцией и мукозэктомией прямой кишки, клеточной трансплантацией, формированием тонкокишечного J-образного резервуара и РРА, превентивной илеостомии по Торнболлу. Следует обратить внимание, что культя тонкокишечного резервуара формировалась только при помощи сшивающего аппарата ТЛН, полукисетные швы не накладывались. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое исследование № 4900-29: на всем протяжении толстой кишки полипы имеют строение тубулярных аденом. Один из полипов в области правого изгиба ободочной кишки с участками аденокарциномы. В удовлетворительном состоянии больная была выписана.

Повторно пациентка М., госпитализирована в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России в апреле 2014г, и/б 2594-14. При эндоскопическом исследовании и проктографии с двойным контрастированием дефектов в зоне анастомоза и резервуара, а также выхода контрастного вещества за пределы кишечной стенки не выявлено. 05.05.2014 выполнена операция в объеме внутрибрюшного закрытия илеостомы. На 2 день после операции отмечено выделение тонкокишечного содержимого по дренажной трубке из брюшной полости. 07.05.2014, в связи, с чем пациентка срочно оперирована. Произведена релапаротомия. Тщательная ревизия всех отделов тонкой кишки, зоны илеоилеоанастомоза дефектов стенки тонкой кишки и несостоятельности анастомоза не выявила. Выполненная воздушная проба –признаков нарушения герметичности РРА и тонкокишечного резервуара также не обнаружила. Операция

закончена назоинтестинальной интубацией и дренированием брюшной полости. Однако 08.05.2014 вновь отмечено поступление кишечного содержимого по дренажу. Выполнена релапаротомия. Петли тонкой кишки расширены и заполнены жидким содержимым. При проведении воздушной пробы выявлен дефект кишечной стенки в зоне культи тонкокишечного резервуара. Произведено ушивание дефекта кишечной стенки, дренирование брюшной полости, илеостомия по Торнболлу. Пациентка после операции переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. 11.05.2014 г. вновь отмечено поступление тонкокишечного содержимого по дренажам. Данная ситуация была расценена как несостоятельность швов на месте ранее обнаруженного дефекта кишечной стенки и поступление кишечного содержимого из тонкокишечного резервуара и отключенной подвздошной кишки. Больная в экстренном порядке оперирована. Произведена релапаротомия, ревизия и санация брюшной полости, промывание отключенных отделов тонкой кишки и тонкокишечного резервуара, дренирование брюшной полости. В дальнейшем на фоне проводимого лечения состояние больной стабилизировалось и в удовлетворительном состоянии она была выписана под медицинское наблюдение по месту жительства. В марте 2015 года больная вновь была госпитализирована в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с жалобами на наличие наружного свищевого отверстия на передней брюшной стенке. При обследовании диагностирован наружный трубчатый свищ тонкокишечного резервуара (Рис. 34), по поводу чего 01.04.15 года больная оперирована. Произведена операция – лапаротомия, ликвидация свища тонкокишечного резервуара. Внутреннее свищевое отверстие локализовалось в области культи резервуара. Культи тонкокишечного резервуара прошита аппаратом ТЛН и погружена в два полукисетных шва. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная была выписана. Однако в дальнейшем при амбулаторном наблюдении по месту жительства вновь отмечено формирование наружного свищевого отверстия на передней брюшной стенке с гнойным отделяемым. 30.05.16 года пациентка госпитализирована в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих», и/б 7699-16 Минздрава России. По

данным обследования (МРТ, фистулография) установлено, что имеется наружный трубчатый свищ, образующий два хода и сообщающийся с просветом отключенной подвздошной кишки. Внутреннее свищевое отверстие расположено на расстоянии 15 см от тонкокишечного резервуара. Второй ход свища расположен в непосредственной близости от левого яичника. Протяженность свищевого хода 9,1 см. 16.06.16г. пациентке выполнена операция лапаротомия, иссечение свища, ушивание дефекта подвздошной кишки.

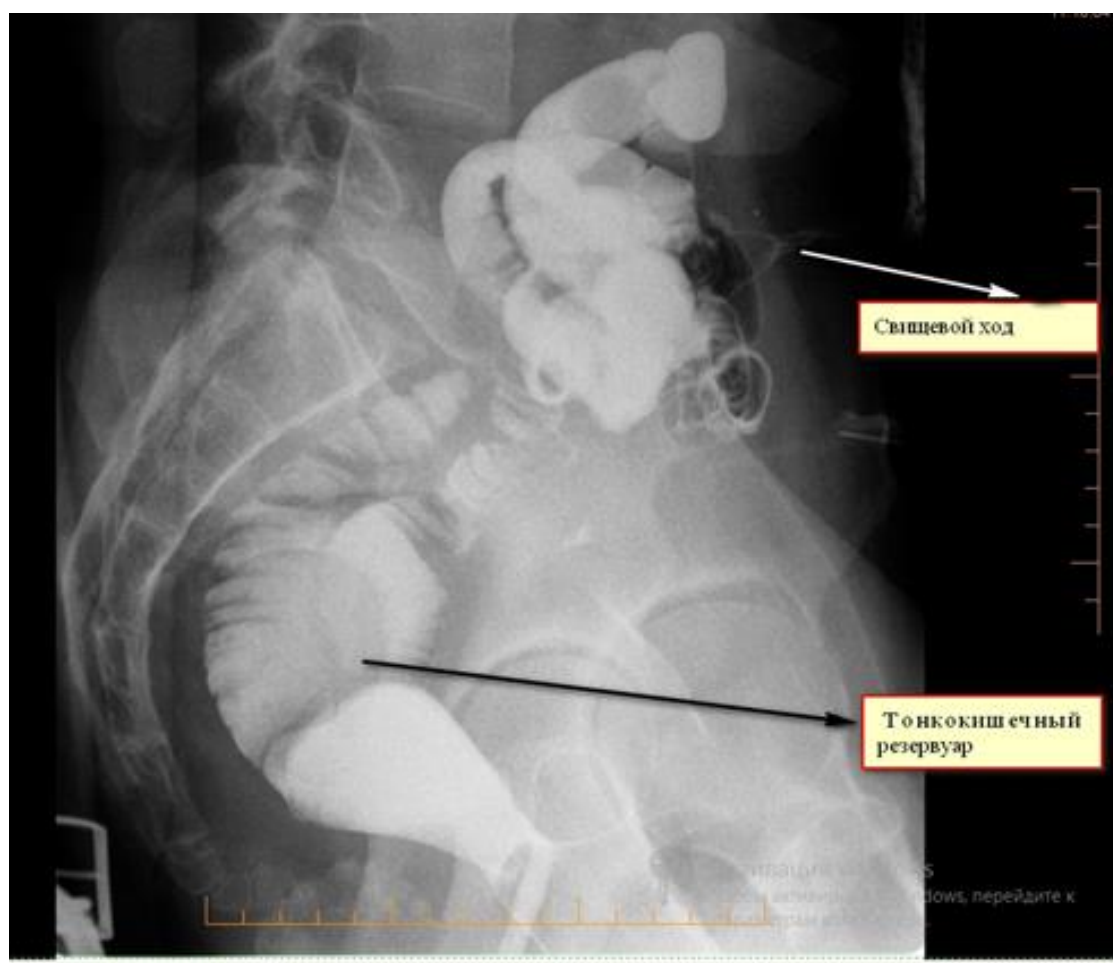


Рисунок 34. Резервуарограмма больной М., 34 года, и/б 3594-14 г. Наружный трубчатый свищ отключенной подвздошной кишки.

Послеоперационное течение гладкое и больная была выписана. 05.12.16 г., и/б 7885-16 выполнена операция – внутрибрюшное закрытие илеостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений. При наблюдении за пациенткой в течение 10 месяцев после закрытия илеостомы отмечен хороший

функциональный результат. Частота дневной дефекации - 5-7 раз. Крайне редко больная отмечает однократную ночную дефекацию. Пациентка удерживает все компоненты кишечного содержимого.

Данное клиническое наблюдение указало на необходимость изменения хирургической техники и диагностической стратегии перед закрытием илеостомы. При формировании тонкокишечного резервуара культю резервуара после прошивания аппаратом TLН стали погружать в два полукисетных шва. Кроме этого при формировании РРА периферические края степлерного шва культи прямой кишки при помощи отдельного узлового шва сшивали между собой, подтягивая их к копью аппарата и вовлекая в зону прошивания (Способ формирования резервуароректального анастомоза при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки. Патент на изобретение № 2692986 Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Минбаев Ш.Т., Мухин И.А.). В последующем несостоятельности швов резервуара не отмечено.

Диагностическая программа перед реконструктивно-восстановительной операцией дополнена КТ с контрастированием. А также все пациенты перед закрытием илеостомы на протяжении 2-3 недель через задний проход вводили по 200-250 мл тонкокишечного содержимого в тонкокишечный резервуар. При этом оценивалась общая реакция организма на попадание кишечного содержимого в резервуар.

Второй этап хирургического лечения (ликвидация илеостомы) выполнялся не ранее чем, через 2 месяца после первой операции при исключении всех осложнений в области резервуара и РРА, а также при отсутствии других противопоказаний. Сроки закрытия илеостомы составили 2 - 33 месяцев (медиана- 4,5 месяца). Осложнение после закрытия илеостомы развилось только у 1 пациентки, и было обусловлено дефектом культи тонкокишечного резервуара, который не был диагностирован до операции. Это клиническое наблюдение приведено выше.

5.2. Осложнения в отдаленные сроки после операции

Прослежены 53/57 (93%) пациента после закрытия илеостомы. Сроки наблюдения составили 19 - 120 месяцев (медиана – 26 мес.). Поздние осложнения возникли у 5 (9,4%) больных (Табл. 14).

Спаечная тонкокишечной непроходимости стала причиной срочной операции у 3/53 (5,7%) больных.

Свищ тонкокишечного резервуара с образованием гнойных полостей в тазу, дренирующихся во влагалище диагностирован у 1/53 (1,9%) пациентки. Частота данного позднего осложнения в нашей группе пациентов соответствует статистическим данным крупных зарубежных центров колоректальной хирургии [78,128]. Это осложнение потребовало формирования отключающей илеостомы.

Таблица 14. Характер поздних послеоперационных осложнений

Осложнение	Общее число
Спаечная тонкокишечная непроходимость	3 (5,7%)
Свищ тонкокишечного резервуара	
Стриктура анастомоза	1 (1,9%)
	1 (1,9%)
Всего	5 (9,4%)

Приводим это клиническое наблюдение, поскольку оно является важным с нескольких точек зрения.

Больная Д., 18 лет обратилась в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России 30.04.2014 г. При поступлении предъявляет жалобы на эпизодические боли в животе, жидкий стул с примесью слизи и крови. Указанные

жалобы появились 1 год назад. Было проведено обследование в ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» выявлен полипоз толстой кишки.

Семейный анамнез заболевания пациентки представляет значительный интерес. Ее мать, Ж., 38 лет, (история болезни 6878-15), поступила на лечение в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России 12.11.2015 г. При поступлении предъявляет жалобы на наличие одноствольной илеостомы на передней брюшной стенке и кровянистые выделения из прямой кишки. В 2010 году в ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко» был установлен диагноз САТК. От хирургического лечения больная отказалась. Ранее, в возрасте 31 года, в «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» РАМН (история болезни 3594-09) она была оперирована по поводу опухоли правой гемисферы мозжечка. В сентябре 2009 г. выполнено удаление опухоли. Послеоперационный период протекал без осложнений. Заключение гистологического исследования №6526-30/09: медуллобластома.

В октябре 2014 года в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» Минздрава Пензенской области у больной диагностирован рак тела матки, по поводу чего 26.12.2014 г. произведена операция - тотальная гистерэктомия. Гистологическое исследование № 162 (31.12.14): высокодифференцированная аденокарцинома, ограниченная пределами эндометрия, (T1aN0M0). Опухолевого роста в цервикальном канале не обнаружено. Послеоперационный период протекал без осложнений. От предложенного вновь хирургического лечения по поводу САТК пациентка отказалась. Но уже в феврале 2015 года у больной развились явления обтурационной толстокишечной непроходимости. 12.02.2015 г. она была оперирована по месту жительства в г. Пенза. Во время операции установлено, что кишечная непроходимость обусловлена раком сигмовидной кишки на фоне семейного аденоматоза толстой кишки. Произведена операция субтотальная резекция толстой кишки с формированием одноствольной илеостомы по Бруку и

сохранением прямой и дистальной трети сигмовидной кишки. Послеоперационное течение гладкое.

При контрольном эндоскопическом обследовании выявлено прогрессирующее увеличение роста полипов сохраненных отделов толстой кишки и пациентка госпитализирована в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, где 18.11.2015 г. ей выполнена операция в объеме удаления оставшейся части сигмовидной кишки и брюшно-анальной резекции прямой кишки. Результаты гистологического исследования №37877-916: в нижнеампулярном отделе прямой кишки обнаружена изъязвленная умереннодифференцированная аденокарцинома, прорастающая в мышечный слой кишечной стенки; на расстоянии 11 см от зубчатой линии обнаружена еще одна изъязвленная умереннодифференцированная аденокарцинома, инфильтрирующая поверхностные отделы мышечного слоя стенки кишки. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Таким образом, дочь этой пациентки, больная Д., 18 лет, (история болезни 2764-14), учитывая вышеописанный семейный анамнез и наличие характерных жалоб, прошла комплексное обследование в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. На основании обследования был установлен диагноз – САТК, классическая форма (мутация с.3183_3187delACAAA в гене APC). 23.05.14 г. произведена операция - колэктомия с резекцией прямой кишки, мукозэктомия дистального отдела прямой кишки, с формированием J-образного тонкокишечного резервуара, превентивная илеостомия по Торнболлу, клеточная трансплантация. Послеоперационный период протекал без осложнений. 20.11.14 г. пациентке выполнена операция - внутрибрюшное закрытие илеостомы. Послеоперационный период - без осложнений, отмечен хороший функциональный результат лечения.

В июне 2015 года больная обнаружила опухолевидное образование в области щитовидной железы. Длительное время к врачам не обращалась. 12.02.2016 г. в «Областной онкологический диспансер» Министерства

здравоохранения Пензенской области выявлен рак щитовидной железы и выполнена тиреоидэктомия с паратрахеальной лимфодиссекцией. Гистологическое исследование №1710/16 от 17.02.2016 г. – фолликулярный рак с инвазией в капсулу щитовидной железы, в паратрахеальной клетчатке роста опухоли не обнаружено. Послеоперационный период - без осложнений.

Но через несколько месяцев состояние больной ухудшилось и появились жалобы на выделение кишечного содержимого и газов из влагалища, гипертермия до 38⁰С. При магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием (Рис. 35, 36) диагностирован разветвленный свищ из зоны РРА. Установлено, что в зоне анастомоза имеется дефект кишечной стенки. Один из свищевых ходов протяженностью 31 мм сообщается с задней стенкой влагалища и коротким ходом вовлекает внутренний сфинктер. Другой свищевой ход, протяженностью 56 мм, распространяется каудально между задней стенкой влагалища и прямой кишкой, слепо заканчиваясь в ишеоанальной клетчатке. И наконец, еще один свищевой ход, протяженностью 24 мм, слепо оканчивается на уровне пуборектальной мышцы. Учитывая выявленные изменения, 16.05.16 г. пациентке выполнено оперативное вмешательство - двуствольная илеостомия по Торнболлу, вскрытие и дренирование гнойных полостей таза. Послеоперационный период - без осложнений.

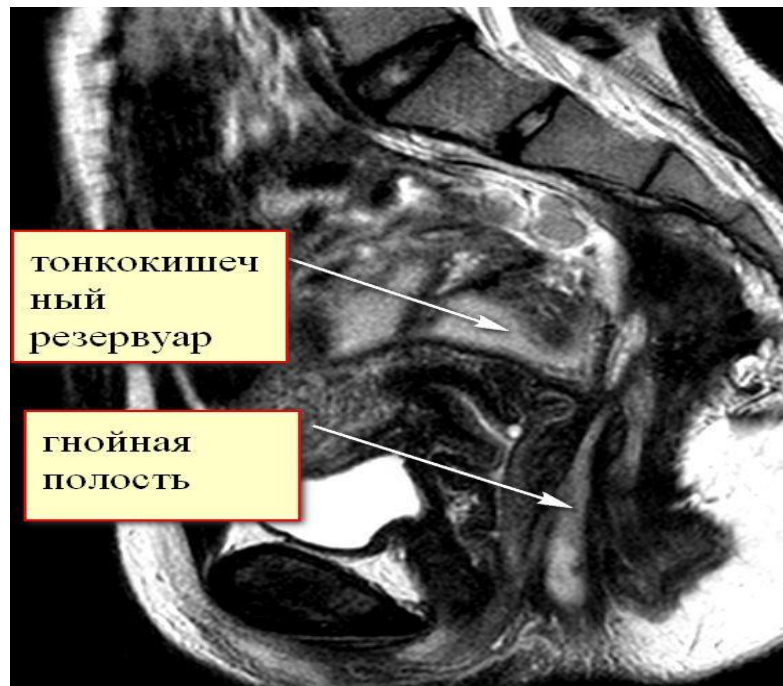


Рисунок 35. МР – томограмма больной Д., 18 лет, и/б 2764-14. Сагиттальная проекция. Стрелками указаны тонкокишечный резервуар и гнойная полость.

Приведенное клиническое наблюдение представляет интерес по двум обстоятельствам. Во-первых, оно иллюстрирует возможность возникновения свищей тонкокишечного резервуара даже в отдаленные сроки после закрытия илеостомы. И, во-вторых, этот клинический случай подтверждает тот факт, что САТК относится к числу тяжелых наследственных заболеваний, которое обуславливает развитие не только рака толстой кишки, но и возникновение злокачественных опухолей в других органах. Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что все больные САТК и их родственники, имеющие наследственную мутацию в гене *APC*, нуждаются в пожизненном медицинском мониторинге, который целесообразно проводить в специализированных медицинских центрах. Целью обследования должно быть не только оценка состояния анального канала, тонкокишечного резервуара и сохранных отделов толстой кишки, но и наблюдение за другими органами для выявления различных новообразований на ранних стадиях их развития.

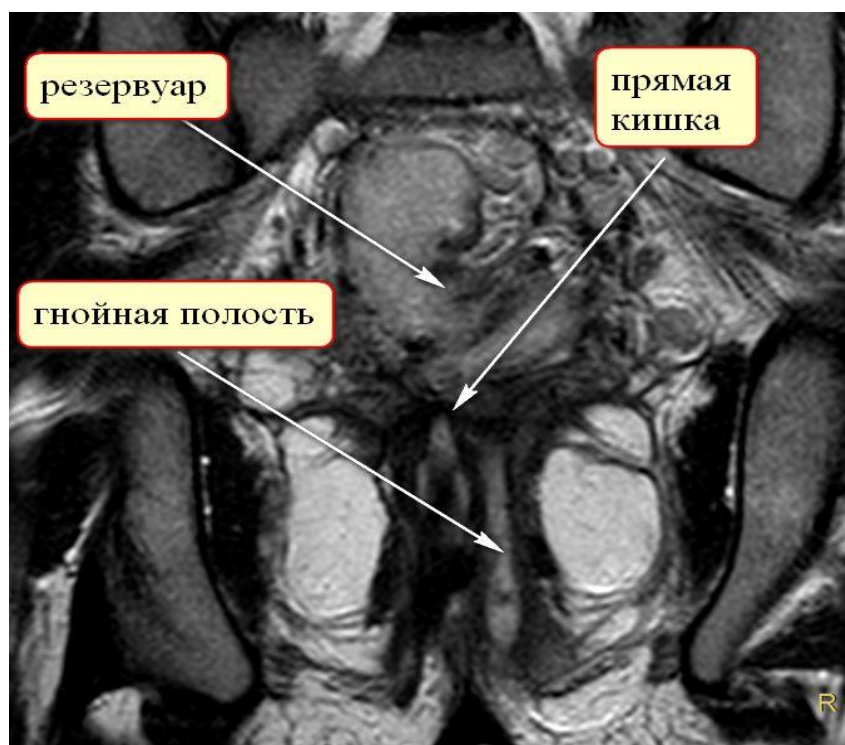


Рисунок 36. МР – томограмма больной Д., 18 лет, и/б 2764-14. Фронтальная проекция. Стрелками указаны тонкокишечный резервуар, прямая кишка и гнойная полость.

И еще у 1 пациента поводом для илеостомии стала хроническая рецидивирующая стриктура РРА. Приводим описание клинического случая.

Больной Т., 39 лет, и/б 2933-11 г., находился на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России с 06.06.2011 г. по 07. 07. 2011г. Жалобы при госпитализации на частый стул, до 6 раз в сутки, с примесью крови. Указанные жалобы отмечает в течение 4 лет. Семейный анамнез прослеживается по линии отца, который умер в возрасте 40 лет от рака толстой кишки. При колоноскопии по месту жительства в г. Жуковский больному установлен диагноз семейный аденоматоз толстой кишки и он госпитализирован в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России. При колоноскопии выявлено тотальное поражение толстой кишки полипами до 4,0 см в диаметре и диагноз САТК подтвержден. 16.06.2011 г. больному произведена операция колэктомия с резекцией прямой кишки, мукозэктомия сохраненной дистальной части прямой кишки, клеточная трансплантация и формирование

тонкокишечного J-образного резервуара с РРА, илеостомия по Торнболлу. Гистологическое исследование № 10701-20: обнаружено большое число микроаденом, представленных единичными криптами, а также большое число мелких тубулярных аденом с умеренной дисплазией эпителия. В одном из ворсинчатых полипов обнаружен небольшой очаг умереннодифференцированной аденокарциномы, расположенный в верхних отделах ножки.

Послеоперационный период протекал без осложнений. 29.06.2011 г. осуществлен второй этап клеточной трансплантации и 07.07.2011 г. больной выписан. Проведенное комплексное обследование не выявило признаков недостаточности РРА и тонкокишечного резервуара и 17.11.11 г. Выполнена операция - закрытие илеостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений. При последующем наблюдении за пациентом отмечен хороший функциональный результат. Через 9 месяцев после закрытия илеостомы частота дефекации не превышала 5 раз в сутки. Ночная дефекация - 1 раз. Пациентом отмечалось недержание газов. В последующем, в течение длительного времени, пациент для проведения контрольных обследований не являлся. Обратился в клинику в апреле 2015 года ввиду ухудшения состояния. При поступлении предъявлял жалобы на частый, до 20 раз в сутки, стул небольшими порциями. Отмечал вздутие живота и эпизодическую тошноту. При поступлении состояние удовлетворительное. Живот умеренно вздут, мягкий, безболезненный. При пальцевом исследовании прямой кишки резервуароректальный анастомоз определялся на высоте 7 см в виде конусовидного сужения, пропускающего только кончик пальца. При прокторезервуарографии выявлено, что имеется стриктура анастомоза до 6 мм в диаметре протяженностью 8 мм. Отмечено ретроградное продвижение контрастного вещества по петлям тонкой кишки проксимальнее тонкокишечного резервуара. Выхода контрастного вещества за пределы кишечной стенки не выявлено (Рис.37, 38).

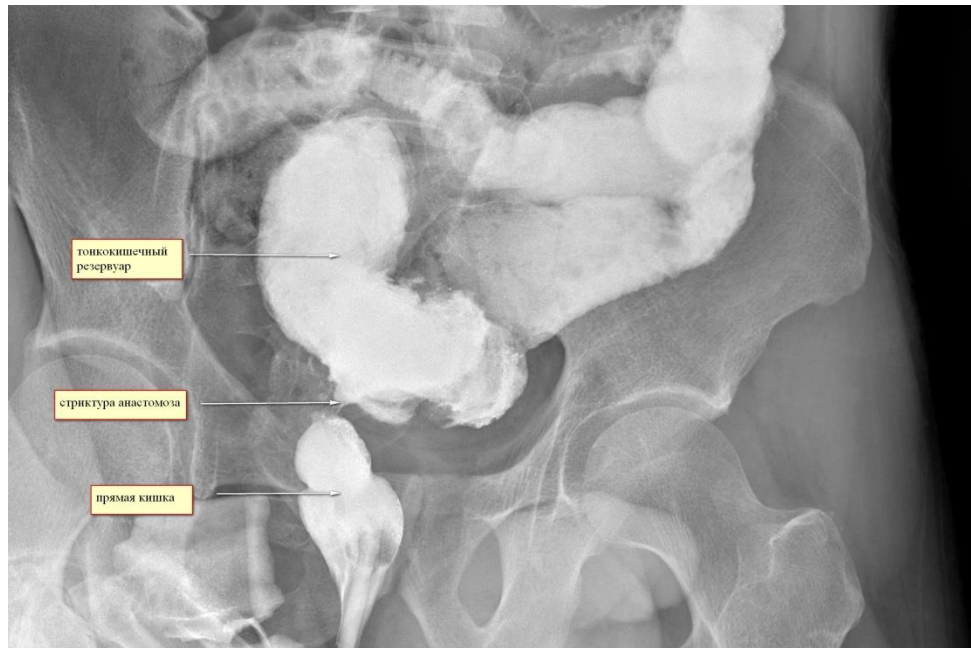


Рисунок 37. Рентгенологическое исследование (прокторезервуарография) пациента Г., 39 лет, и/б 2933-11 г. Фронтальная проекция.

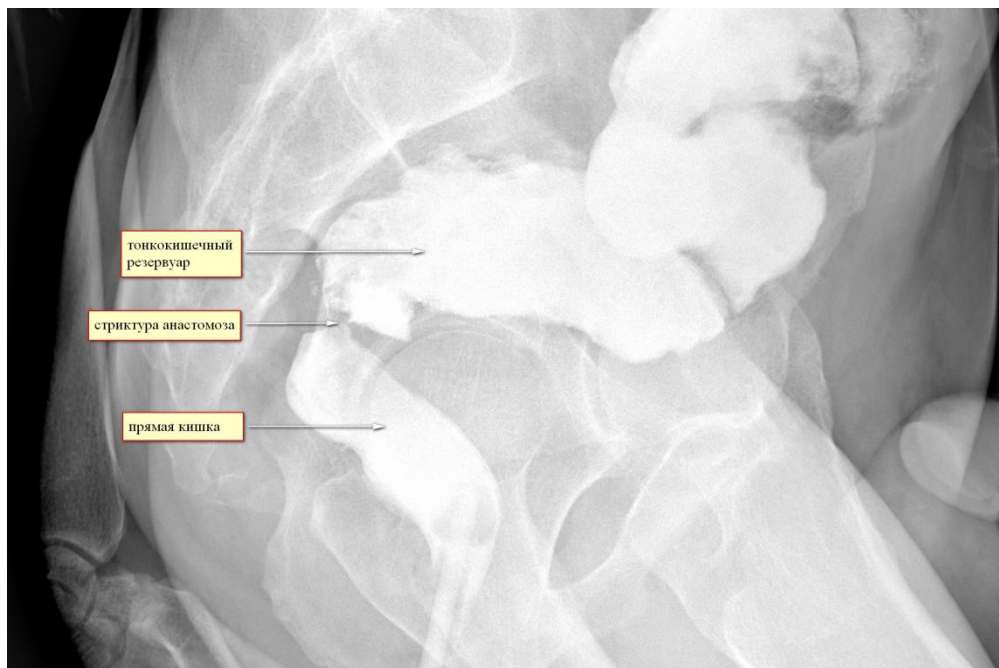


Рисунок 38. Рентгенологическое исследование (прокторезервуарография) пациента Г., 39 лет, и/б 2933-11 г. Боковая проекция.

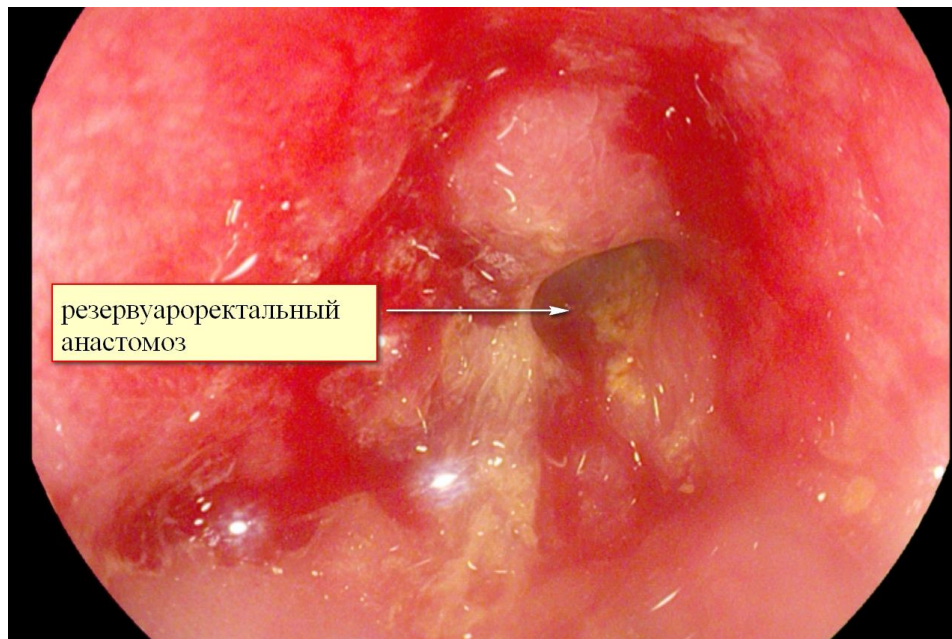


Рисунок 39. Эндоскопия. Больной Т., 39 лет, и/б 2933-11 г. Стриктура резервуароректального анастомоза. Стрелкой указан анастомоз.

Больному в три этапа с интервалом 5 дней выполнялась эндоскопическая баллонная дилатация, которая позволила увеличить диаметр анастомоза до 8-9мм (Рис. 39, 40).

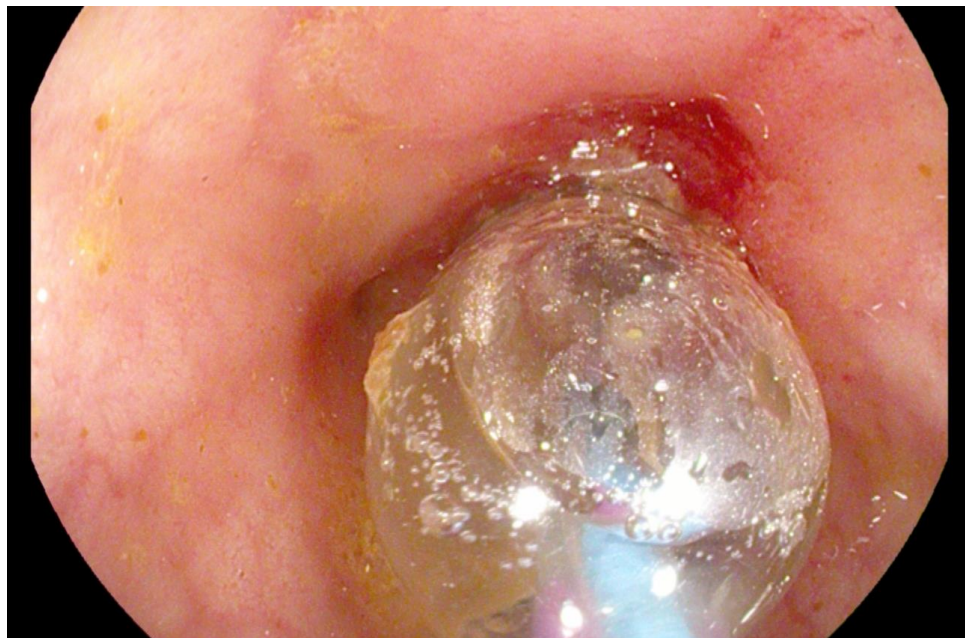


Рисунок 40. Эндоскопия. Больной Т., 39 лет, и/б 2933-11 г. Стриктура резервуароректального анастомоза. Баллонная дилатация анастомоза.

Однако через 3 месяца прежние жалобы возобновились. В декабре 2015 г. больной вновь обратился в клинику. При обследовании выявлен рецидив стриктуры РРА, по поводу чего повторно выполнена двухэтапная баллонная дилатация анастомоза через эндоскоп. В апреле 2016 г. при МРТ выявлено сужение анастомоза, который определялся на уровне 3 крестцового позвонка. В области анастомоза выявлен циркулярный фиброзный процесс. Больному повторно проводилась двухэтапная баллонная дилатация стриктуры анастомоза. Однако ввиду ее рецидива, неэффективности многочисленных попыток увеличить диаметр анастомоза при помощи баллонной дилатации 30.05.16 больной оперирован, произведено наложение двустольной илеостомы по Торнболлу. Послеоперационный период - без осложнений.

Таким образом, у 2 (3,5%) пациентов констатирована неэффективность тонкокишечного резервуара, которая была обусловлена возникновением свища тонкокишечного резервуара и рецидивирующей стриктурой РРА. Под неэффективностью резервуара подразумевается необходимость в постоянной илеостоме с удалением или без удаления резервуара, [78]. У этих двух больных удаление тонкокишечного резервуара не выполнялось, поскольку в последующем сохраняется перспектива ликвидации данных осложнений и сохранения резервуара.

По сообщению некоторых авторов частота острого резервуарного илеита при САТК достигает 19,3%, а хронического резервуарного илеита - 4,9% [5,8,10,17]. Данное осложнение в исследуемой группе не отмечено ни у одного пациента.

Таким образом, на основании приведенных данных, очевидно, что предложенный новый метод хирургического лечения САТК с использованием клеточных биотехнологий позволил добиться хороших непосредственных результатов.

Осложнения, соответствующие III степени сложности по Clavien-Dindo составили только 3,5%. Частота несостоятельности тонкокишечного резервуара констатирована лишь 3,5% больных. Данное обстоятельство является важным так как в литературе по-прежнему повсеместно подчеркивается, что, несмотря на накопленный опыт, хирургические операции с формированием тонкокишечных резервуаров относятся к технически сложным, требующим серьезного обучения хирургов. А частота ближайших послеоперационных осложнений превышает 30% даже в крупных известных центрах колоректальной хирургии. Гнойно-септические осложнения в зоне резервуара и PPA по общему мнению значительно ухудшают отдаленные функциональные результаты лечения, являясь причиной неэффективности тонкокишечного резервуара, которая в нашем исследовании достигает 3,5%. Важным техническим моментом предложенной методики, стало отсутствие технических трудностей при низведении тонкокишечного резервуара в малый таз и отсутствию натяжения кишечной стенки в зоне анастомоза, что удалось добиться за счет сохранения нижеампулярного отдела прямой кишки. С точки зрения многих хирургов этот момент хирургической техники является главным фактором, способствующим снижению частоты осложнений в зоне резервуара и PPA [78,113,193,261]. В исследуемой группе больных САТК не было ни одного случая несостоятельности PPA. Возникшая несостоятельность культи резервуара у 2 больных, произошла на начальном этапе внедрения этого метода хирургического лечения. Внесенные изменения в технику операции позволили избежать возникновение данного осложнения в дальнейшем.

В сроки от 10 месяцев до 34 месяцев после операции у 11/53 (20,8%) больных диагностированы десмоидные фибромы. У троих больных десмоидные фибромы локализовались в передней брюшной стенке, у 5 – в брыжейке тонкой кишки и у 2- сочетанная локализация (брыжейка тонкой кишки и передняя брюшная стенка). Хирургическое лечение выполнено 8 больным, лекарственное лечение – 2 и 1 больной с десмоидной опухолью небольших размеров специального лечения не проводилось и осуществляется динамическое

наблюдение. У 1 больной через 3 года после операции диагностирован рак двенадцатиперстной кишки. Выполнена операция панкреатодуоденальная резекция с последующей химиотерапией. В настоящее время больная обследована, признаков прогрессирования заболевания нет.

Глава 6. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКА УРОВНЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ.

6.1 Функциональные результаты

Изучение функциональных результатов хирургического лечения САТК с реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки проводилось после закрытия илеостомы и восстановления естественной анальной дефекации. При этом, оценивалась частота дефекаций, средний балл функции анального держания по шкале Векснера через 3 и 12 месяцев после закрытия илеостомы. Уровень качества жизни оценивали перед операцией, через 3 и 12 месяцев после закрытия илеостомы на основании анкетирования при помощи опросника SF-36. Через 12 месяцев после закрытия илеостомы выполнялась дефекофлоуметрия, которая позволяла изучить эвакуаторную функцию прямой кишки. Функциональное состояние ЗАПК в покое и при волевом сокращении определялось с помощью профилометрии. Данный срок для оценки функциональных результатов был выбран ввиду того, что, по мнению многих авторов, именно к концу первого года после ликвидации илеостомы и восстановления естественного кишечного пассажа происходит полная стабилизация функциональных результатов, а именно нормализация частоты дефекаций и функции ЗАПК. Этот период времени необходим для адаптации организма к новому состоянию желудочно-кишечного тракта. Некоторые авторы считают, что этот уровень функциональных результатов сохраняется на протяжении многих лет [67, 76, 90, 126, 162, 219], хотя другие отмечают, что в сроки от 1 года до 5 лет функционирование тонкокишечного резервуара продолжает улучшаться [197].

Оценка функциональных результатов и уровня качества жизни после закрытия превентивной илеостомы проведена у 53/57 (93%) прослеженных пациентов. Частота дефекации через 3 месяца после закрытия илеостомы у 24/53 (45,3%) больных колебалась от 2 до 6 раз, у 23/53 (43,4%) -до 8 раз, у

3/53 (5,7%) до 10 раз и у 3/53 (5,7%) пациентов стул бы 10 раз и более (Табл. 15).

Таблица 15.

Частота дефекации у оперированных пациентов через 3 месяца после закрытия превентивной илеостомы.

Частота дефекации	Число больных с различной частотой дефекации
2-6 раз	24 (45,3%)
<8 раз	23 (43,4%)
<10 раз	3 (5,7%)
≥10 раз	3 (5,7%)

Таблица 16.

Частота дефекации у оперированных пациентов через 12 месяца после закрытия превентивной илеостомы.

Частота дефекации	Число больных с различной частотой дефекации
2-6 раз	28 (52,8,3%)
<8 раз	19 (35,8%)
<10 раз	3 (5,7%)
≥10 раз	3 (5,7%)

Через 12 месяцев после восстановления естественной анальной дефекации функциональные результаты проведенного хирургического лечения имели стабильную тенденцию к улучшению. Частота стула была приемлемой у подавляющего числа пациентов. Так, стул от 2 до 6 раз в сутки отмечали 28/53 (52,8%) пациентов, до 8 раз в день - 19/53 (35,8%), до 10 раз - 3/53 (5,7%). Только 3/53 (5,7%) пациента отмечали, что частота дефекации у них была 10 раз и более (Табл. 16).

При анализе причин возникновения диарейного синдрома выяснилось, что у одной из пациенток это состояние было связано с синдромом короткой кишки, который возник после резекции тонкой кишки по поводу десмоидной опухоли ее брыжейки. У другой больной обнаружены дисбиотические нарушения микрофлоры кишечного биотопа, обусловленные существенным снижением облигатных микроорганизмов. Еще у одного пациента причиной частой дефекации стал хронический панкреатит.

Изучение функции анального держания согласно анкетированию по шкале Векснера показало, что ее суммарная балльная оценка была хорошей уже через 3 месяца после закрытия превентивной илеостомы и составила 1,79 балла. Через 12 месяцев после восстановления естественной анальной дефекации этот показатель составил 0,89 баллов, что свидетельствует об улучшении функции анального держания к этому послеоперационному сроку у оперированных пациентов (Таблица 17, 18).

Следует отметить, что у пациентов, перенесших хирургическое лечение с удалением толстой кишки и формированием тонкокишечного резервуара, не бывает дефекации твердым калом. Поэтому, при оценке функции анального держания согласно шкале Векснера, этот показатель не учитывался.

Таблица 17.

Средняя балльная оценка функции анального держания по шкале Векснера через 3 месяцев после закрытия превентивной илеостомы.

Параметр	Число баллов по шкале Векснера среднее (колебание параметра)
Неудержание жидкого кала	0,26 (0-3)
Неудержание газов	1,08 (0-3)
Использование прокладок	0,3 (0-4)
Изменение образа жизни	0,15 (0-3)
Итого	1,79

Таблица 18.

Средняя балльная оценка функции анального держания по шкале Векснера через 12 месяцев после закрытия превентивной илеостомы.

Параметр	Число баллов по шкале Векснера среднее (колебание параметра)
Неудержание жидкого кала	0,17 (0-2)
Неудержание газов	0,53 (0-3)
Использование прокладок	0,08 (0-3)
Изменение образа жизни	0,11 (0-3)
Итого	0,89

Средняя балльная оценка, характеризующая недержание жидкого кала, через 3 месяца после ликвидации превентивной илеостомы составила всего 0,26 балла, а к 12 месяцам после восстановления естественного кишечного пассажа была еще ниже, 0,17 балла.

Средняя балльная оценка недержания газов через 3 месяца после закрытия превентивной илеостомы составила 1,08 балла и к 12 месяцам после операции снизилась до 0,53 балла.

Средняя балльная оценка использования прокладок через 3 месяца после восстановления естественной кишечной проходимости была 0,3 балла. Через 12 месяцев после ликвидации илеостомы этот показатель составил 0,08 балла.

Изменение привычного образа жизни ввиду анального недержания через 3 месяца после ликвидации превентивной илеостомы отмечено у 6 пациентов. Средняя балльная оценка – 0,15 баллов. Через 12 месяцев после восстановления естественной анальной дефекации только 3 пациента отмечали этот параметр шкалы Векснера. Средняя балльная оценка – 0,11 баллов.

Если через 3 месяца после восстановления естественной анальной дефекации 27/53 (50,9%) пациентов отмечали дефекацию в ночное время, то через 12 месяцев только 3/53 (5,7%) пациента имели ночную дефекацию. С одной стороны улучшение этого показателя функциональных результатов к 12 месяцам после закрытия илеостомы объясняется стабилизацией общего функционирования желудочно-кишечного тракта, с другой стороны, почти все пациенты к этому периоду времени после завершения хирургического лечения выработали диету, и режим приема пищи, позволяющие избегать ночной дефекации.

Спустя 3 месяца после восстановления естественного кишечного пассажа по ЖКТ 10/53 (18,9%) больных соблюдали диету, позволяющую

снизить частоту дефекации. Шесть больных из 53 (11,3%) прибегали к медикаментозной антидиарейной коррекции и 5/53 (9,4%) использовали прокладки (Табл. 19).

Таблица 19.

Необходимость применения вспомогательных мероприятий у оперированных больных в разные сроки наблюдения.

Вспомогательные мероприятия	Сроки наблюдения после закрытия илеостомы (мес.)	
	3	12
Соблюдение диеты (число больных)	10 (18,9%)	-
Медикаментозная антидиарейная коррекция (число больных)	6 (11,3%)	-
Использование прокладок (число больных)	5 (9,4%)	2 (3,8%)

Через 12 месяцев после закрытия илеостомы никто из пациентов не соблюдал диету и не использовал медикаментозную антидиарейную коррекцию. Только 2/53 (3,8%) пациентов имели проявления анального недержания и в ночное время использовали прокладки. У 1 из этих пациентов недостаточность анального сфинктера 1 ст., возникшая после трансанального иссечения ворсинчатой опухоли нижеампулярного отдела прямой кишки, была диагностирована до операции. У еще одной пациентки в возрасте 51 года, ранее перенесшей операцию по поводу рака толстой кишки с последующей химиотерапией по поводу рака, диарейный синдром уже отмечался до этапа хирургического лечения с формированием тонкокишечного резервуара и был обусловлен дисбиотическими

нарушениями микрофлоры кишечного биотопа. По-видимому, у этой пациентки нами была неправильно выбрана хирургическая тактика и недостаточно оценен риск развития диарейного синдрома с развитием недостаточности анального сфинктера. Следует признать, что выполнение пластической операции с формированием тонкокишечного резервуара у этой пациентки было нецелесообразным.

Вместе с тем, клиническое наблюдение за одной из наших пациенток наглядно показывает эффективность предложенной методики для сохранения функции анального держания и достижения хороших функциональных результатов.

Больная Т. 24 года, и/б 1801-11. При госпитализации предъявляла жалобы на неустойчивый стул, примесь крови в кале.

История заболевания. Указанные жалобы впервые отметила 1 год назад. При обследовании по месту жительства, в г. Санкт-Петербурге, установлен диагноз семейный аденоматоз толстой кишки. Пациентка обратилась ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России.

На момент поступления общее состояние удовлетворительное. При колоноскопии выявлено тотальное поражение полипами всех отделов толстой кишки.

14.04.2011 г. пациентке выполнена лапароскопическая с ручной ассистенцией колэктомия с резекцией прямой кишки, формированием J-образного тонкокишечного резервуара, мукозэктомией прямой кишки, трансплантацией клеточного материала в сохраненную часть прямой кишки и превентивной илеостомией по Торнболлу. В июне 2011 г. Выполнена операция - закрытие илеостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана. Однако с февраля 2012 г. отметила объемное образование в тканях передней брюшной стенки, которое имело тенденцию к быстрому росту.

Обратилась в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России в июне 2012 г., и/б 3110-12 г.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. При пальпации живота в нижних отделах определяется объемное образование плотной консистенции, неправильной формы. Верхняя граница расположена на 2 см выше пупка, нижняя граница - на уровне верхнего края лонного сочленения, боковыми границами являются паховые складки. 19.06.2012 г. пациентке выполнена эксплоративная лапаротомия. При ревизии органов брюшной полости в корне брыжейки тонкой кишки обнаружена десмоидная опухоль размерами 10x15 см., расположенная в непосредственной близости от верхней брыжеечной артерии и аорты. Петли тонкой кишки распластаны на опухоли. Вторая десмоидная опухоль расположена в тканях передней брюшной стенки, расслаивает мышцы и апоневроз, переходит на лонное сочленение. Опухоль практически неподвижна, оттесняет мочевой пузырь и матку. Операция закончена дренированием брюшной полости.

Больная была направлена в институт хирургии им. А.В. Вишневского, где 20.08.12 г. произведено иссечение десмоидных опухолей передней брюшной стенки и брыжейки тонкой кишки с резекцией мочевого пузыря и тонкой кишки с формированием анастомоза конец в конец. Выполнена комбинированная пластика передней брюшной стенки ауто-композитным протезом «Procced». 22.08.12. по поводу перфорации тонкой кишки с ограниченным перитонитом больная была оперирована. Произведена релапаротомия, резекция тонкой кишки, дренирование брюшной полости, аутопластика передней брюшной стенки композитным эндопротезом «Procced». В дальнейшем послеоперационный период протекал без осложнений.

В последующем больная была консультирована в Онкологическом институте им. П.А. Герцена (МНИОИ) и проходила лечение тамоксифеном и залодексом. В 2014 г. с жалобами на снижение массы тела на 10 кг, частый до

15 раз в сутки стул, пациентка обследована в ГНЦК и ФГБУ «НИИ Питания». Установлен диагноз: синдром нарушенного пищеварения и всасывания, белково-энергетическая недостаточность 2 ст. Были даны рекомендации и проводилось соответствующее лечение.

В ноябре 2016 г. пациентка проходила обследование в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России. Больная предъявляла жалобы на частый жидкий стул, до 12 раз в сутки. Имела 1-2 эпизода ночной дефекации. Однако, при этом функция анального держания была сохранена. Пациентка удерживала жидкий кал и газы, не пользовалась прокладками. Профилометрия (14.11.2016): среднее давление в анальном канале в покое - 44,0 мм рт. ст. (норма: $52 \pm 8,2$ мм рт. ст.), максимальное давление в анальном канале в покое - 89,4 мм рт. ст. (норма: $100,8 \pm 11,4$ мм рт. ст.), среднее давление в анальном канале при волевом сокращении - 109 мм рт. ст. (норма: $76,6 \pm 9$ мм рт. ст.), максимальной давление в анальном канале при волевом сокращении - 195 мм. рт. ст. (норма: $137,1 \pm 12,6$ мм рт. ст.).

Данное клиническое наблюдение свидетельствует, что проведенное хирургическое лечение САТК у этой пациентке по предложенной нами методике не привело к развитию недостаточности анального сфинктера. Хорошая функция анального держания даже после развития синдрома короткой кишки в результате перенесенных хирургических операций подтверждается данными объективного обследования.

Функциональные результаты хирургического лечения САТК оценивались также и при помощи профилометрии. В процессе этого исследования осуществляется построение виртуальной модели распределения профиля давления в анальном канале. Профилометрия была выполнена 33/53 (62,3%) пациентам в сроки от 12 до 48 месяцев (медиана – 14 мес.) после закрытия илеостомы (Табл. 20). У обследованных пациентов было отмечено некоторое снижение среднего давления в анальном канале в покое.

Таблица 20. Результаты профилометрии после операции (n=33).

Показатель	Ме (квартили)	Min-max
Среднее давление в анальном канале в покое, мм рт. ст. (норма $52,2 \pm 8,2$)	49 (45;64)	27 - 73
Максимальное давление в анальном канале в покое, мм рт. ст. (норма $100,8 \pm 11,4$)	111 (90; 119)	69 - 140
Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении, мм рт. ст. (норма $76,6 \pm 8,9$)	109,6 (84; 129)	64,6 – 142,6
Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении, мм рт. ст. (норма $137,1 \pm 12,6$)	190 (180; 208)	128 – 237,5

Проведен анализ результатов профилометрии в зависимости от метода мукозэктомии сохраненной части прямой кишки (Табл. 21, Рис. 41-44). При этом выявлены статистически значимые различия в показателях среднего давления в анальном канале в покое, максимального давления в анальном канале в покое и среднего давления в анальном канале при волевом сокращении.

Так, медиана среднего давления в анальном канале в покое после эвагинационной мукозэктомии была снижена до 47 мм рт. ст., в то время как после трансанальной мукозэктомии этот показатель составил 62 мм рт. ст. ($p=0,02$).

Медиана максимального давления в анальном канале в покое после эвагинационной мукозэктомии была снижена до 95 мм рт. ст., при трансанальной мукозэктомии оказалась на уровне 120 мм рт. ст. ($p=0,04$).

Таблица 21. Сравнительный анализ результатов профилометрии в зависимости от метода мукозэктомии.

Показатель	Метод мукозэктомии		p*
	Эвагинационный (n=21) Me (квартили)	Трансанальный (n=12) Me (квартили)	
Среднее давление в анальном канале в покое, мм рт. ст. (норма $52,2 \pm 8,2$)	47 (43; 60)	62 (53,6; 69)	0,02
Максимальное давление в анальном канале в покое, мм рт. ст. (норма $100,8 \pm 11,4$)	95 (89; 113,6)	120 (103; 122)	0,04
Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении, мм рт. ст. (норма $76,6 \pm 8,9$)	94 (83; 125)	131 (104,5; 139,5)	0,03
Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении, мм рт. ст. (норма $137,1 \pm 12,6$)	193 (182; 204,6)	185 (170; 216)	0,78

* Mann - Whitney U-test

Медиана среднего давления в анальном канале при волевом сокращении после эвагинационной мукозэктомии составила 94 мм рт. ст., после трансанальной мукозэктомии – 131 мм рт.ст. ($p=0,03$). Различия в показателях медиан максимального давления в анальном канале при волевом сокращении в анализируемых группах были недостоверны.

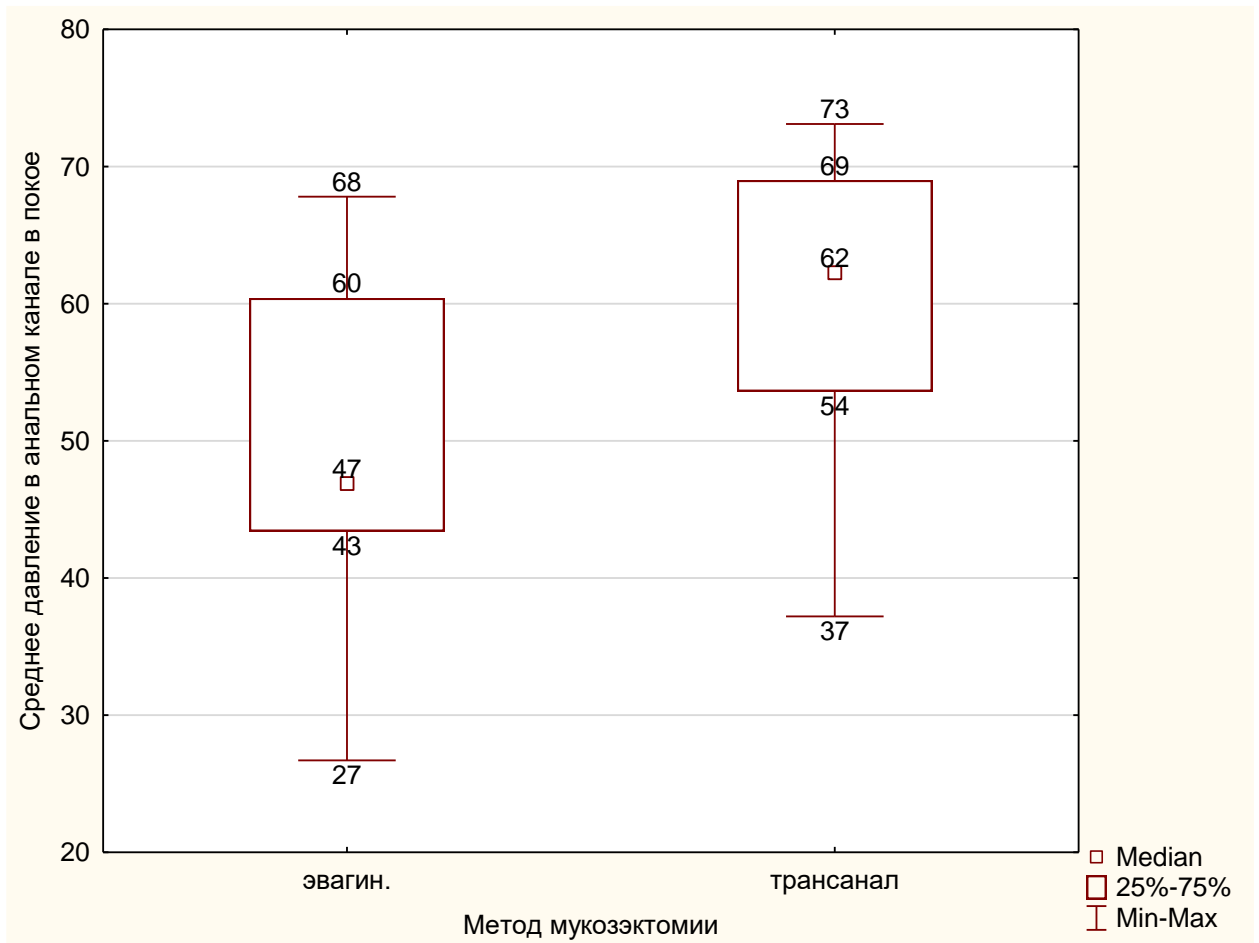


Рисунок 41. Среднее давление в анальном канале в покое (мм. рт. ст.) в зависимости от метода мукозэктомии.

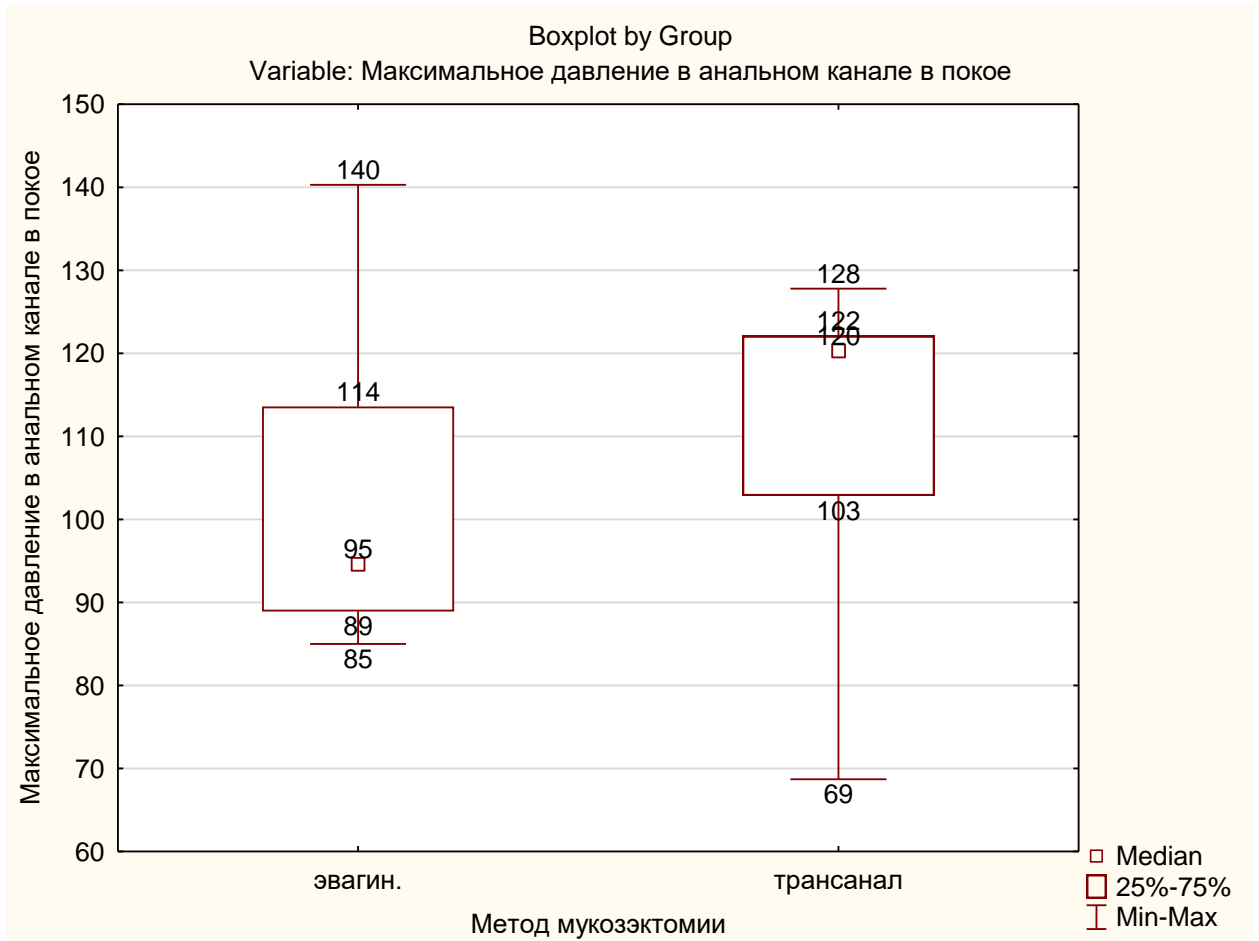


Рисунок 42. Максимальное давление в анальном канале в покое (мм. рт. ст.) в зависимости от метода мукозэктомии

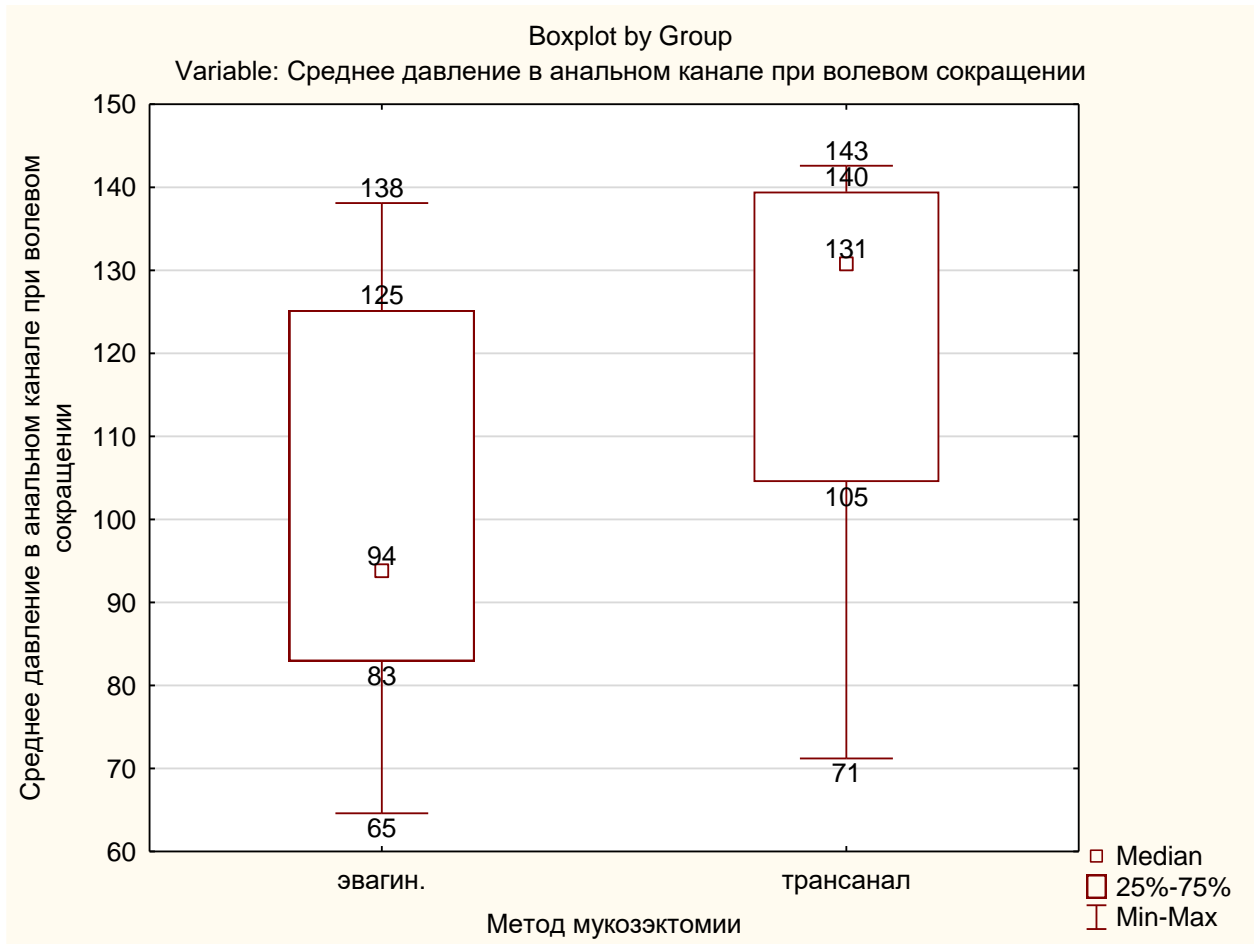


Рисунок 43. Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении (мм. рт. ст.) в зависимости от метода мукозэктомии.

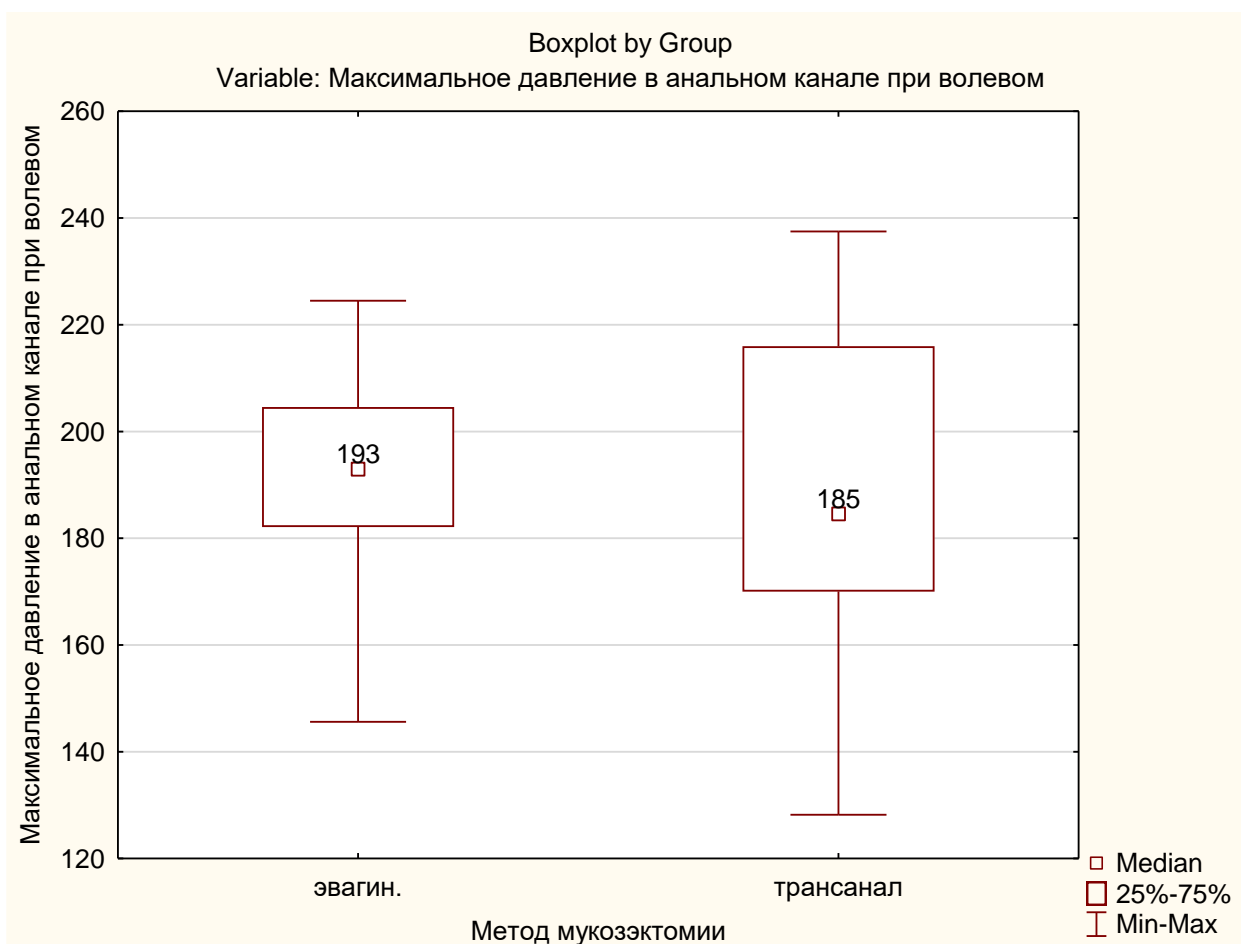


Рисунок 44. Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении (мм. рт. ст.) в зависимости от метода мукозэктомии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при использовании эвагинационной мукозэктомии прямой кишки анатомические структуры запирающего аппарата прямой кишки страдают в большей степени, чем при применении трансанальной мукозэктомии. Это, по-видимому, обусловлено перерастяжением анального сфинктера во время эвагинации прямой кишки на промежность. Однако, необходимо отметить, что из 21 обследованного пациента с выполненной эвагинационной мукозэктомией стойкие признаки анальной инконтиненции были зарегистрированы лишь у 2. У остальных, несмотря на некоторое снижение показателей профилометрии, клинических признаков недостаточности анального сфинктера не было.

6.2 Качество жизни оперированных больных

При помощи опросника SF-36 было проведено анкетирование пациентов и изучение уровня их качества жизни. Анкетирование проводилось перед первой операцией с формированием тонкокишечного резервуара, через 3 и 12 месяцев после закрытия превентивной илеостомы (Табл. 22, 23).

Таблица 22.

Оценка уровня качества жизни (SF-36) больных до начала хирургического лечения САТК и через 3 месяца после закрытия илеостомы.

Шкалы	Сроки анкетирования		p*
	До начала хирургического лечения	Через 3 месяца после закрытия илеостомы	
GH	67,57±18,06	61,67±15,35	0,052
PF	91,08±12,3	83,21±20,54	0,022
RP	81,37±35,3	65,48 ±40,18	0,082
RE	78,92 ±28,33	70,12±32,49	0,31
SF	49,63±9,22	46,57±14,09	0,11
BP	84,86±21,25	80,07±25,87	0,34
VT	66,08±18,53	65,24±17,39	0,99
MH	62,92±16,52	65,52±17,08	0,17

*W критерий Уилкоксона

Через 3 месяца после закрытия превентивной илеостомы статистически достоверное снижение качества жизни отмечено только по шкале PF (Физическое функционирование), $91,08 \pm 12,3$ баллов до начала хирургического лечения против $83,21 \pm 20,54$ баллов после закрытия илеостомы ($p=0,002$). По всем остальным шкалам достоверных различий в оценке уровня качества жизни не выявлено.

Таблица 23.

Оценка уровня качества жизни (SF-36) больных до начала хирургического лечения САТК и через 12 месяцев после закрытия илеостомы.

Шкалы	Сроки анкетирования		p*
	До начала хирургического лечения	Через 12 месяца после закрытия илеостомы	
GH	$67,57 \pm 18,06$	$66,5 \pm 17,21$	0,41
PF	$91,08 \pm 12,3$	$92,21 \pm 10,25$	0,89
RP	$81,37 \pm 35,3$	$76,88 \pm 34,15$	0,59
RE	$78,92 \pm 28,33$	$82,65 \pm 27,01$	0,36
SF	$49,63 \pm 9,22$	$47,9 \pm 7,31$	0,19
BP	$84,86 \pm 21,25$	$87,0 \pm 19,98$	0,356
VT	$66,08 \pm 18,53$	$71,13 \pm 15,34$	0,07
MH	$62,92 \pm 16,52$	$72,2 \pm 16,43$	0,001

*W критерий Уилкоксона

Через 12 месяцев после закрытия превентивной илеостомы выявлено достоверное улучшение качества жизни по шкале МН (Психическое здоровье), $62,92 \pm 16,52$ баллов до начала хирургического лечения САТК против $72,2 \pm 16,43$ баллов после закрытия илеостомы ($p=0,001$). Эти данные вполне объяснимы. Больные в исследуемой группе успешно перенесли достаточно сложное и длительное лечение, которое большинству из них позволило избежать развитие рака толстой кишки. Несмотря на изменение функционирования ЖКТ они настроены оптимистично. По остальным шкалам достоверных различий в оценке уровня качества жизни до начала хирургического лечения и через 12 месяцев после закрытия илеостомы не выявлено.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что несмотря на проведенное хирургическое лечение с удалением толстой кишки, качество жизни больных САТК, оперированных с применением нового метода, практически не пострадало. Только у 5 (9,4%) пациентов качество жизни ухудшилось в отдаленные сроки после операции, что было связано с объективными причинами (синдром короткой кишки, дисбиотические нарушения микрофлоры кишечного биотопа, хронический панкреатит). Именно неблагоприятные функциональные результаты стали причиной снижения качества жизни у этих больных. Еще у 2 больных была констатирована неэффективность резервуара в результате, в одном случае хронической рецидивирующей стриктуры РРА, и в другом случае в результате возникновения свища резервуара гнойными полостями, которые дренировались во влагалище.

Шесть женщин молодого детородного возраста планировали беременность. У четырех из них беременность наступила в результате естественного оплодотворения и они перенесли успешные роды.

Исследование дефекофлоуметрия произведена 33/53 (62,3%) пациентам через 12 месяцев после закрытия илеостомы. При выполнении этого

исследования нами оценивались следующие параметры: число моментов опорожнения кишки, длительности дефекации и остаточный объем крахмала в резервуаре.

Проведенное исследование показало, что у 24/33 (72,7%) пациентов имелось одно- или двухмоментное опорожнение прямой кишки и тонкокишечного резервуара в течение 20 секунд, что соответствовало норме (Рис. 45). У остальных 9/33 (27,3%) пациентов констатирована многомоментная дефекация. При этом, полное время дефекации колебалось от 38 до 180 секунд (Рис. 46).

Остаточный объем у людей с сохраненной толстой кишкой в норме не должен превышать 15%. В исследуемой группе остаточный объем не превышал 15% у 19/33 (57,6%) пациентов. У остальных 14/33 (42,4%) пациентов этот показатель был от 16% до 38,8%. Следует отметить, что этот параметр не зависел от полного времени дефекации и числа моментов дефекации. В целом, данное исследование позволило установить, что в исследуемой группе пациентов отсутствовали значимые нарушения эвакуаторной функции тонкокишечного резервуара и сохраненной части прямой кишки.

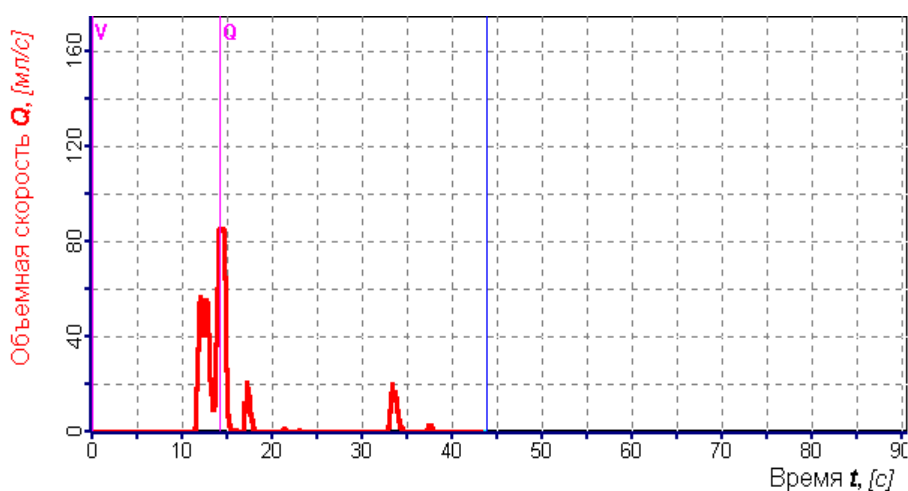


Рисунок 45. Кривая, отображающая двухмоментную дефекацию, при дефекофлоуметрии.

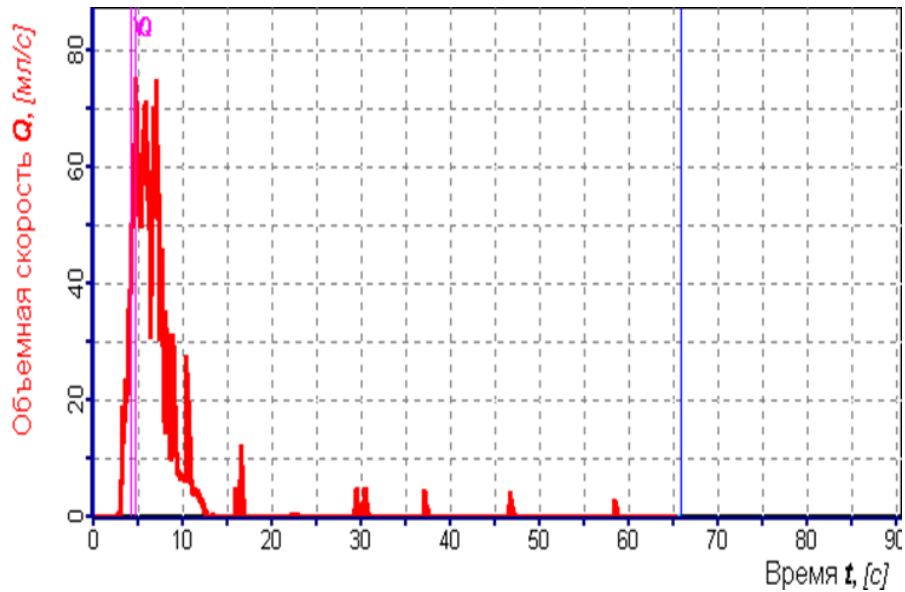


Рисунок 46. Кривая, отображающая многомоментную дефекацию, при дефекофлоуметрии.

Таким образом, проведенный анализ отдаленных результатов хирургического лечения САТК с реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки показал эффективность данной методики и достаточно высокий уровень качества жизни оперированных пациентов. Несмотря на то, что по данным профилометрии у ряда пациентов можно судить о некотором нарушении функции запирающего аппарата прямой кишки, клинически 96,2% пациентов не отмечали признаков анальной инконтиненции. Несомненно, что улучшение функциональных результатов удалось добиться за счет сохранения дистальной части прямой кишки и нервных связей этой анатомической зоны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Семейный аденоматоз толстой кишки является вторым по частоте колоректальным раковым синдромом. Это заболевание требует обязательного хирургического лечения. Сегодня арсенал хирургического лечения САТК включает в себя только две операции, которые позволяют сохранить естественную кишечную непрерывность. В первую очередь, это - колпроктэктомия с формированием тонкокишечного резервуара. Реже применяется колэктомия с илеоректальным анастомозом. Несмотря на то, что многие авторы отмечают более благоприятные функциональные результаты операции с илеоректальным анастомозом, операцией выбора сегодня является хирургическое вмешательство с формированием тонкокишечного резервуара, поскольку эта операция максимально снижает риск развития рака.

В мире накоплен большой опыт выполнения операций с формированием тонкокишечных резервуаров. Но, несмотря на это, подобные вмешательства, по-прежнему, сопровождаются значительным числом как ближайших, так и отдаленных послеоперационных осложнений, и, по мнению большинства авторов, являются технически сложными, требующими от хирургов высокой квалификации. При этом стало очевидным, что гнойные осложнения в области резервуара в дальнейшем приводят к ухудшению отдаленных функциональных результатов. Сохраняются также и разногласия по технике выполнения операции. Прежде всего, это касается выбора между ручным илеоанальным и степлерным наданальным РРА.

Все вышеперечисленное стало поводом для разработки новой методики выполнения хирургической операции, которая позволила бы улучшить результаты лечения САТК.

С этой целью предпринято мультицентровое, проспективное, одnogрупповое исследование, выполненное на базе ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Совместно разработан новый метод хирургического лечения.

В исследование включены 57 пациентов с диагнозом семейный аденоматоз толстой кишки, которые были оперированы в соответствии с разработанным протоколом лечения за период с декабря 2006 по май 2015 гг. Критериями включения в данное исследование стало наличие у пациентов семейного аденоматоза толстой кишки и их согласие на участие в исследовании и применение у них клеточных биотехнологий. Критериями невключения в исследование являлись тяжелая дисплазия полипов или рак нижнеампулярного и среднеампулярного отделов прямой кишки, наличие местнораспространенного рака ободочной кишки или распространенный злокачественный процесс, недостаточность анального сфинктера 2-3 степени, психические заболевания, выраженные метаболические нарушения и наличие десмоидных опухолей брыжейки тонкой кишки. Критерием исключения стало невыполнение больным требований протокола или отказ от участия в проводимом исследовании на любом этапе. Все больные были подробно информированы о характере своего заболевания. Они дали согласие на применение аллогенного клеточного материала в их лечении, после чего подписали информированное согласие.

Новый метод предусматривает колэктомию с резекцией прямой кишки и сохранение дистальной части прямой кишки (6-8см). В сохраненной части прямой кишки производится удаление слизистой оболочки (мукозэктомия) и выполняется клеточная аллотрансплантация. Клеточный материал для реконструкции слизистой прямой кишки был представлен культурой

фетальных аллогенных соматических клеток кишечного эпителия и мезенхимы печеночного и костномозгового происхождения, обогащенной стволовыми и прогениторными предшественниками.

Целью клеточной трансплантации является реконструкция слизистой оболочки прямой кишки. Производится формирование тонкокишечного резервуара и наложение резервуароректального анастомоза (РРА). Сохранение нижеампулярного отдела прямой кишки (или его части) позволяет избежать повреждения нервно-рефлекторных связей этой анатомической зоны, что, предположительно, должно способствовать улучшению функциональных результатов лечения.

Всем больным, включенным в исследование, осуществлялось клинико-инструментальное обследование, включающее в себя лабораторные, эндоскопические и рентгенологические методы, а также методы лучевой диагностики. Выполнялись морфологические и иммуногистохимические исследования реконструированной слизистой оболочки прямой кишки. Применялись функциональные методы диагностики для оценки состояния запирающего аппарата прямой кишки, и оценивалось качество жизни пациентов после перенесенного хирургического лечения с использованием нового метода.

Больные САТК исследуемой группы были в возрасте от 18 до 54 лет ($29,3 \pm 8,6$). Мужчин было 24/57 (42,1%), женщин 33/57 (57,9%). Семейный анамнез заболевания прослеживался у 46/57 (80,7%) пациентов. У 11/57 (19,3%) семейный анамнез отсутствовал.

Впервые диагноз САТК был установлен в ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации у 14/57 (24,6%) больных. У остальных 43/57 (75,4%) - диагностика заболевания была осуществлена в различных других лечебных учреждениях. Паллиативное лечение в виде

полипэктомий выполнялось 12/57 (21%) пациентам. Субтотальная резекция толстой кишки с асцендоректальным анастомозом ранее была выполнена 3/57 (5,5%) пациентам, срочная резекция сигмовидной кишки по Гартману - 1/57 (1,8%), левосторонняя гемиколэктомия - 2/57 (3,5%) и иссечение десмоидной опухоли передней брюшной стенки было выполнено 2/57 (3,5%) пациентам. В различные сроки до хирургической операции по поводу САТК 7/57 (5,5%) пациентов перенесли хирургические вмешательства по поводу различных внекишечных новообразований.

В исследуемой группе отсутствовали больные с выраженными декомпенсированными сопутствующими или клинически значимыми заболеваниями.

При эндоскопическом исследовании толстой кишки установлено, что у всех пациентов было тотальное поражение толстой кишки аденомами различного диаметра. Поражение толстой кишки достигало 10-15 полипов на гаустру. У 6/57 (10,5%) пациентов перед операцией колоноскопия с последующим морфологическим исследованием биоптатов позволили диагностировать рак толстой кишки. При гастроскопии полипы желудка обнаружены у 12/57 (21,1%) пациентов.

Выполнялась колэктомия. Подвздошная кишка пересекалась в непосредственной близости от слепой кишки. Прямая кишка мобилизовалась до нижеампулярного отдела. Осуществлялось формирование тонкокишечного резервуара в виде латинской буквы "J". Одновременно со стороны промежности хирургами выполнялось удаление слизистой оболочки прямой кишки (мукозэктомия). Данный этап операции является важным, так как необходимо выполнить мукозэктомию без оставления участков слизистой оболочки, потенциально повышающих онкологический риск. Нами разработан метод мукозэктомии, который позволяет максимально избежать возможности сохранения резидуальных участков слизистой прямой кишки. Этот этап операции выполнялся в двух вариантах.

1 вариант мукозэктомии прямой кишки выполнен 39 пациентам. Предварительно мукозэктомия осуществлялась трансанально на протяжении 3-4 см. в проксимальном направлении от зубчатой линии. Далее осуществляли эвагинацию прямой кишки. Трансанально в прямую кишку вводили буж до уровня дистальной трети сигмовидной кишки. На головке бу́жа кишка в области ректосигмоидного перехода завязывали тесьмой, после чего эвагинировали на промежность. После этого становится доступной для обзора граница между уже демукозированной частью прямой кишки и оставшейся частью прямой кишки с сохраненной слизистой оболочкой. Начиная от этой границы, используя электрокоагуляцию, продолжали отсепаровывание слизистой прямой кишки вместе с подслизистой основой. Отделение слизистой оболочки необходимо выполнять без повреждения мышечного слоя стенки прямой кишки).

После этого осуществляли введение клеточного материала в мышечный слой демукозированной прямой кишки инъекционным методом. Во время каждой инъекции, которые выполняли в шахматном порядке площадь участка инфильтрации клеточным материалом составляла 1-2 см².

После завершения этапа клеточной трансплантации эвагинированную прямую кишку отсекали у проксимальной границы введения клеточного материала. Прямую кишку прошивали линейным сшивающим аппаратом и инвагинировали в таз. Протяженность сохраненной части прямой кишки составляла 6 - 8см. Операция завершалась формированием превентивной илеостомы.

2 вариант мукозэктомии прямой кишки выполнялся в тех случаях, когда анатомические условия (избыточный липоматоз мезаректума, узкий таз), рубцовый процесс в тазу в результате ранее перенесенных операций с формированием асцендоректальных анастомозов не позволяли осуществить эвагинацию прямой кишки на промежность. Мобилизацию ободочной и прямой кишки осуществляли по выше описанной методике. Резекцию прямой

кишки выполняли на уровне перехода среднеампулярного отдела в нижнеампулярный отдел. После формирования тонкокишечного резервуара и наложения резервуароректального анастомоза формировали превентивную илеостому. Операцию на этом заканчивали. Мукозэктомия производилась через 1,5-2 месяца после этой операции. Данная методика мукозэктомии была применена у 18/57 (31,6%) пациентов. Шестнадцати пациентам из 18 выполняли трансанальное удаление слизистой прямой кишки с использованием окончательного проктоскопа. Над зубчатой линией производили циркулярный разрез слизистой оболочки и при помощи электрокоагуляции осуществляли ее отделение до линии анастомоза. После этого трансанально также инъекционным методом осуществляется этап клеточной трансплантации. Двум пациентам из 18 в сроки 2 и 2,5 месяца после первой операции мукозэктомию выполняли при помощи эндоскопической техники. Для удаления слизистой оболочки сохраненной части прямой кишки используется петлевой монострунный электрод или механическая петля без электрического разъема, применяемая для холодной биопсии. Так как зона степлерного PPA содержит участки слизистой прямой кишки и поэтому является возможным источником развития аденом с последующей малигнизацией проводится аргоноплазменная коагуляция с целью создания сплошного поля стенки кишки с демукозированной слизистой оболочкой.

Для изучения процессов и темпов репарации слизистой оболочки сохраненной части прямой кишки после клеточной реконструкции осуществлялся эндоскопический и рентгенологический мониторинг, выполнялись морфологические и иммуногистохимические исследования. Эндоскопическое обследование проводилось в ближайшем послеоперационном периоде через 2 недели и через 4 недели после операции, а также непосредственно перед закрытием илеостомы.

Через 2 недели после операции у всех 57 пациентов эндоскопическая картина была сходной. Длина оставшейся части прямой кишки была от 5 до 8

см. Просвет прямой кишки несколько сужен, отмечалась умеренная контактная ранимость и на отдельных участках наложения фибрина. Но вместе с тем, уже визуализировались участки с гладкой поверхностью, бледно-розового цвета без контактной кровоточивости. Эти участки представляли собой молодую, незрелую эпителиальную выстилку.

Через 4 недели после хирургического вмешательства выявлено, что у 44/57 (77,2%) больных поверхность прямой кишки была розового цвета, уже без контактной кровоточивости и наложений фибрина, блестящая. На отдельных участках определялся деформированный сосудистый рисунок. Эндоскопическая картина соответствует нормальной, неизменной слизистой прямой кишки. Однако, у 13/57 (22,8%) пациентов полной реконструкции слизистой оболочки через 4 недели после операции не наступило. Небольшие островки слизистой оболочки чередовались с участками грануляционной ткани. Определялись значительные наложения фибрина и выраженная контактная кровоточивость. Всем этим больным от 1 до 3 раз дополнительно эндоректально осуществлялось введение клеточного материала. Формирование реконструированной слизистой оболочки у них констатировано в сроки от 8 до 12 недель после операции и при контрольной эндоскопии слизистая выглядела неизменной. Таким образом, через 4 недели после операции у 44/57 (77,2%) отмечена полная реконструкция слизистой оболочки, а у всех 57 пациентов через 3 месяца после операции.

Сроки эндоскопического мониторинга за больными САТК после хирургического лечения с реконструкцией слизистой прямой кишки составили 19 - 120 месяцев (медиана – 44,3 мес.). Эндоскопический контроль осуществлен 53/57 (93%), прослеженным пациентам. Развитие аденоматозных полипов в оставшейся части прямой кишки не обнаружено ни в одном наблюдении

При рентгенологическом исследовании через 4 недели после операции и клеточной реконструкции у 44/57 (77,2%) пациентов оставшиеся отделы прямой кишки протяженностью от 5 до 8 см имели выраженную ампулярность, хорошо прослеживалась ее резервуарная функция. Эластичность стенок прямой кишки была сохранена полностью и отчетливо прослеживались складки слизистой.

Для анализа эффективности вводимого клеточного материала для репарации слизистой оболочки в демукозированной прямой кишке нами проведено изучение патогенетических механизмов и морфологических проявлений репарации слизистой оболочки прямой кишки после мукозэктомии и применения клеточной трансплантации. С этой целью проведен сравнительный анализ проявлений и сроков репарации слизистой оболочки в двух группах пациентов. Работа выполнена на материале 40 пациентов, перенесших хирургическое лечение САТК.

Основная группа состояла из 21 пациента, которые получили хирургическое лечение САТК с применением клеточной трансплантации. Контрольную группу составили 19 пациентов, которые перенесли хирургическое лечение САТК с выполнением мукозэктомии прямой кишки без клеточной реконструкции. В обеих группах больных на основании эндоскопических исследований прослежены макроскопические проявления процессов восстановления слизистой прямой кишки и осуществлены морфологические исследования и ИГХ.

Эндоскопическое исследование позволило выявить значительные различия в динамике репарации слизистой оболочки прямой кишки в основной группе пациентов, у которых применялась клеточная трансплантация, по сравнению с контрольной группой пациентов без применения клеточных биотехнологий.

У всех больных основной группы (21 пациент) через 2 недели после клеточной трансплантации эндоскопия демукозированной прямой кишки обнаружила небольшие участки незрелой эпителиальной выстилки. Эти островки формирующейся слизистой были бледно-розового цвета, без контактной ранимости. Местами сохранялась контактная кровоточивость и наложения фибрина.

Через 4 недели после клеточной трансплантации эндоскопическая картина соответствовала нормальной слизистой прямой кишки у 17/21(81%) пациентов основной группы. Поверхность прямой кишки была блестящая, без контактной кровоточивости и наложений фибрина, прослеживался сосудистый рисунок, эластичность стенок прямой кишки сохранена. Можно констатировать, что в эти сроки после клеточной трансплантации произошла полная реконструкция слизистой оболочки. У 4/21 (19%) больных основной группы формирование реконструированной слизистой оболочки отмечено в сроки от 8 до 12 недель после операции.

У всех больных контрольной группы в течение первых 4 недель после мукоэктомии поверхность прямой кишки была представлена мышечными волокнами с выраженной гиперемией, контактной кровоточивостью и значительными участками наложений фибрина. Признаков эпителизации нет. Появление грануляционной ткани зарегистрировано только через 6 недель после операции, а процессы эпителизации в демукозированной прямой кишке у пациентов контрольной группы начинались не ранее чем через 3 месяца после операции. Через 6-7 месяцев после операции при эндоскопии установлено, что зоны регенерированной слизистой оболочки чередовались с грануляционной тканью, сосудистый рисунок не прослеживался. Окончательное формирование эпителиальной выстилки прямой кишки констатировано в сроки 9-12 месяцев после мукоэктомии.

Морфологическое исследование также выявило значительные различия в динамике формирования слизистой оболочки прямой кишки в основной и

контрольной группах. При введении клеточного аллотрансплантата в демукозировавшую прямую кишку репарация слизистой оболочки происходит в более ранние послеоперационные сроки по сравнению с контрольной группой. Так, через 2 недели после хирургического лечения в основной и контрольных группах преобладала грануляционная ткань с остаточными участками некроза. Но в основной группе при морфологическом исследовании уже на двухнедельном сроке грануляции были более зрелыми, некротические массы обнаруживались в небольшом количестве и на поверхности биоптатов уже появлялись островки репарирующего эпителия. Через 3 месяца после мукозэктомии морфологические различия между основной и контрольной группой также сохранялись. Эпителизация в виде восстановления покровного эпителия и эпителия крипт занимала большую часть площади поверхности биоптата. В контрольной группе только начинала прослеживаться реэпителизация слизистой оболочки в виде отдельных очагов на поверхности и в криптах слизистой и, по-прежнему, сохранялись выраженные грануляции. И только через 5 месяцев после мукозэктомии различия между двумя группами практически нивелировались. Морфологическое исследование продемонстрировало высокие темпы репарации слизистой оболочки прямой кишки в основной группе и подтвердило данные эндоскопического наблюдения.

У всех пациентов исследуемых групп выполнено иммуногистохимическое исследование удаленной слизистой оболочки прямой кишки, полученной во время хирургической операции при мукозэктомии, а также иммуногистохимическое исследование формирующейся слизистой оболочки в различные сроки после мукозэктомии в обеих исследуемых группах.

На разных послеоперационных сроках формирования слизистой оболочки при иммуногистохимическом исследовании биоптатов выявлены различия в темпах репаративных процессов в основной и контрольной

группах. Так, в основной группе индекс пролиферации по Ki67 на ранних сроках (1 месяц после операции) был достоверно выше как в эпителии, так и в строме по сравнению с контрольной группой. Экспрессия Oct4, Vim, CD34 и CD117 свидетельствует о том, что количество клеток с признаками стволовых клеток также было значительно выше в группе с применением клеточных технологий, чем в контрольной группе.

Через 3 месяца после мукозэктомии отмечено опережение репаративных процессов в демукозированной прямой кишке среди пациентов основной группы и запаздывание этих процессов в контрольной группе. Об этом свидетельствует выравнивание индекса пролиферации по Ki67 в обеих группах как в строме, так и в эпителии. Экспрессия Oct4, Vim, CD34 и CD117 свидетельствует об аналогичной тенденции по отношению к количеству клеток с признаками стволовых клеток.

Проведенные исследования показали, что применение клеточной трансплантации приводит к реконструкции слизистой оболочки прямой кишки в достаточно короткие сроки. Проводимое динамическое эндоскопическое наблюдение за оперированными больными свидетельствует о том, что реконструкция слизистой при помощи клеточных биотехнологий существенно снижает риск возникновения аденоматозных полипов в прямой кишке в ближайшие годы после операции.

В исследуемой группе пациентов, перенесших хирургическое лечение с реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки, интраоперационных осложнений не было. Не отмечено каких-либо серьезных особенностей течения ближайшего послеоперационного периода и отклонений в лабораторных показателях. Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде, в течение 30 дней после операции, отмечены у 16/57 (28 %) пациентов. Летальных исходов не было. Необходимо отметить, что только у 2/57 (3,5%) пациентов развились осложнения, соответствующие III степени сложности по Clavien-Dindo. У остальных пациентов констатированы

осложнения I и II степени сложности, которые не потребовали серьезных лечебных мероприятий. Недостаточность швов тонкокишечного резервуара диагностирована у 2/57 (3,5%) пациенток. У обеих отмечена недостаточность швов культи тонкокишечного резервуара. В обоих случаях данное осложнение возникло на ранних этапах внедрения новой методики, не имело клинических проявлений в послеоперационном периоде и было диагностировано только при последующем обследовании. Изменение хирургической техники формирования тонкокишечного резервуара позволило избежать развития подобных осложнений в дальнейшем. Несостоятельности РРА не было.

Сроки закрытия илеостомы составили от 2 до 33 месяцев (медиана - 4,5 месяца). Осложнений, непосредственно связанных с этой пластической операцией не было.

После закрытия превентивной илеостомы прослежены 53/57 (93%) пациента. Сроки наблюдения составили 19 - 120 месяцев (медиана – 44,3 мес.). Поздние осложнения развились у 5 (9,4%) пациентов. Спаечная тонкокишечной непроходимости стала причиной срочной операции у 3/53 (5,7%) больных.

У 2/53 (3,8%) больных констатирована неэффективность резервуара, что стало поводом для наложения илеостомы. У одной из них илеостома сформирована по поводу свища тонкокишечного резервуара с образованием гнойных патологических полостей в малом тазу. Еще у 1/57 (1,8%) больного показанием для илеостомии стала рецидивирующая стриктура РРА.

На основании приведенных данных, следует констатировать, что предложенный новый метод хирургического лечения САТК с использованием клеточной биотехнологии позволил достигнуть хороших ближайших послеоперационных результатов. Осложнения, соответствующие III степени сложности по Clavien-Dindo составили только 3,5%. Частота

несостоятельность тонкокишечного резервуара констатирована лишь 3,5% больных. В исследуемой группе больных САТК не было ни одного случая несостоятельности РРА.

Изучение функциональных результатов хирургического лечения САТК с реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки проводилось после закрытия илеостомы и восстановления естественной анальной дефекации. Оценивалась частота дефекаций, средняя балльная оценка функции анального держания по шкале Векснера через 3 и 12 месяцев после восстановления естественного кишечного пассажа. Оценку уровня качества жизни производили на основании опросника SF-36 спустя 12.

Функциональные результаты лечения имели стабильную тенденцию к улучшению в сроки 12 месяцев после ликвидации илеостомы. Частоту стула от 2 до 6 раз отмечали 28/53 (52,8%) пациентов, до 8 раз в день 19/53 (35,8%) пациентов, до 10 раз 3/53 (5,7%) пациентов. И только 3/53 (5,7%) отмечали, что частота дефекации у них была 10 раз и более.

Изучение данных анкетирования согласно шкале Векснера показало, что средняя балльная оценка функции анального держания была хорошей уже через 3 месяца после закрытия превентивной илеостомы и составила 1,75 балла. Через 12 месяцев после восстановления естественной анальной дефекации этот показатель значительно снизился до 0,89 балла, что свидетельствует об улучшении функции анального держания у оперированных пациентов.

Средняя балльная оценка, характеризующая неудержание жидкого кала, через 3 месяца после ликвидации превентивной илеостомы составила всего 0,26 балла, а к 12 месяцев после восстановления естественного кишечного пассажа была еще ниже 0,17 балла.

Средняя балльная оценка недержания газов через 3 месяца после закрытия превентивной илеостомы составила 1,08 балла и к 12 месяцам после операции снизилась до 0,53 балла.

Через 12 месяцев у 50/53 (94,3%) пациентов ночная дефекация отсутствовала. Никто из пациентов не соблюдал диету и не использовал медикаментозную антидиарейную коррекцию. И лишь 2/53 (3,8%) пациентов отмечали необходимость в использовании прокладок.

Функциональные результаты хирургического лечения САТК оценивались также и при помощи профилометрии. Профилометрия была выполнена 33/53 (62,3%) пациентам в сроки от 12 до 48 месяцев (медиана – 14) после закрытия илеостомы. У обследованных пациентов отмечено некоторое снижение среднего давления в анальном канале в покое.

Проведен анализ результатов профилометрии в зависимости от метода мукозэктомии сохраненной части прямой кишки. Выявлены статистически значимые различия в показателях среднего давления в анальном канале в покое, максимального давления в анальном канале в покое и среднего давления в анальном канале при волевом сокращении.

Так, среднее давление в анальном канале в покое после эвагинационной мукозэктомии было снижено до 47 мм рт. ст., в то время как после трансанальной мукозэктомии этот показатель составил 62 мм рт. ст. ($p=0,02$). Максимальное давление в анальном канале в покое после эвагинационной мукозэктомии было снижено до 96 мм рт. ст., при трансанальной мукозэктомии составило 120 мм рт. ст. ($P=0,04$).

Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении после эвагинационной мукозэктомии – 94 мм рт. ст., после трансанальной мукозэктомии – 131 мм рт. ст. ($p=0,03$). Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении после эвагинационной мукозэктомии составило 193 мм рт. ст., в то время как после трансанальной мукозэктомии

этот показатель зарегистрирован на уровне 185 мм рт. ст. Однако различия в показателях максимального давления в анальном канале при волевом сокращении были недостоверны.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при использовании эвагинационной мукозэктомии прямой кишки анатомические структуры запирающего аппарата прямой кишки страдают в большей степени, чем при применении трансанальной мукозэктомии. Это, по-видимому, обусловлено перерастяжением анального сфинктера во время эвагинации прямой кишки на промежность. Но, из 21 обследованного пациента после эвагинационной мукозэктомии, стойкие признаки анальной инконтиненции были лишь у 2. У остальных, несмотря на некоторое снижение показателей профилометрии, признаков недостаточности анального сфинктера не было. Среди 12 пациентов, перенесших трансанальную мукозэктомию, недостаточность анального сфинктера зарегистрирована в одном случае.

Результаты, полученные после анкетирования при помощи опросника SF-36, свидетельствуют о том, что качество жизни через 3 и 12 месяцев после закрытия илеостомы существенно не различалось, и было на достаточно высоком уровне. Всего функциональные результаты и качество жизни признаны неудовлетворительными у 5 (9,4%) пациентов. Среди них у 2 констатирована неэффективность тонкокишечного резервуара. Еще у 3 больных это было обусловлено различными функциональными расстройствами ЖКТ. Следует отметить, что причиной неэффективности тонкокишечного резервуара стало развитие осложнений в этой зоне, что подтверждается мнением большинства авторов.

Дефекофлоуметрия была выполнена 33/53 (62,3%) пациентам. У 24/33 (72,7%) пациентов имелось одно- или двухмоментное опорожнение прямой кишки и тонкокишечного резервуара в течение 20 секунд, что соответствовало норме. У остальных 9/33 (27,3%) пациентов констатирована многомоментная дефекация. При этом, полное время дефекации находилось

в пределах 38 - 180 секунд. Остаточный объем не превышал 15% у 19/33 (57,6%) пациентов, что соответствует показателям у людей с сохраненной толстой кишкой. У остальных 14/33 (42,4%) пациентов этот показатель был на уровне 16 - 38,8%. Этот параметр не зависел от полного времени дефекации и числа моментов дефекации. Данное исследование позволило установить, что в исследуемой группе пациентов отсутствовали значимые нарушения эвакуаторной функции тонкокишечного резервуара и сохраненной части прямой кишки.

Проведенный анализ отдаленных результатов хирургического лечения САТК с реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки показал эффективность данной методики и достаточно высокий уровень качества жизни оперированных пациентов. Несмотря на то, что по данным профилометрии у ряда пациентов можно судить о некотором нарушении функции запирающего аппарата прямой кишки, клинически 96,2% пациентов не отмечали признаков анальной инконтиненции. Несомненно, что улучшение функциональных результатов удалось добиться за счет сохранения дистальной части прямой кишки и нервно-рефлекторных связей этой анатомической зоны. Важным техническим аспектом предложенной методики является сохранение дистального отдела прямой кишки и отсутствие технических трудностей при низведении сегмента подвздошной кишки в малый таз. Это приводит к отсутствию натяжения тканей кишечной стенки в зоне анастомоза, что является главным фактором, способствующим снижению частоты осложнений в зоне резервуара и РРА. Не отмечено ни одного случая несостоятельности резервуароректального анастомоза.

Мукозэктомия сохраненной части прямой кишки с клеточной реконструкцией слизистой оболочки снижает риск возникновения аденоматозных полипов в прямой кишке. Проводимый мониторинг этих больных свидетельствует о том, что метод не повышает онкологический риск. Необходимо детальное информирование больных о характере

заболевания и возможных внекишечных его проявлениях. Все больные САТК нуждаются в пожизненном медицинском наблюдении, предпочтительно в специализированных колопроктологических центрах.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный метод хирургического лечения САТК продемонстрировал высокую эффективность, возможность реконструкции слизистой оболочки в сохраненной части прямой кишки после мукозэктомии. При наблюдении за больными САТК с реконструированной слизистой оболочкой прямой кишки рост аденоматозных полипов не отмечен ни в одном случае (медиана наблюдения – 44,3 месяца).
2. Трансплантация суммарной культуры фетальных клеток эпителиального происхождения и мезенхимы различного происхождения в демукозировавшую прямую кишку возможна, она не сопровождается синдромом отторжения, воспалительными и аллергическими реакциями организма пациентов и не оказывает отрицательного влияния на течение послеоперационного периода.
3. Эндоскопические исследования установили, что клеточная трансплантация приводит к полному формированию слизистой оболочки в прямой кишке через 4 недели после операции у 77,2% пациентов, через 8-12 недель после операции - у 22,8% пациентов. Первые признаки формирования слизистой оболочки в демукозированной прямой кишке без применения клеточной трансплантации по эндоскопическим признакам определяются только через 12 недель после мукозэктомии.
4. Морфологические исследования показали, что формирование слизистой оболочки в демукозированной прямой кишке быстрее происходит в группе больных с применением клеточной трансплантации по сравнению с группой пациентов без ее применения. Так, через 1 месяц после операции выраженность некроза в основной группе была в 2,5 раза меньше, а формирование грануляционной ткани в 1,3 раза больше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$). Через 1 месяц после операции выраженность эпителиальной ткани составила 2,4 балла в основной группе, в контрольной группе – 0 ($p = 0,0001$), через 3 месяца в основной группе - 5,1

балла, в контрольной группе - 2,4 балла ($p = 0,0001$). Через 5 месяцев после операции степень выраженности фиброза в 2,4 раза была выше в группе пациентов без применения клеточной трансплантации ($p = 0,0001$.)

5. Иммуногистохимические исследования продемонстрировали, что при применении клеточной реконструкции слизистой оболочки на ранних сроках после операции индекс пролиферации по Ki67 составил 90,3% в эпителии, в контрольной группе, без применения клеточной трансплантации - 0% ($p = 0,0001$). Эти показатели выравнивались только через 3 месяца после операции. Репарация слизистой оболочки прямой кишки среди группы пациентов с применением клеточной трансплантации происходит при участии клеток с признаками стволовых клеток, о чем свидетельствует экспрессия Oct4, Vim, CD34 и CD117. Количество этих клеток статистически достоверно значительно больше определялось в группе с применением клеточных технологий, чем при мукозэктомии без применения клеточной реконструкции.
6. Предложенный новый метод хирургического лечения САТК с использованием клеточной биотехнологии позволил добиться хороших непосредственных результатов лечения. Ранние послеоперационные осложнения развились у 16/57 (28 %) пациентов. Однако, только у 2/57 (3,5%) больных развились осложнения, соответствующие III степени сложности по Clavien-Dindo, а частота несостоятельности тонкокишечного резервуара составила лишь 3,5%. Несостоятельности резервуароректального анастомоза не было. В отдаленные сроки после операции неэффективность резервуара диагностирована у 2/53 (3,8%) пациентов.
7. Разработанный метод мукозэктомии прямой кишки с ее эвагинацией на промежность является более предпочтительным по сравнению с трансанальной мукозэктомией, так как позволяет выполнить ее без оставления резидуальных участков слизистой оболочки. Выявленное снижение показателей профилометрии при этом способе мукозэктомии не проявляется клинически и не приводит к анальной инконтиненции.

Трансанальная мукозэктомия является резервным методом и выполняется в тех случаях, когда не удается осуществить эвагинацию прямой кишки на промежность.

8. Хорошие функциональные результаты (приемлемая частота дефекации, отсутствие признаков анальной инконтиненции и ночной дефекации) отмечены у 48/53 (90,6 %) больных. Через 12 месяцев после закрытия илеостомы выявлено улучшение качества жизни по шкале МН (Психическое здоровье), $62,92 \pm 16,52$ баллов до начала хирургического лечения САТК против $72,2 \pm 16,43$ баллов после закрытия илеостомы ($p=0,001$). По остальным шкалам достоверных различий в оценке уровня качества жизни до начала хирургического лечения и через 12 месяцев после закрытия илеостомы не выявлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В хирургическом лечении САТК при отсутствии противопоказаний следует отдавать предпочтение операции с формированием тонкокишечного резервуара и сохранением дистального отдела прямой кишки, что улучшает непосредственные и функциональные результаты лечения.
2. Больные САТК нуждаются в детальном предоперационном обследовании с целью диагностики возможной злокачественной трансформации аденоматозных полипов толстой кишки, полипов и опухолей других отделов ЖКТ, десмоидных опухолей и внекишечных проявлений заболевания.
3. Диагностическая программа больного, страдающего САТК, должна включать генетическое исследование и последующее обследование кровных родственников.
4. При формировании тонкокишечного резервуара целесообразно погружение механического шва культи резервуара в дополнительные полукисетные швы для предотвращения несостоятельности культи резервуара.
5. Необходимо выполнение мукозэктомии сохраненной части прямой кишки, которую предпочтительно выполнять после эвагинации прямой кишки на промежность. Трансанальную мукозэктомию следует рекомендовать выполнять в тех случаях, когда осуществление эвагинации прямой кишки на промежность технически затруднено.
6. Перед закрытием превентивной илеостомы все пациенты нуждаются в детальном обследовании тонкокишечного резервуара, которое должно включать в себя проктографию с двойным контрастированием, эндоскопию и КТ с контрастированием.
7. Все пациенты после проведенного хирургического лечения САТК должны находиться под медицинским наблюдением в специализированных колопроктологических центрах пожизненно для диагностики внекишечных проявлений заболевания, а также для мониторинга состояния тонкокишечного резервуара, сохраненной части прямой кишки и анального канала.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Кузьминов А.М. Клеточные биотехнологии в хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки /А.М. Кузьминов, Г.И. Воробьев, Г.Т. Сухих, Д.В. Вышегородцев, Л.Л. Капуллер, В.В. Веселов, А.А. Тихонов // Колопроктология. - № 4 (30). – 2009. - С.17-20.

2. Воробьев Г.И. Клеточная трансплантация в хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки / Г.И. Воробьев, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, Л.Л. Капуллер, Г.Т. Сухих // Клеточные технологии в биологии и медицине. - №4. – 2010. - С. 199-202.

(Vorobyov G.I. Cell transplantation in surgical treatment of familial adenomatous polyposis coli / G.I. Vorobyov, A.M. Kuzminov, D.V. Vyshegorodtsev, L.L. Kapuller, G.T. Sukhikh // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2011. - V. 150. - № 4. - P. 519-521).

3. Шельгин Ю.А. Хирургическое лечение семейного аденоматоза толстой кишки с применением клеточной трансплантации / Ю.А. Шельгин, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, Л.Л. Капуллер, Ю.Ю. Чубаров, С.Б. Власов, Г.Т. Сухих // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. - № 11. - С. 32 - 37.

4. Шельгин Ю.А. Семейный аденоматоз толстой кишки: хирургическое лечение с применением клеточной трансплантации / Ю.А. Шельгин, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, Л.Л. Капуллер, Г.Т. Сухих // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. - 2012. - №6. – С. 53-58.

5. Кузьминов А.М. Оценка качества жизни больных семейным аденоматозом толстой кишки, перенесших операции с сохранением анальной

дефекации / А.М. Кузьминов, Ю.Ю. Чубаров, Л.Ф. Подмаренкова, Д.В. Вышегородцев // Колопроктология. - 2012. - № 4 (42).- С. 22-26.

6. Коган Е.А. Морфологические аспекты клеточной реконструкции слизистой оболочки прямой кишки при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки / Е.А. Коган, Д.В. Вышегородцев, Н.М. Файзуллина, Т.А. Демура, А.М. Кузьминов, Ю.А. Шельгин, Г.Т. Сухих // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. - 2013. - Т.23. - №6. - С.73-79.

7. Коган Е.А. Клеточная реконструкция слизистой оболочки прямой кишки у больных семейным аденоматозом толстой кишки: эндоскопия, морфология, иммуногистохимия / Е.А. Коган, Д.В. Вышегородцев, Н.М. Файзуллина, Т.А. Демура, А.М. Кузьминов, Ю.А. Шельгин, Г.Т. Сухих // Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2014. - № 2. - С. 103-109.

(Kogan E.A. Cell Reconstruction of the Rectal Mucosa in Patients with Familial Adenomatous Polyposis: Endoscopy, Morphology, Immunohistochemistry / E.A. Kogan, D.V. Vyshegorodtsev, N. M. Faizullina, T. A. Demura, A.M. Kuzminov, Y.A. Shelygin, G.T. Sukhikh // Bulletin of Experimental Biology and Medicine/ - 2014/ - V.157. – P. 683-688).

8. Шельгин Ю.А. Хирургическое лечение семейного аденоматоза толстой кишки с клеточной реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки / Ю.А. Шельгин, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, С.Б. Власов, Г.Т. Сухих // Анналы хирургии. – 2017. - 22 (2). – С. 104-110.

9. Шельгин Ю.А. Злокачественные опухоли тела матки, головного мозга, щитовидной железы в семье с аденоматозным полипозом / Ю.А. Шельгин, А.А. Потапов, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, Н.А. Мурусидзе, Д.А. Чичеватов, Е.Е. Пономарева, О.А. Майновская, В.П. Шубин, А.С. Цуканов // Колопроктология. – 2018. - №1 (63). – С. 69-73.

10. Вышегородцев Д.В. Клеточная реконструкция слизистой оболочки прямой кишки при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки: 12 лет после первого опыта внедрения в клиническую практику / Д.В. Вышегородцев, А.М. Кузьминов, С.И. Ачкасов, Е.А. Коган, В.Ю. Королик, Г.Т. Сухих // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2019. – 29 (4). – С. 60-65.

○ **ИЗОБРЕТЕНИЯ И ПОЛЕЗНЫЕ МОДЕЛИ**

- Способ лечения семейного аденоматоза толстой кишки. Патент на изобретение № 2402983. Воробьев Г.И., Сухих Г.Т., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В.

- Способ сохранения естественного кишечного пассажа у больных семейным аденоматозом толстой кишки после колэктомии. Патент на изобретение № 2442543. Воробьев Г.И., Сухих Г.Т., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В.

- Способ формирования резервуароректального анастомоза при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки. Патент на изобретение № 2692986. Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Минбаев Ш.Т., Мухин И.А.

- Способ отсроченной мукозэктомии дистальной части прямой кишки при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки. Патент на изобретение № 2696956. Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Власов С.Б., Веселов В.В., Королик В.Ю., Мухин И.А.

Публикации в других изданиях:

11. Воробьев Г.И. Первый клинический опыт применения клеточной трансплантации в хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки / Г.И. Воробьев, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, Л.Л. Капуллер, Г.Т. Сухих // Вестник хирургии Казахстана, Специальный выпуск. – 2010. - №1. - С. 23-24.

12. Kuzminov A. M. Treatment of familial adenomatous polyposis based on results of genetic studies / A. Kuzminov, A. Karpukhin, I. Sachkov, Y. Chubarov, D. Vyshegorodtsev // *Colorectal Disease*. – 2012. - V. 14, supplement 2. - P. 13.
13. Shelygin Y.A. Surgery for familial adenomatous polyposis with stem cells transplantation / Y.A. Shelygin, A.M. Kuzminov, D.V. Vyshegorodtsev, Y.Y. Chubarov, G.T. Sukhikh // *Colorectal Disease*. – 2012. - V. 14. - supplement 2. - P. 10.
14. Shelygin Y.A. Biotechnology of cell transplantation for surgical treatment of familial adenomatous polyposis (FAP) / Y. Shelygin, A. Kuzminov, D. Vyshegorodtsev, Y. Chubarov, E. Kogan, G. Sukhikh // *Colorectal Disease*. – 2013. - V. 15, supplement 3. - P.103.
15. Kuzminov A. Quality of life in patients with familial adenomatous polyposis (FAP) after surgery with preservation of anal defecation / A. Kuzminov, Y. Chubarov, D. Vyshegorodtsev, I. Sachkov // *Colorectal Disease*. – 2013. - V. 15. - supplement 3. - P.106.
16. Kuzminov F. Functional outcome of operations with anal preservation in patients with familial adenomatous polyposis (FAP) / A. Kuzminov, Y. Chubarov, D. Vyshegorodtsev, I. Sachkov // *Colorectal Disease*. – 2013. - V. 15, supplement 3. - P.106.
17. Шельгин Ю.А. Современный подход к диагностике и лечению семейного аденоматоза толстой кишки / А.М. Кузьминов, Ю.Ю. Чубаров, Д.В. Вышегородцев // *Колопроктология*. – 2014. - № 3 (49) - С.101.
18. Shelygin Y. Treatment of juvenile polyposis of colon / Y. Shelygin, A. Kuzminov, Y. Chubarov, D. Vyshegorodtsev // *Colorectal Disease*. – 2014. – V. 16. - supplement 3. - P. 64.
19. Shelygin Y. Morphological and immunohistochemical investigations of cellbased reconstruction of rectal mucosa in surgical treatment for familial adenomatous polyposis / Y. Shelygin, A. Kuzminov, D. Vyshegorodtsev, Y.

Chubarov, E. Kogan, A. Tsukanov, G. Sukhikh // *Colorectal Disease*. – 2014. – V. 16. - Supplement 3. - P. 93.

20. Kuzminov A. Functional results of surgical treatment for familial adenomatous polyposis with use of cell transplantation / A. Kuzminov, O. Fomenko, D. Vyshegorodtsev, Y. Chubarov, Y. Dzhanayev // *Colorectal Disease*. – 2014. – V. 16. - Supplement 3. - P. 66.

21. Кузьминов А.М. Результаты хирургического лечения семейного аденоматоза толстой кишки с применением клеточных технологий / А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, Е.А. Коган, Ю.Ю. Чубаров, Г.Т. Сухих // *Колопроктология*. – 2014. - № 3 (49). - С.93.

22. Kuzminov A. Quality of life in patients with familial adenomatous polyposis (FAP) after surgery combined with cell transplantation / A. Kuzminov, D. Vyshegorodtsev, O. Fomenko, G. Sukhikh // *Colorectal Disease*. – 2015. – V. 17. - supplement 2. - P 59.

23. Кузьминов А.М. Десмоидные опухоли при семейном аденоматозе толстой кишки / А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, В.Ю. Королик, Т.А. Савельева // *Колопроктология*. - 2016. - № S1. С. 120.

24. Shelygin Y. Long-term outcome of surgical treatment for familial adenomatous polyposis with use of cell transplantation in the demucosed rectum / Y. Shelygin, A. Kuzminov, D. Vyshegorodtsev, S.Vlasov, G. Sukhikh // *Colorectal Disease*. – 2016. – V. 18. - Supplement 1. - P.15

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берсенев А.В. Клеточная трансплантология – история, современное состояние и перспективы / А.В. Берсенев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. - №1. - С. 49-56.
2. Богомазов А.М. Колэктомия с мукозэктомией прямой кишки и формированием (цеко-) илеоректального анастомоза при хирургическом лечении диффузного полипоза толстой кишки: дисс. ...канд. мед. наук / А.М. Богомазов. - М., 1991. – С. 128.
3. Бондарев Ю.А. Илеостома при хирургическом лечении диффузного полипоза толстой кишки: дисс. ... канд. мед. наук / Ю.А. Бондарев - М., 1983. - С. 135.
4. Деев Р.В. Научное наследие Александра Максимова и современность / Р.В. Деев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. - №1- С. 4-8.
5. Князев О.В. Комбинированной применение мезенхимальных стромальных клеток и инфликсимаба при неосложненной (люминальной) форме болезни Крона / О.В. Князев, А.Г. Конопляников., А.В. Каграманова, С.Г. Хомерики, Н.А. Фадеева, А.А. Карпеева, Н.В. Орлова, М.В. Павлов, К.К. Носкова, М.В Кирова, А.И. Парфенов // Колопроктология. – 2016. – Т.57. - №3. - С. 24-30.
6. Кузьминов А.М. Субтотальная резекция ободочной кишки с брюшно-анальной резекцией прямой и низведением правых отделов в анальный канал при хирургическом лечении диффузного полипоза толстой кишки: дисс. ... канд. мед. наук / А.М. Кузьминов. - М., 1983. – С. 143.
7. Лазебник Л.Б. Мезенхимальные стволовые клетки в комплексной противовоспалительной терапии язвенного колита. / Л.Б. Лазебник, О.В. Князев, А.Г. Конопляников, А.И. Парфенов, П.Л. Щербаков, В.Э. Сагынбаева // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. - Т. VI. - №4. - С.95-103.

8. Одарюк Т.С. Хирургия рака прямой кишки / Т.С. Одарюк, Г.И. Воробьев, Ю.А. Шельгин // - М.: ООО «Дедалус», 2005г. – 256с.
9. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология / В.С. Репин, Г.Т. Сухих // – М. Российская академия медицинских наук: БЭБиМ, 1998. - С. 200.
10. Репин В.С. Трансплантация клеток: новые реальности в медицине / В.С. Репин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1998, Т. 126. - Приложение 1. Трансплантация фетальных клеток и тканей. - С. 14-28.
11. Ривкин В.Л. Диффузный полипоз прямой и толстой кишки (иммунологическое исследование, классификация, клиника, хирургическое лечение): дисс. ... док. мед. наук / В.Л. Ривкин. – М., 1966. - С. 326.
12. Сухих Г.Т. Трансплантация фетальных клеток в медицине: настоящее и будущее / Г.Т. Сухих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 126, Приложение 1. Трансплантация фетальных клеток и тканей. - С. 3-13.
13. Федоров В.Д. Диффузный полипоз толстой кишки / В.Д. Федоров, А.М. Никитин // М., 1985., С.192.
14. Фриденштейн Ф.Я. Клеточные основы кроветворного микроокружения / Ф.Я. Фриденштейн, Е.А. Лурия // М. – Медицина. – 1980. – С. 216.
15. Цуканов А.С. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта / А.С. Цуканов, В.П. Шубин, Н.И. Поспехова, И.Ю. Сачков, В.Н. Кашников, Ю.А. Шельгин // Практическая онкология. – 2014. – т. 15. - №3. – С.126-133.
16. Цуканов А.С. Мутации в гене APC у российских пациентов с классической формой семейного аденоматоза толстой кишки / А.С. Цуканов, Н.И. Поспехова, В.П. Шубин, А.М. Кузьминов, В.Н. Кашников, С.А. Фролов, Ю.А. Шельгин // Генетика. – 2017. - № 3(53). - С.356 - 363.

17. Шельгин Ю.А. Справочник по колопроктологии / Ю.А. Шельгин, Л.А. Благодарный // 2012. – Москва. – издательство «Литтерра».- С. 608.
18. Шельгин Ю.А. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к разным формам полипоза толстой кишки / Ю.А. Шельгин, В.Н. Кашников, С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, И.Ю. Сачков, А.А. Порхаева, С.В. Завадский, В.П. Шубин, Н.И. Поспехова, А.С. Цуканов // Колопроктология. – 2013. - № 1 (43). – С. 9-14.
19. Юхвидова Ж.М. Хирургическое лечение НЯК / Ж.М. Юхвидова // В сб. О болезнях прямой и ободочной кишок. – М. – 1965. – С.93 – 95.
20. Юхтин В.И. Полипы желудка-кишечного тракта / В.И. Юхтин // М. – Медицина. – 1978. – С. 153.
21. Юхтин В.И. Хирургия ободочной кишки / В.И. Юхтин // М. - 1988. - С. 95-113.
22. Al-Tassan N. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors / N. Al-Tassan, N.H. Chmiel, J. Maynard, N. Fleming, A.L. Livingston, G.T. Williams, A.K. Hodges, D.R. Davies, S.S. David, J.R. Sampson, J.P. Cheadle // Nature genetics. – 2002. – V. 30. – P.227–232.
23. Ambroze W.L. Familial adenomatous polyposis: Results following ileal pouch-anal anastomosis and ileorectostomy / W.L. Ambroze, R.R. Dozois, J.H. Pemberton et al. // Dis Colon Rectum.- 1992. -V 35. – P. 12–15.
24. Ault G.T. Adenocarcinoma arising in the middle of ileoanal pouches: report of five cases / G.T. Ault, J.W. Nunoo-Mensah, L. Johnson, P. Vukasin, A. Kaiser, R.W. Beart // Dis Colon Rectum. – 2009. – V.52. – P. 538–541.
25. Aziz O. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch – anal anastomosis for familial adenomatous polyposis / O. Aziz, T. Athanasiou, V.W.Fazio, R.J.Nicholls, A.W.Darzi1, J.Church, R. K. S. Phillips, P.P.Tekkis // British Journal of Surgery/ - 2006. - V. 93. – P. 407 – 417.

26. Banasiewicz T. The prognosis of clinical course and the analysis of the frequency of the inflammation and dysplasia in the intestinal J-pouch at the patients after restorative proctocolectomy due to FAP / T. Banasiewicz, R. Marciniak, E. Kaczmarek, P. Krokowicz, J. Paszkowski, A. Lozynska-Nelke, P. Gronek, A. Plawski, M. Drews // *Int J Colorectal Dis.* – 2011. – V. 26. – P. 1197–1203.

27. Barrow P. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome / P. Barrow, M. Khan, F. Laloo, D.G. Evans, J. Hill // *Br J Surg.* – 2013. – V. 100. – P.1719–1731.

28. Barthel E.R. Human tissue-engineered colon forms from postnatal progenitor cells: an in vivo murine model / E.R. Barthel, D.E. Levin, A.L. Speer, F.G. Sala, Y. Torashima, X. Hou, T.C. Grikscheit // *Regen Med.* - 2012 Nov. - № 7(6). – P. 807- 818.

29. Barton J.G. Comparison of postoperative outcomes in ulcerative colitis and familial polyposis patients after ileoanal pouch operations / J.G. Barton J.G., M.A. Paden, M. Lane, R.G. // *Am J Surg.* – 2001/ - V. 182/ - P. 616-620.

30. Bassuini MM, Carcinoma in an ileoanal pouch after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996; 83:506.

31. Beahrs O. H. Present status of the continent ileostomy: ileal reservoir with ileostomy rather than ileostomy alone / O.H. Beahrs, P.J. Billings // *Dis. Colon Rectum/* - 1976. – V. 19/ - P. 192-194.

32. Beart R.W. Tubulovillous adenomas in a continent ileostomy after proctocolectomy for familial polyposis / R.W. Beart, C.R. Fleming, P.M. Banks // *Dig Dis Sci.* – 1982. – V. 27. – P. 553–556.

33. Becker J.M. Extent of smooth muscle resection during mucosectomy and ileal pouch anal anastomosis affects anorectal physiology and functional outcome /

J.M. Becker, W.S. Lamorte, G. Marie et al. // *Dis Colon Rectum* 1997/ - V. 40. – P. 653–660.

34. Becker J.M. Proctocolectomy with ileoanal anastomosis / J. M. Becker, A.F. Stucchi // *J Gastrointest Surg.* – 2004. – V. 8. – P. 376–386.

35. Berndtsson I. Long-term outcome after ileal pouch-anal anastomosis: function and health-related quality of life / I. Berndtsson, E. Lindholm, T. Oresland et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2007. - V. 50. – P. 1545–1552.

36. Bertario L. Genotype and phenotype factors as determinants for rectal stump cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Hereditary Colorectal Tumors Registry / L. Bertario, A. Russo, P. Radice, L. Varesco, M. Eboli, P. Spinelli et al. // *Ann Surg/* - 2000. – V. 231, P. 538 – 543.

37. Berry A.R. Perineal and pelvic morbidity following perimuscular excision of the rectum for inflammatory bowel disease / A.R. Berry, R. de Campos, E.C. Lee // *Br J Surg.* – 1986. – V. 73. – P. 675–677.

38. Bertoni G. First observation of microadenomas in the ileal mucosa of patients with familial adenomatous polyposis and colectomies / G. Bertoni, R. Sassatelli, E. Nigrisoli, P. Tansini, L. Roncucci, M. Ponz de Leon, G. Bedogni // *Gastroenterology.* – 1995. – V.109. – P.374–380.

39. Bess M.A. Rectal cancer following colectomy for polyposis / M.A. Bess, M.A. Adson, L.R. Elveback, C.G. Moertel // *Arch Surg.* - 1980/ - V. 115. – P. 460–467.

40. Beveridge I.G. Large villous adenomas arising in ileal pouches in familial adenomatous polyposis: report of two cases / I.G. Beveridge, D.J.Swain, C.J. Groves, B.P. Saunders, A.C. Windsor, I.C. Talbot, R.J. Nicholls, R.K. Phillips // *Dis Colon Rectum.* – 2004. – V. 47. – P. 123–126.

41. Bisgaard M.L. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance and mutation rate / M.L. Bisgaard, K. Fenger, S. Bulow et al. // *Hum. Mutat.* – 1994. - V. 3. – P. 121-125.

42. Bisgaard M.L. Familial adenomatous polyposis patients without an identified APC germline mutation have a severe phenotype / M.L. Bisgaard, R. Ripa, A.L. Knudsen, S. Bulow // *Gut*. – 2004. – V. 53. – P. 266–270.

43. Björk J. Outcome of primary and secondary ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis / J. Björk, H. Akerbrant, L. Iselius, T. Svenberg, T. Oresland, L. Pahlman et al. // *Dis. Colon Rectum*. – 2001. – V. 44. – P. 984–992.

44. Bodmer W.F. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5 / W.F. Bodmer, C.J. Bailey, J. Bodmer, H.J.R. Bussey, A. Ellis, P. Gorman, C. Lucibello, V.A. Murda, S.H. Rider, P. Scambler, D. Sheer, R. Solomon, K. Spurr // *Nature*. – 1987 – V. 328. – P. 614–616.

45. Bülow S. The risk of developing rectal cancer after colectomy and ileorectal anastomosis in Danish patients with polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 726–9.

46. Bulow S. Familial polyposis. *Danish Medical Bulletin* / S. Bulow // 1986. - V. 34. - P. 1-15.

47. Bülow C. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis / C. Bülow, H. Vasen, H. Jarvinen et al. // *Gastroenterology*. – 2000. – V. 119. – P.1454–1460.

48. Bülow S (2003) Results of national registration of familial adenomatous polyposis / S. Bülow // *Gut*. – V. 52. – P.742–746.

49. Bülow S. Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial adenomatous polyposis / S. Bülow, C. Bülow, H. Vasen, H. Järvinen, J. Björk, I.J. Christensen // *Dis. Colon Rectum*. – 2008 . – V. 51. – P. 1318–1323.

50. Burns E.M. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy / E.M. Burns, A. Bottle, P. Aylin et al. // *Br J Surg*. - 2011. – V. 98. – P.408–417.

51. Bussey H.J. Genetics of gastrointestinal polyposis / H.J. Bussey, A.M. Veale, B.C. Morson // *Gastroenterology*. – 1978. – V. 74. – P. 1325–1330.

52. Campos F.G. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: ileorectal anastomosis or restorative proctectomy? / F.G. Campos, R.O. Perez, A.R. Imperiale, V.E. Seid, S.C. Nahas, I. Cecconello // *Arquivos de Gastroenterologia*. – 2009. – V. 46. – P. 294–299.

53. Campos F.G. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: Dilemmas and current recommendations / F.G. Campos // *World J Gastroenterol*. – 2014. – 20(44). – P. 16620–16629.

54. Chancellor M.B. Gene therapy strategies for urological dysfunction / M.B. Chancellor // *Trends Mol. Med*. 2001. – V. 7. P. 301–306.

55. Cherki S. Pouch adenocarcinoma after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis / O. Glehen, V. Moutardier, Y. François, F.N. Gilly, J. Vignal // *Colorectal Dis*. – 2003. – V. 5. – P. 592–594.

56. Church J. Predicting polyposis severity by proctoscopy: How reliable is it? / C. Burke, E. McGannon E et al. // *Dis. Colon Rectum*. – 2001. – V. 44. – P. 1249–1254.

57. Church J, Standards Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for treatment of patients with dominantly colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer) / J. Church, C. Simmang // *Dis. Colon Rectum*. – 2003/ – V. 46. – P. 1001–1012.

58. Church J. Ileoanal pouch neoplasia in familial adenomatous polyposis: an underestimated threat / J. Church // *Dis. Colon Rectum*. – 2005. – V. – 48. – P. 1708–1713.

59. Cohen Z. Continuing evolution of the pelvic pouch procedure / Z. Cohen, R.S. McLeod, W. Stephen et al. // *Ann Surg*. – 1992. – V. 216. – P. 506–511.

60. Colwell J.C. What functional outcomes and complications should be taught to the patient with ulcerative colitis or familial adenomatous polyposis who undergoes ileal pouch anal anastomosis /J.C. Colwell, M. Gray // JWOCN. – 2001. – V. 28. – P. 184-189.

61. Cromwell D.M. (1998). Cost analysis of alternative approaches to colorectal screening in familial adenomatous polyposis / D.M. Cromwell, R.D. Moore, J.D. Brensinger, G.M. Petersen, E.B. Bass, F.M. Giardiello // Gastroenterology. - V. 114. - P. - 893-901.

62. Dayton M.T. Redo ileal pouch-anal anastomosis for malfunctioning pouches – acceptable alternative to permanent ileostomy? / M.T.Dayton // Am. J. Surg. – 2000. – V.180. – P. 561–565.

63. De Cosse J.J. Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. / J.J. De Cosse, S. Bulow, K. Neale, H. Jarvinen, T. Alm , R. Hultcrantz et al . // Br. J. Surg. – 1992. – V.79. – P. 1372 – 1375.

64. Deen K.I. Histological assessment of the distal doughnut in patients undergoing stapled restorative proctocolectomy with high or low anal transaction / K.I. Deen, S. Hubscher, I. Bain, R. Patel et al. // Br. J. Surg. – 1994. – V. 81. – P. 900–903.

65. Deen K.I. Randomized trial to determine the optimum level of pouch-anal anastomosis in stapled restorative proctocolectomy / K.I. Deen, J.G. Williams, E.A. Grant et al. // Dis. Colon Rectum. – 1995. – V. 38. – P. 133–138.

66. Dozois R.R. Ileal pouch-anal anastomosis: Comparison of results in familial adenomatous polyposis and chronic ulcerative colitis / R.R. Dozois, K.A. Kelly, D.R. Welling et al. // Ann. Surg. – 1989. – V. 210. – P.268–273.

67. Duff S.E. Dysplasia in the ileoanal pouch / S.E. Duff, S.T. O’Dwyer, L. Hulten et al. // Colorectal disease. – 2002. – V.4. – P. 420–429.

68. Duijvendijk Pvan. Functional outcome after colectomy and ileorectal anastomosis compared with proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis / P. Duijvendijk, J.F. Slors, C.W. Taat, P. Oosterveld et al. // *Ann. Surg.* 1999. – V. 230. – P. 648–654.

69. Duxbury M.S. Lymphangiogenesis in tissue-engineered small intestine / M.S. Duxbury, T.C. Grikscheit, J. Gardner-Thorpe, F.G. Rocha, H. Ito, A. Perez, S.W. Ashley, J.P. Vacanti, E.E. Whang // *Transplantation.* – 2004. – V. 77(8). - P. 1162-1166.

70. Ellis C.N. Colonic adenomatous polyposis syndromes: clinical management / C.N. Ellis // *Clin. Colon Rectal Surg.* – 2008. – V. 21. – P. 256–262.

71. Eu K.W. Clinical outcome and bowel function following total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis in the oriental population / K.W. Eu, S.L. Lim, F. Seow-Choen, A.F. Leong, Y.H. Ho // *Dis. Colon Rectum.* – 1998. – V. 41. – P.215-218.

72. Fattahi F. Deriving human ENS lineages for cell therapy and drug discovery in Hirschsprung disease / F. Fattahi, J.A. Steinbeck, S. Kriks, J. Tchieu , B. Zimmer, S. Kishinevsky, N. Zeltner, Y. Mica, W. El-Nachef, H. Zhao, E. de Stanchina, M.D. Gershon, T.C. Grikscheit, S. Chen, L. Studer // *Nature.* – 2016. - Mar 3. – V. 531(7592). – P. 105-109.

73. Fazio V.W. Pouch advancement and neoileoanal anastomosis for anastomotic stricture and anovaginal fistula complicating restorative proctocolectomy / V.W. Fazio, J.J. Tjandra // *Br. J. Surg.* – 1992. – V. 79. - P 694–696.

74. Fazio V.W. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients / V.W. Fazio, Y. Ziv, J.M. Church et al. // *Ann. Surg.* – 1995. – V. 222. – P. 120–127.

75. Fazio V. W. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model / V.W. Fazio, P.P. Tekkis, F. Remzi, I.C. Lavery // *Dis. Colon Rectum.* – 2004. – V. 47. – P. 2015 – 2024.

76. Fazio V.W. Ileal Pouch Anal Anastomosis. Analysis of Outcome and Quality of Life in 3707 Patients / V.W. Fazio, R.K. Kiran, F.H. Remzi, J.C. Coffey, H.M. Heneghan, H.T. Kirat, E. Manilich, B. Shen, S.T. Martin // *Ann. Surg.* – 2013. – V. 257. – P. 679–685.

77. Fearnhead N. The ABC of APC / N. Fearnhead, V. Britton, W. Bodmer // *Hum. Mol.* - 2001. - V.10. - P. 721-733.

78. Fleshman J.W. The ileal reservoir and ileoanal anastomosis procedure: factors affecting technical and functional outcome / J.W. Fleshman, Z. Cohen, R.S. McLeod, et al. // *Dis. Colon Rectum/* - 1988. – V. 31. – P. 10-16.

79. Fonkalsrud E.W. Endorectal ileal pullthrough with isoperistaltic reservoir for colitis and polyposis / E.W. Fonkalsrud // *Ann. Surg.* – 1985. – V. 202. – P. 145.

80. Fonkalsrud E.W. Reconstruction for chronic dysfunction of ileoanal pouches / E.W. Fonkalsrud, J. Bustorff-Silva // *Ann. Surg.* – 1999. – V. 229. – P. 197– 204.

81. Friederich P. Risk of developing adenomas and carcinomas in the ileal pouch in patients with familial adenomatous polyposis / P. Friederich, A.E. de Jong, L.M. Mathus-Vliegen, E. Dekker, H.H. Krieken, J. Dees, F.M. Nagengast, H.F. Vasen // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. - V6. – P. 1237–1242.

82. Frileux P. Restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis in familial adenomatous polyposis / P. Frileux, A. Kartheuser, E. Tiret // *In Principles of Colon and Rectal Surgery, Minneapolis.* – 1989. – P. 296–316.

83. Gallagher M.C. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis / M.C. Gallagher, N.J.H. Sturt, R.K.S. Phillipq // *Br. J. Surg.* – 2003. - V. 90. – P. 759–62.

84. Ganschow P. Risk factors associated with pouch adenomas in patients with familial Adenomatous Polyposis / P. Ganschow, S. Trauth, U. Hinz, A. Schaible, M.W. Büchler, M. Kadmon // *Dis Colon Rectum.* – 2018. – V. 61. – P. 1096–1101.

85. Gardner-Thorpe J. Angiogenesis in tissue-engineered small intestine / J. Gardner-Thorpe, T.C. Grikscheit, H. Ito, A. Perez, S.W. Ashley, J.P. Vacanti, E.E. Whang // *Tissue Eng.* - 2003 Dec. – V. 9(6). – P.1255-1261.

86. Gecim I.E. Does technique of anastomosis play any role in developing late perianal abscess or fistula? / I.E. Gecim, B.G. Wolff, J.H. Pemberton, R.M. Devine, R.R. Dozois // *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – V. 43. – P. 1241–1245.

87. Gemlo B.T. Functional assessment of ileal pouch-anal anastomotic techniques / B.T. Gemlo, C. Belmonte, O. Wiltz, R.D. Madoff // *Am. J. Surg.* – 1995. – V. 169. – P. 137 – 142.

88. Gingold B.S. Jagelman DG. Sparing the rectum in familial polyposis: causes for failure / B.S. Gingold, D.G. Jagelman // *Surgery.* – 1981. – V. 89. – P. 314 – 318.

89. Goes R.N. Superior mesenteric artery syndrome as a complication of ileal pouch-anal anastomosis / R.N. Goes, C.S. Coy, C.A. Amaral, J.J. Fagundes, R.R. Medeiros // *Dis. Colon Rectum.* – 1995. – V. 38. – P. 543–544.

90. Gorgun E. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: A study of 300 patients / E. Gorgun, F.H. Remzi, J.M. Goldberg et al. // *Surgery.* – 2004. – V.136. – P. 795– 803.

91. Gozzetti G. Functional outcome in handsewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis / G. Gozzetti, G. Poggioli, F. Marchetti, S. Laureti, G.L. Grazi ,

M. Mastrorilli, S. Selleri, L. Stocchi, M. Di Simone // *Am. J. Surg.* – 1994. – V. 168. – P. 325–329.

92. Grant C.N. Tissue engineering: a promising therapeutic approach to necrotizing enterocolitis / C.N. Grant, T.C. Grikscheit // *Semin Pediatr. Surg.* – 2013, May. – V. 22(2). – P.112-116.

93. Grikscheit T.C. Tissue-engineered small intestine improves recovery after massive small bowel resection / T.C. Grikscheit, A. Siddique, E.R. Ochoa, A. Srinivasan, E. Alsberg, R.A. Hodin, J.P. Vacanti // *Ann Surg.* - 2004 Nov. –V. 240(5). – P. 748-754.

94. Grikscheit T.C. Tissue-Engineered Large Intestine Resembles Native Colon With Appropriate In Vitro Physiology and Architecture / T.C. Grikscheit, E.R. Ochoa, A. Ramsanahie, E. Alsberg, D. Mooney, E.E. Whang, J.P. Vacanti // *Ann. Surg.* - 2003 Jul. – V. 238(1). - 35–41.

95. Grikscheit T. C. Tissue-engineered esophagus: experimental substitution by onlay patch or interposition / T.C. Grikscheit, E.R. Ochoa, A. Srinivasan, H. Gaissert, J.P. Vacanti // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2003 Aug. – V. 126(2). – P. 537-544.

96. Grikscheit T. C. Tissue-engineered stomach: a preliminary report of a versatile in vivo model with therapeutic potential // T.C. Grikscheit, A. Srinivasan, J.P. Vacanti // *J Pediatr Surg.* - 2003 Sep. – V. 38(9). – P. 1305-1309.

97. Groden J. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene / J. Groden, A. Thliveris, W. Samowitz et al. // *Cell.* – 1991. - V. 66, P. 589-600.

98. Groves C.J. Prevalence and morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis / C. J. Groves, I.G. Beveridge, D.J. Swain, B.P. Saunders, I.C. Talbot, R.J. Nicholls, R.K. Phillips // *Dis. Colon Rectum.* – 2005. – V. 48. – P. 816–823.

99. Gullberg K. Stapled ileoanal pouches without loop ileostomy: a prospective study in 86 patients / K. Gullberg, L. Liljeqvist // *Int. J. Colorectal Dis.* 2001. – V.16. – P. 221–227.

100. Guner Y.S. Necrotizing enterocolitis--bench to bedside: novel and emerging strategies / Y.S. Guner, N. Chokshi, M. Petrosyan, J.S. Upperman, H.R. Ford, T.C. Grikscheit // *Semin Pediatr. Surg.* – 2008 Nov. – V. 17(4). – P.255-265.

101. Gunther K. Patients with familial adenomatous polyposis experience better bowel function and quality of life after ileorectal anastomosis than after ileoanal pouch / K. Gunther, G. Braunrieder, B.R. Bittorf, W. Hohenberger, K.E. Matzel // *Colorectal Dis.* – 2003. – V. 5. – P. 38-44.

102. Hahnloser D. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: Immediate and long-term consequences and outcomes / D. Hahnloser, J.H. Pemberton, B.G. Wolff et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2004/ - V. 47. – P. 1127–1135.

103. Half E. Familial adenomatous polyposis / E. Half, D. Bercovich, R. Rozen // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2009. – V. 4. – P. 1–23.

104. Handford H. Dissiminated polypi of the large intestine becoming malignant; strictures of the rectum and of the splenic flexure of the colon / H. Handford // *Trans Pathol. Soc. London.* - 1890. - V. 41. - P. 133-137.

105. Hashish M. Surgical implantation of a bio-engineered internal anal sphincter / M. Hashish, S. Raghavan, S. Somara, et al. // *J. Pediatr. Surg.* – 2010. – V. 45. – P. 52–58.

106. Hassan I. Quality of life after ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis / I. Hassan, H.K. Chua, B.G. Wolff, S.F. Donnelly, R.R. Dozois, D.R. Larson, C.D. Schleck, H. Nelson // *Dis. Colon Rectum.* - 2005 Nov. – V. 48(11). – P. 2032-2037.

107. Heald R.J. Stapled ileo-anal anastomosis: a technique to avoid mucosal proctectomy in the ileal pouch operation / R.J. Heald, D. R. Allen // *Br. J. Surg.* – 1986. - V. 73. – P. 571-572.
108. Heiskanen I. Fate of the rectal stump after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis / I. Heiskanen, H.J. Jarvinen // *Int. J. Colorectal Dis.* – 1997. – V. 12. – P. 9 – 13.
109. Herrera L. Gardner syndrome in man with an interstitial deletion of 5q / L. Herrera, S. Kakati, L. Gibas et al. // *Am.J.Med.Genet.* – 1986. – V.25. – P. 473 – 476.
110. Heuschen U.A. Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure, algorithm for diagnosis, classification, and management of pouchitis / U.A. Heuschen, F. Austchbach, E.H. Allemeyer et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2001. – V. 44. – P. 487–499.
111. Heuschen U.A. Risk factors for ileoanal J pouch-related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis / U.A. Heuschen, U. Hinz, E.H. Allemeyer et al. // *Ann. Surg.* – 2002. – V. 235. - 207-216.
112. Heuschen U.A. Outcome after septic complications in J pouch procedures / U.A. Heuschen, E.H. Allemeyer, U. Hinz et al. // *Br. J. Surg.* – 2002. – V. 89. – P. 194–200.
113. Hoehner J.C. Development of invasive adenocarcinoma following colectomy with ileoanal anastomosis for familial polyposis coli: Report of a case / J.C. Hoehner, A.M. Metcalf // *Dis. Colon Rectum.* – 1994. – V. 37. – P. 824–828.
114. Hurst R.D. Prospective study of the incidence, timing, and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy / R.D. Hurst, M. Molinari, Ph. Chung, M. Rubin et al. // *Arch. Surg.* – 1996. – V. 131. – P. 497–502.

115. Iwama T. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment / T. Iwama, Y. Mishima, J. Utsunomiya // *Ann. Surg.* – 1993. – V. 217. – P. 101–108.

116. Iwama T. Factors affecting the risk of rectal cancer following rectum-preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis / T. Iwama, Y. Mishima // *Dis. Colon Rectum.* - 1994. – V. 37. – P. 1024–1026.

117. Jagelman D.G. Ileorectal anastomosis – familial adenomatous polyposis / D.G. Jagelman // *Hepatogastroenterology.* – 1991. – V. 38. 535 – 537.

118. Johnson P. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis / P. Johnson, C. Richard, A. Ravid et al. // *Dis. Colon Rectum.* - 2004. – V. 47. – P. 1119–1126.

119. Joslyn G. Identification of deletion mutations and three new genes at the familial polyposis locus / G. Joslyn, M. Carlson, A. Thliveris et al. // *Cell.* - 1991. - V. 66. – P. 601-613.

120. Joyce M.R. In a select group of patients meeting strict clinical criteria and undergoing ileal pouch-anal anastomosis, the omission of a diverting ileostomy offers cost savings to the hospital / M.R. Joyce, R.P. Kiran, F.H. Remzi et al. // *Dis Colon Rectum.* – 2010. – V. 53. – P. 905–910.

121. Kadmon M. Prophylactic surgery for patients with familial adenomatous polyposis coli / M. Kadmon // *Chirurg.* – 2005. – V. 76. – P. 1125–1134.

122. Kaihara S. Long-term follow-up of tissue-engineered intestine after anastomosis to native small bowel / S. Kaihara et al. // *Transplantation.* – 2000. – V. 69. – P. 1927-1932.

123. Kang J.M. Two cases of multiple adenomas in the ileal pouch after total proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis / J.M. Kang,

J.S. Byeon, J.H. Park, J.Y. Ahn, O.B. Ko, S.J. Myung, S.K. Yang, J.H. Kim // Korean J. Gastroenterol. – 2010. – V. 56. – P. 49–53.

124. Karaoui M. Results of surgical removal of the pouch after failed restorative proctocolectomy / M. Karaoui, R. Cohen, J. Nicholls // Dis Colon Rectum. – 2004. – V. 47. – P. 869–875.

125. Kartheuser A. Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis. A ten years experience / A. Kartheuser, R. Parc, C. Penna et al. // Surgery. – 1996. – V. 119. – P. 615–623.

126. Kartheuser A. Ileal pouch-anal anastomosis: Avoiding ileostomy by Riolan's arcade preservation / A. Kartheuser, D. Brandt, R. Detry, C. Remue, C. Sempoux // Colorectal Disease. – 2003. – V. 5. – P. 42.

127. Kartheuser A. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited / A. Kartheuser, P. Stangherlin, D. Brandt, C. Remue, C. Sempoux // Familial Cancer. – 2006. – V. 5. – P. 241-260.

128. Kayaalp C. Elimination of mucosectomy during restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis may provide better results in low-volume centers / C. Kayaalp, G. Nessar, M. Akoglu et al. // Am J Surg. – 2003. – V.185. – P. 268–272.

129. Kastrinosand F. Inherited Colorectal Cancer Syndromes / F. Kastrinosand, S. Syngal // Cancer J. – 2011. – V.17 (6). – P. 405-415.

130. Kelly KA. Anal sphincter-saving operations for chronic ulcerative colitis / K.A. Kelly // Am J Surg. – 1992. – V. 163. – P. 5-11.

131. Khan F. Complications related to J-pouch surgery / F.Khan, B. Shen // Gastroenterology Hepatology. - 2018. – V. 14, P. 571-576

132. Kim S.S. Effects of anastomosis of tissue-engineered neointestine to native small bowel / S.S. Kim et al. // J Surg Res. – 1999. – V. 87. – P.6-13.

133. Kinzler K.W. Lessons from hereditary colorectal cancer / K.W. Kinzler, B. Vogelstein // *Cell*. - 1996. - V. 87. - P. 159-170.
134. Kirat H.T. Comparison of outcomes after handsewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis in 3,109 patients / H.T. Kirat, F.H. Remzi, R.P. Kiran et al // *Surgery*. - 2009. - V. 146. - P.723-729.
135. Kmiot W.A. Pouchitis following colectomy and ileal reservoir construction for familial adenomatous polyposis / W.A. Kmiot, M.R. Williams, M.R.B. Keighley // *Br J Surg*. - 1990. - V. 77. - P. 1283.
136. Kock N. G.: Intra-abdominal 'reservoir' in patients with permanent ileostomy / N.G. Kock // *Arch Surg*. - 1969. - V. 99. P. - 223-31.
137. Kock N. G. Ileostomy / N.G. Kock, N. Darlen, L. Hulten et al. // *Curr. Probl. Surg*. 1977. - V. 14. - P. 1-52.
138. Landy J. Etiology of pouchitis / J. Landy, H.O. Al-Hassi, S.D. McLaughlin et al. // *Inflamm Bowel Dis*. - 2012. - V. 18, - P.1146-1155.
139. Lavery C. Internal anal sphincter function after total abdominal colectomy and stapled IPAA without mucosal proctectomy / C. Lavery, W. Tuckson, K.A. Easley // *Dis Colon Rectum*. - 1989. - V. 32. - P. 950-953.
140. Lavery J.C. Pouch surgery: The importance of transitional zone / J.C. Lavery, V. Fazio, J.R. Oakley et al. // *Can J Gastroenterol*. - 1990. - V. 7. - P. 428-431.
141. Lee S.H. Adenocarcinoma in ileal pouch after proctocolectomy for familial adenomatous polyposis: report of a case / S.H. Lee, B.K. Ahn, H.K. Chang, S.U. Baek // *J Korean Med Sci*. - 2009. - V. 24. - P. 985-988.
142. Lepisto A. Cumulative failure rate of ileal pouch-anal anastomosis and quality of life after failure / A. Lepisto, P. Luukkonen, H.J. Jarvinen // *Dis Colon Rectum*. - 2002. - V. 45. - P. 1289-1294.

143. Levin D.E. Human tissue-engineered small intestine forms from postnatal progenitor cells / D.E. Levin, E.R. Barthel, A.L. Speer, F.G. Sala, X. Hou, Y. Torashima, T.C. Grikscheit // *J Pediatr Surg.* – 2013. – V. 48(1). – P.129-137.
144. Lewis L.G. (1994) Stricture at the pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy / L.G. Lewis, A. Kuzu, P.M. Sagar, P.J. Holdsworth, D. Johnston // *Dis Colon Rectum.* – V. 37. – P. 120–125.
145. Lee E.C. Perimuscular excision of the rectum for Crohn's disease and ulcerative colitis. A conservation technique / E.C. Lee, B.L. Dowling // *Br J Surg.* – 1972. – V. 59. – P. 29–32.
146. Lee S.H. Adenocarcinoma in ileal pouch after proctocolectomy for familial adenomatous polyposis: report of a case / S.H. Lee, B.K. Ahn, H.K. Chang, S.U. Baek // *J Korean Med Sci.* – 2009. – V. 24. – P. 985–988.
147. Lian L. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis / L. Lian, V.W. Fazio, F.H. Remzi et al. // *Dis Colon Rectum.* – 2009. – V. 52. – P.1409–1414. - discussion 4414-4416.
148. Linehan G. Adenocarcinoma arising in the ileoanal pouch after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis / G. Linehan, R.A. Cahill, S.N. Kalimuthu, F. O'Connell, H.P. Redmond, W.O. Kirwan // *Int J Colorectal Dis.* – 2008. – V. 23. – P. 329–330.
149. Lindor N.M. The concise handbook of family cancer syndromes / N.M. Lindor, M.H. Greene // *J Natl Cancer Inst.* – 1998. – V. 90. – P.1039–1071.
150. Lockart-Mummery J.P. Cancer and heredity / J.P. Lockart-Mummery // *Lancet.* – 1925. – V. I. – P.427-429.
151. Lovegrove R.E. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients / R.E. Lovegrove, V.A. Constantinides, A.G. Heriot, T. Athanasiou,

A. Darzi, F.H. Remzi, R.J. Nicholls, V.W. Fazio, P.P. Tekkis // *Ann Surg.* – 2006. – V. 244 (1). – P.18-26.

152. Lovegrove R.E. Meta-analysis of short-term and long-term outcomes of J, W and S ileal reservoirs for restorative proctocolectomy / Lovegrove R.E., Heriot A.G., Constantinides V., Tilney H.S., Darzi A.W., Fazio V.W., Nicholls R.J., Tekkis P.P. // *Colorectal Dis.* – 2007. – V. 9 (4). – P.310-320.

153. Luukkonen P. Stapled vs hand-sutured ileoanal anastomosis in restorative proctocolectomy. A prospective, randomized study / P. Luukkonen, H. Jarvinen // *Arch Surg.* – 1993. – V. 138. – P. 437–440.

154. Madden M.V. Comparison of morbidity and function after colectomy with ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis / M.V. Madden, K.F. Neale, R.J. Nicholls et al. // *Br J Surg.* – 1991. – V. 78. – P. 789–792.

155. Malassagne B. Adenomatous polyps in the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis: Treatment by transanal mucosectomy and ileal pouch advancement / B. Malassagne, C. Penna, R. Parc // *Br J Surg.* – 1995. – V. 82. – P. 1634.

156. MacLean A.R. Risk of small bowel obstruction after the ileal pouch-anal anastomosis / A.R. MacLean, Z. Cohen, H.M. MacRae et al. // *Ann Surg.* – 2002. – V. 235. – P. 200–206.

157. MacRae H.M. Risk factors for pelvic pouch failure /H.M. MacRae, R.S. McLeod, Z. Cohen et al. // *Dis Colon Rectum.* – 1997. – V. 40. – P. 257–262.

158. Marcello P.W. Long-term results of the ileoanal pouch procedure / P.W. Marcello, P.L. Roberts, D.J. Schoetz et al.// *Arch Surg.* - 1993. – V. 128. – P. 500–504.

159. Martin S.T. I do it: the stapled ileal J pouch at restorative proctocolectomy / S.T.Martin, R. Tevlin, A. Heeney, C. Peirce, J.M. Hyland, D.C. Winter // *Tech Coloproctol.* – 2011. – V. 15. – P. 451 - 454
160. McCormick P.H. The ideal ileal-pouch design: a long-term randomized control trial of J- vs W-pouch construction / P.H. McCormick, G.D. Guest, A.J. Clark, D. Petersen, D.A. Clark, A.R. Stevenson, J.W. Lumley, R.W. Stitz // *Dis Colon Rectum.* – 2012. – V. 55 (12). – P.1251-1257.
161. McMullen K. Complications associated with ileal pouch-anal anastomosis / K. McMullen, T.C. Hicks, J.E. Ray et al. // *World J Surg.* – 1991. – V. 15. – P. 763 - 767.
162. Menzelio D. De excrescentiis verrucoso cristosis copiose in intestines crassis dysenteriam passi observantis, a DNO / D. Menzelio // *Acta Medicorum Berolinensium in Incrementum Artis & Scientarium Digesta & Colecta 1721.* - V. 9. - P. 68-71.
163. Michelassi F. Restorative proctocolectomy with J-pouch ileoanal anastomosis / F. Michelassi, R. Hurst // *Arch Surg.* – 2000. – V. 135. – P. 347–353.
164. Milingos S. Adhesions: Laparoscopic surgery versus laparotomy / S. Milingos, G. Kallipolitis, D. Loutradis et al. // *Ann NY Acad Sci.* – 2000. – V. 900. – P. 272–285.
165. Miller R. Improvement of anal sensation with preservation of the anal transition zone after ileoanal anastomosis for ulcerative colitis / R. Miller, D.C. Bartolo, W.J. Orrom et al. // *Dis Colon Rectum.* – 1990. – V. 33. – P. 414–418.
166. Misiakos E. Short bowel syndrome: current medical and surgical trends / E. Misiakos, A. Macheras, T. Kapetanakis, T. Liakakos // *J Clin Gastroenterol.* – 2007. – V. 41. – P. 5–18.
167. Miyasaka E. In vivo growth of a bioengineered internal anal sphincter: comparison of growth factors for optimization of growth and survival / E.

Miyasaka, S. Raghavan, R.R. Gilmont et al. // *Pediatr Surg Int.* – 2011. – V. 27. – P. 137–143.

168. Mo'slein G. Preventive surgery for colon cancer in familial adenomatous polyposis and hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome / G. Mo'slein, S. Pistorius, H.D. Saeger, H.K. Schackert // *Arch Surg.* – 2003. – V. 388. – P. 9–16.

169. Moussata D. Frequency and severity of ileal adenomas in familial adenomatous polyposis after colectomy / D. Moussata, S. Nancey, M.G. Lapalus, B. Prost, A. Chavaillon, G. Bernard, T. Ponchon, J.C. Saurin // *Endoscopy.* – 2008. – V. 40. – P. 120–125.

170. Navaneethan U. Diagnosis and management of pouchitis and ileoanal pouch dysfunction / U. Navaneethan, B. Shen // *Curr Gastroenterol Rep.* - 2010. – V. 12. – P. 485–494.

171. Nichols R.J. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. A comparison of three reservoir designs / R.J. Nichols, M.E. Pezim // *Brit. J. Chir.* – 1985. – V. 72. – P. 470-474.

172. Nicholls R.J. Restorative proctocolectomy: the four loop (W) reservoir / R.J. Nicholls, D.Z. Lubowski // *Br. J. Surg.* – 1987. – V. 74(7). – P. 564-566.

173. Nicholls R.J. Restorative proctocolectomy with ileal pouch reservoir: indications and results / R.J. Nicholls // *Schweiz Med Wochenschr.* – 1990. – V. 120. – P. 485-488.

174. Nieuwenhuis M. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature / M. Nieuwenhuis, F. Vasen // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2007. —V. 61. — P. 153—161.

175. Nishisho I. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients / I. Nishisho, Y. Nakamura, Y. Miyoshi et al. // *Science*. – 1991. – V. 253. – P. – 665-669.

176. Nilsson L. Absorption studies in patients six to ten years after construction of ileostomy reservoirs / L. Nilsson, H. Anderson, L. Hulten, R. Jagenburg, N.G. Kock, H.E. Myrvold, B. Philipso // *Gut*. – 1979. – V. 20. – P. 499-503.

177. Nissen R. Demonstrationen aus der operativen chirurgie Zunahsteinige beabachtungen aus der plastischen Chirurgie / R. Nissen // *Ztl. Chir.* – 1933. – Bd. 15. – S. 888.

178. Nilubol N. Mucosal dysplasia in ileal pelvic pouches after restorative proctocolectomy / N. Nilubol, E. Scherl, D.S. Bub, S.R. Gorfine, J. Marion, M.T. Harris, A. Kornbluth, S. Lichtiger, P. Rubin, J. George et al. // *Dis Colon Rectum*. – 2007. – V. 50. – P. 825–831.

179. Nugent K.P. Phillips RK. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern / K.P. Nugent, R.K. Phillips // *Br J Surg*. – 1992. – V. 79. – P. 1204 – 1206.

180. Nyam D.C. Ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis / D.C. Nyam, P.T. Brilliant, R.R. Dozois et al. / *Ann Surg*. – 1997. – V. 226. – P. 514–521.

181. O'Connell P.R. Does rectal mucosa regenerate after ileoanal anastomosis? / P.R. O'Connell, J.H. Pemberton, L.H. Weiland, R.W.Jr. Beart, R.R. Dozios, B.G. Wolff R.L. Telander // *Dis Colon Rectum*. – 1987. – V. 30. – P. 1–5.

182. Okita Y. Characteristics of extremely early-onset pouchitis after proctocolectomy with ileal pouchanal anastomosis / Y. Okita, T. Araki, K. Tanaka et al. // *J Gastrointest Surg*. – 2013. – V. 17. – P. 533–539.

183. Olsen K.O. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis / K.O. Olsen, M. Joelsson, S. Laurberg, T. Oresland // *Br J Surg.* – 1999. – V. 86. – P. 493–495.
184. Olsen K.O. Ulcerative colitis: Female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample / K.O. Olsen, S. Jull, I. Berndtsson et al. // *Gastroenterology.* – 2002. – 122. – P. 15–19.
185. Olsen K.O. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis / K.O. Olsen, S. Juul, S. Bułlow et al. // *Br J Surg.* - 2003. – V. – 90. – P. 227–231.
186. Ooi B.S. Anal transitional zone cancer after restorative proctocolectomy and ileoanal anastomosis in familial adenomatous polyposis / B.S. Ooi, F.H. Remzi, T. Gramlich et al. // *Dis Colon Rectum.* – 2003. – V. 46. – P. 1418–1423.
187. Oresland T. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy / T. Oresland, S. Palmblad, M. Ellstrom et al. // *Int J Colorectal Dis.* – 1994. – V. 9. – P. 77–81.
188. Ozdemir Y. Anal transitional zone neoplasia in patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy and IPAA: incidence, management, and oncologic and functional outcomes / Y Ozdemir, M.F. Kalady, E. Aytac, R.P. Kiran, H.H. Erem, J.M. Church, F.H. Remzi // *Dis Colon Rectum.* – 2013. – V. – 56. – P. 808–814.
189. Palkar V.M. Adenocarcinoma arising in "J" pouch after total proctocolectomy for familial polyposis coli / V.M. Palkar, L.J. de Souza, P. Jagannath, K.N. Naresh // *Indian J Cancer.* – 1997. – 34. – P. 16-19.
190. Panis Y. Ileal pouchanal anastomosis with mesorectal excision for rectal cancer complicating familial adenomatous polyposis / Y. Panis, N.

Bonhomme, P. Hautefeuille, P. Valleur // Eur J Surg. – 1996. – V. 162. – P. 817–821.

191. Parc Y. Familial adenomatous polyposis. Results after ileal pouch-anal anastomosis in teenagers / Y. Parc, G. Moslein, R.R. Dozois et al. // Dis Colon Rectum. – 2000. – 43. – P. - 893–902.

192. Parc Y.R. Familial adenomatous: prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy / Y.R. Parc, S. Olschwang, B. Desaint et al. // Ann Surg. – 2001. – V. 233. – P. 360–364.

193. Parc R. Salvage re-operations for complications threatening the viability of ileal pouch-anal anastomosis / R. Parc // Colorectal Dis. – 2003. – V. 5 (suppl 2). – P. 52-54.

194. Parc Y. Long-term outcome of familial adenomatous polyposis patients after restorative coloproctectomy / Y. Parc, A. Piquard, R. Dozois, R. Parc, E. Tiret // Ann. Surg. – 2004. – V. 239(3). – P. 378-382.

195. Parks A.G. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis / A.G. Parks, R.J. Nicholls // Br. Med. J. – 1978. – V. 2. – P. 85-88.

196. Penna C. Comparaison des re'sultats fonctionnels des anastomoses ile'orectales et ile'o-anales dans la polypose ade'nomateuse familiale / C. Penna, E. Tiret, A. Kartheuser et al. // Gastroenterol Clin Biol. – 1992. – V. 16. - 401–405.

197. Penna C. Secondary proctectomy and ileal pouch-anal anastomosis after ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis / C. Penna, A. Kartheuser, R. Parc et al. // Br J Surg. – 1993. – V. – 80. – P. - 1621–1623.

198. Penna C. Function of ileal “J” pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis / C. Penna, E. Tiret, A. Kartheuser et al. // Br J Surg. – 1993. – V. 80. – P. 765–767.

199. Penna C. Results of ileal J pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis complicated by rectal carcinoma / C. Penna, E. Tiret, F. Daude, R. Parc // *Dis Colon Rectum*/ - 1994. – V. 37. – P. 157–160.
200. Phillips R. Polyposis Syndromes. In: Wolf BC, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD, et al., editors / R. Phillips, S.K. Clark // *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York: Springer. - 2007. - P. 373–384.
201. Polese L. Adenomas at resection margins do not influence the long-term development of pouch polyps after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis / L. Polese, M.R.B. Keighley // *Am J Surg*. – 2003. – V. 186. – P. 32-34.
202. Pommaret E. Prevalence and risk factors for adenomas in the ileal pouch and the afferent loop after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis / E. Pommaret, A. Vienne, J.H. Lefevre, P. Sogni, C.Florent, B. Desaint, Y. Parc // *Surg Endosc*. – 2013. – V. 27. – P. 3816–3822.
203. Prudhomme M. Anal canal strictures after ileal pouch-anal anastomosis / M. Prudhomme, R.R. Dozois, G. Godlewski et al. // *Dis Colon Rectum*. – 2003. – V. 46. – P. 20–23.
204. Quinn K.P. Pouchitis Is a Common Complication in Patients With Familial Adenomatous Polyposis Following Ileal Pouch-Anal Anastomosis / K.P. Quinn, A.L. Lightner, R.S. Pendgraft, F.T. Enders, L.A. Boardman, L.E. Raffals // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2016. – V. 14(9). – P. 1296-1301.
205. Raghavan S. Successful implantation of physiologically functional bioengineered mouse internal anal sphincter / S. Raghavan, E.A. Miyasaka, M. Hashish et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2010. – V. 299. - G430–G439.

206. Raghavan S. Successful implantation of bioengineered, intrinsically innervated, human internal anal sphincter / S. Raghavan, R.R. Gilmont, E.A. Miyasaka et al. // *Gastroenterology*. – 2011. – V. 141. – P. 310–319.

207. Ravitch M.M. Anal ileostomy with preservation of the sphincter: A proposed operation in patients requiring total colectomy for benign lesions / M.M. Ravitch, D.C. Sabiston // *Surg. Gynecol.Obstet.* – 1947. – V. 84. – P. 1095-1099.

208. Reifferscheid M. Preservation of continence after radical operation for diffuse precancerous colon and rectum polyposis / M. Reifferscheid // *Ref. in Surg. Gynec. Obst.* – 1971. – V.28. - P. 581-582.

209. Reilly W.T. Randomized prospective trial comparing ileal pouch-anal anastomosis performed by excising the anal mucosa to ileal pouch-anal anastomosis performed by preserving the anal mucosa / W.T. Reilly, J.H. Pemberton, B.J. Wolff et al. // *Ann Surg.* – 1997. – V. 225. – P. 666–677.

210. Reissman P. Functional results of the double-stapled ileoanal reservoir / P. Reissman, M. Piccirillo, A. Ulrich et al. // *J Am Coll Surg/* - 1995. – V. 181. – P. 444–450.

211. Remzi F.H. Mucosectomy vs stapled ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis functional outcome and neoplasia control / F.H. Remzi, J.M. Church, J. Bast et al. // *Dis Colon Rectum.* – 2001. – V. 44. – P. - 1590–1596.

212. Remzi F.H. Dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis: results of prospective evaluation after a minimum of ten years / F.H. Remzi, V.W. Fazio, C.P. Delaney, M. Preen, A. Ormsby, J. Bast, M.G. O’Riordain, S.A. Strong, J.M. Church, R.E. Petras et al. // *Dis Colon Rectum.* – 2003. – V. 46. – P. 6–13.

213. Remzi F.H. The outcome after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy / F.H. Remzi, V.W. Fazio, E. Gorgun et al. // *Dis Colon Rectum*. – 2006. – V. 4. – P. 470–477.

214. Rozen P. Familial adenomatous polyposis: The practical applications of clinical and molecular screening / P. Rozen, F. Macrae // *Fam. Cancer*. -2006. - V. 5. - P. 227-235.

215. Sagap I. Factors associated with failure in managing pelvic sepsis after ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) – a multivariate analysis / I. Sagap, F.H. Remzi, J.P. Hammel, V.W. Fazio // *Surgery*. - 2006. - V. 140(4). - P. 691-704.

216. Sagar P.M. Correlation between laboratory findings and clinical outcome after restorative proctocolectomy: serial studies in 20 patients with end-to-end pouchanal anastomosis / P.M. Sagar, P.J. Holdsworth, D. Johnston // *Br J Surg*. – 1991. – V. 78. – P. 67–70.

217. Sagar P.M. Management of desmoid tumours in patients after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis / P.M. Sagar, G. Mo'slein, R.R. Dozois et al. // *Dis Colon Rectum*. – 1998. – V. 41. – P. 1350–1356.

218. Sala F.G. Tissue-engineered small intestine and stomach form from autologous tissue in a preclinical large animal model / F.G. Sala, S.M. Kunisaki, E.R. Ochoa, J. Vacanti, T.C. Grikscheit // *J Surg Res*. – 2009. – V. 156(2). – P. 205-212.

219. Sala F.G. A multicellular approach forms a significant amount of tissue-engineered small intestine in the mouse / F.G.Sala, J.A. Matthews, A.L. Speer, Y. Torashima, E.R.Barthel, T.C. Grikscheit // *Tissue Eng Part A*. – 2011. – V. 17(13-14). – P. - 1841-1850.

220. Salemans J.M. Postoperative and long-term results of ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis and familial polyposis coli / J.M. Salemans,

F.M. Nagengast, E.J. Lubbers, J.H. Kuijpers // *Dig Dis Sci.* – 1992. – V. 3. – P. 1882-1889.

221. Sarre R.G. Colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: The risk of rectal cancer / R.G. Sarre, D.G. Jagelman, G.J. Beck et al. // *Surgery.* – 1987. – V. 101. – P. 20–26.

222. Seow-Choen A. Prospective randomized trial comparing anal function after hand sewn ileoanal anastomosis with mucosectomy versus stapled ileoanal anastomosis without mucosectomy in restorative proctocolectomy / A. Seow-Choen Tsunoda, R.J. Nicholls // *Br J Surg.* – 1991. – V. 78. – P. 430–434.

223. Schall K.A. Short bowel syndrome results in increased gene expression associated with proliferation, inflammation, bile acid synthesis and immune system activation: RNA sequencing a zebrafish SBS model / R.F. Scyall, M.E. Thornton, M. Isani, K.A. Holoyda, X. Hou, C.L. Lien, B.H. Grubbs, T.C. Grikscheit // *BMC Genomics.* – 2017. – V. 25. - 18(1). – P. 23.

224. Schraut W.H. Ileoanal anastomosis with proximal ileal reservoir: an experimental study / W.H. Schaurt, G.E. Block // *Surg.* – 1982. – V.91. – P. 275-281.

225. Schulz A.C. Occurrence of adenomas in the pouch and small intestine of FAP patients after proctocolectomy with ileoanal pouch construction / A.C. Schulz, C. Bojarski, H.J. Buhr, A.J. Kroesen // *Int J Colorectal Dis.* – 2008. – V. 23. – P. 437–441.

226. Segal J.P. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm / J.P.Segal, Ding N.S., Worley G., Mclaughlin S., Preston S., Faiz O.D., Clark S.K., Hart A.L. // *Alimentary Pharmacology Therapeutics.* – 2016. – V. 45. - P. 581-592.

227. Setti-Carraro P. Choice of prophylactic surgery for the large bowel component of familial adenomatous polyposis/ P. Setti-Carraro, R.J. Nicholls // *Br J Surg.* – 1996. – V. 83. – P. 885–892.

228. Shepherd N.A. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens / N.A. Shepherd, J.R. Jass, I. Duval, R.L. Moskowitz, R.J. Nicholls, B.C. Morson // *J Clin Pathol.* -1987. – V. 40. – P.601–607.

229. Shen B. Diagnosis and treatment of pouchitis / B. Shen, B.A. Lashne // *Gastroenterol Hepatol.* – 2008. – V. 4. – P. 355–361.

230. Shen B. Pouchitis: what every gastroenterologist needs to know / B. Shen // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – V. 11. – P. 1538–1549.

231. Skinner M.A. Subtotal colectomy for familial polyposis. A clinical series and review of the literature / M.A. Skinner, D.Tyler, G.D. Branum et al. // *Arch Surg.* – 1992. – V. 125. – P. 621–624.

232. Slors J.F. Long-term follow-up after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis coli. Is there still a place for the procedure? / J.F. Slors, F.C. den Hartog Jager, J.W. Trum, C.W. Taat, W.H. Brummelkamp // *Hepatogastroenterology.* – 1989. – V. 36. – P. 109 – 112.

233. Slors J.F. Risk of residual rectal mucosa after proctocolectomy and ileal pouch-anal reconstruction with the double-stapling technique. Postoperative endoscopic follow-up study / J.F. Slors, A.E. Ponson, C.W. Taat, A. Bosma // *Dis Colon Rectum* - 1995. V. – 38. – P. 207–210

234. Smith J.C. Adenocarcinomas after prophylactic surgery for familial adenomatous polyposis / J.C.Smith, M.W. Schäffer, B.R. Ballard, D.T. Smoot, A.J. Herline, S.E. Adunyah, A.E. 'Koma // *J Cancer Ther.* – 2013. – V. 4(1). – P. 260–270

235. Soravia C.L. Comparison of ileal pouchanal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis / C.L.

Soravif, L. Klein, T. Berk et al. // *Dis Colon Rectum*. – 1999. – V. 42. – P. 1028–1034.

236. Soravia C.L. Functional outcome of conversion of ileorectal anastomosis to ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis and ulcerative colitis / C.L. Soravia, B. O'Connor, T. Berk, R.S. McLeod, Z. Cohen // *Dis Colon Rectum*. – 1999. – V. 42. – P. 903–908.

237. Soravia C. Familial adenomatous polyposis / C. Soravia, Z. Cohen // In Fazio VN, Church JM, Delaney CP (eds): *Current Therapy in Colon and Rectal Surgery*. 2nd edition Philadelphia: Elsevier–Mosby. – 2004. – P. 349–53.

238. Spirioet L. et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis / L. Spirioet et al. // *Cell*. – 1993. – V.75. – P. 951-957.

239. Spurrier R.G. Murine and human tissue-engineered esophagus form from sufficient stem/progenitor cells and do not require microdesigned biomaterials / R.G. Spurrier, A.L. Speer, X. Hou, W.N. El-Nachef, T.C. Grikscheit // *Tissue Eng Part A*. – 2015. – V. 21(5-6). – P. 906-915.

240. Stallmach A. Pattern of mucosal adaptation in acute and chronic pouchitis / A. Stallmach, C. Moser, R. Hero-Gross et al. // *Dis Colon Rectum*. – 1999. – V. 42. – P. 1311–1317.

241. Stryker S.J. Multiple adenomatous polyps arising in a continent reservoir ileostomy / S.J. Stryker, J.A. Carney, R.R. Dozois // *Int J Colorectal Dis*. – 1987. – V. 2. – P. 43–45.

242. Syngal S. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes / S. Syngal, R.E. Brand, J.M. Church et al. // *Am J Gastroenterol*. – 2015. – V. 100. – P. 223–262.

243. Tajika M. Prevalence of adenomas and carcinomas in the ileal pouch after proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis / M. Tajika,

T. Nakamura, O. Nakahara, H. Kawai, K. Komori, T. Hirai, T. Kato, V. Bhatia, H. Baba, K. Yamao // *J Gastrointest Surg.* – 2009. – V. 13. – P. 1266–1273.

244. Tajika M. Ileal pouch adenocarcinoma after proctocolectomy for familial adenomatous polyposis / M. Tajika, T. Nakamura, V. Bhatia, K. Komori, T. Kato, K. Yamao // *Int J Colorectal Dis.* – 2009. – V. 24. – P. 1487–1489.

245. Tajika M. Risk of ileal pouch neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis / M. Tajika, Y. Niwa, V. Bhatia, T. Tanaka, M. Ishihara, K. Yamao // *World J Gastroenterol.* – 2013. – V. 28. - 19(40). – P. 6774-6783

246. Tekkis P.P. Long-term failure and function after restorative proctocolectomy—a multi-centre study of patients from the UK National Ileal Pouch Registry / P.P. Tekkis, R.E. Lovegrove, H.S. Tilney et al. // *Colorectal Dis.* – 2010. – V. 12. – P. 433–441.

247. Tjandra J.J. The ileal pouch-indications for its use and results in clinical practice / J.J. Tjandra, V.W. Fazio // *Curr Pract Gastroenterol.* – 1993. – V. 4. – P. 22-28.

248. Tonelli F. Restorative proctocolectomy or rectum-preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis: Results of a prospective study / F. Tonelli, R. Valazano, I. Monaci et al. // *World J Surg.* – 1997. – V. 21. – P. 653–658.

249. Tonelli F. Ileal pouch adenomas and carcinomas after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis / F. Tonelli, F. Ficari, T. Bargellini, R. Valanzano // *Dis Colon Rectum.* – 2012. – V. 55. – P. 322–329.

250. Thompson-Fawcett M.W. Anal transitional zone and columnar cuff in restorative proctocolectomy / M.W. Thompson-Fawcett, N.J. Mortensen // *Br J Surg.* – 1996. – V. 83. – P. 1047–1055.

251. Thompson-Fawcett M.W. Adenomatous polyps develop commonly in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis / M.W. Thompson-Fawcett, V.A. Marcus, M. Redston, Z. Cohen et al. // *Dis Colon Rectum*. – 2001. – V. 44. – P. 347-353.

252. Thow G.B. Single stage colectomy and mucosal proctectomy with stapled antiperistaltic ileoanal reservoir / G.B. Thow // In Dozois R.R. et. Al. *Alternatives to Conventional Ileostomy*. – Chicago. Yearbook Medical. – 1985. – P. 420-432.

253. Tiret E. Re'sultats de l'anastomose ile'o-anale dans la polypose adenomateuse familiale et la rectocolite ulce'ro-he'morragique / E. Tiret, A. Kartheuser, M. Legrand et al. // *Acta Gastroenterol Belg*. – 1991. – 53. – P. 423–429.

254. Tops C.M. Non-Allelic heterogeneity of familial adenomatous polyposis / C.M. Tops, H.M. van der Klift, R. B. van der Luijt // *Am.J.Med. Genet*. – 1993. - V. 47. - P. 563 –567.

255. Tsunoda A. Incidence of dysplasia in the anorectal mucosa in patients having restorative proctocolectomy / A. Tsunoda, I.C. Talbot, R.J. Nicholls // *Br J Surg*. – 1990. – V. 77. – P. 506–509.

256. Tuckson W.B. Functional comparison between double and triple ileal loop pouches / W.B. Tuckson, V.W. Fazio // *Dis Colon Rectum*. – 1991. – V. 34. – P. 17–21.

257. Tulchinsky H. Salvage abdominal surgery in patients with a retained rectal stump after restorative proctocolectomy and stapled anastomosis / H. Tulchinsky, J.S. McCourtney, K.V. Tao et al. // *Br J Surg*. – 2001. – V. 88. – P. 1602–1606.

258. Tulchinsky H. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis after proctocolectomy / H. Tulchinsky, A. Keidar, H. Strul, G.

Goldman, J.M. Klausner, M. Rabau // Arch Surg. – 2005. – V. 140. – P. 159–163.

259. Utsunomiya J. Total colectomy, mucosal proctectomy and ileoanal anastomosis / J. Utsunomiya, T. Iwama, M. Imajo et al. // Dis. Colon Rectum. – 1980. – V. 23. – P. 459.

260. Uff C.R. Effect of suture material on tumor cell adherence at sites of colonic injury / C.R. Uff, R.K. Phillips // Br J Surg. – 1993. – V. 80. – P. 1354.

261. Van Duijvendijk P. Cumulative risk of developing polyps or malignancy at the ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis / P. van Duijvendijk, H.F. Vasen, L. Bertario et al. // J Gastrointest Surg. – 1999. – V. 3. – P. 325–330.

262. Van Duijvendijk P. Quality of life after total colectomy with ileorectal anastomosis or proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis / P. van Duijvendijk, J.F. Slors, C.W. Taat et al. // Br J Surg. – 2000. – V. 87. – P. 590–596.

263. Van Balkom K.A. Long-term results after restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis at a young age / K.A. van Balkom, M.P. Beld, R.G. Visschers, W.G. van Gemert, S.O. Breukink // Dis Colon Rectum. – 2012. – V. 55(9). – P. 939-947.

264. Valiente M.A. Construction of pouch using "pan- taloon" technique for pull-through of ileum following total colectomy: report of experimental work and results / M.A. Valiente, H.E. Bacon // Am J Surg. - 1955. – V. 90. – P. 742-750.

265. Valle R.D. Pouch adenomas after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis / R.D. Valle, G.L. de'Angelis // Dis Colon Rectum/ - 2001. – V. 44. – P. 456–458.

266. Vasen H.F. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis / H.F. Vasen, R.B. van der Luijt, J.F. Slors, E. Buskens, P. de Ruiter, C.G. Baeten et al. // *Lancet*. – 1996. – V. 348. – P. 433 – 435.

267. Vasen H.F. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients / H.F. Vasen, P. van Duijvendijk, E. Buskens, C. Bulow, J. Bjork, H.J. Jarvinen, S. Bulow // *Gut*. – 2001. – V. 49. - P. 231-235.

268. Von Roon A.C. Mucosectomy with handsewn anastomosis reduces the risk of adenoma formation in the anorectal segment after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis / A.C. von Roon, O.C.C. Will, R.F. Man, F. Ripple, K.F. Neale, R.K.S. Philips, R.J. Nicholls, S.K. Clark, P.P. Tekkis // *Ann Surg*. – 2011. – V. 253(2). – P. 314–317.

269. Vrijland W.W. Abdominal adhesions: Intestinal obstruction, pain, and infertility / W.W. Vrijland, J. Jeekel, H.J. Geldorp, D.J. Swank et al. // *Surg Endosc*. – 2003. – V. 17. – P. 1017–1022.

270. Vrouwenraets B.C. Adenocarcinoma in the anal canal after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis using a double-stapled technique: Report of two cases / B.C. Vrouwenraets, P. van Duijvendijk, A. Bemelman et al. // *Dis Colon Rectum* / - 2004. – V. 474. – P. 530–534.

271. Wasmuth H.H. Long-term surgical workload in patients with ileal pouch-anal anastomosis / H.H. Wasmuth, G. Trano, B. Endreseth et al. // *Colorectal Dis*. - 2009. – V. 11. – P. 711–718.

272. Wasmuth H.H. Adenoma formation and malignancy after restorative proctocolectomy with or without mucosectomy in patients with familial adenomatous polyposis / H.H. Wasmuth, G. Tranø, H.E. Myrvold, L. Aabakken, A. Bakka // *Dis Colon Rectum*. - 2013. – V. 56. – P. 288–294.

273. Watne A.L. The occurrence of carcinoma of the rectum following ileoproctostomy for familial polyposis / A.L. Watne, J.M. Carrier, J.P. Durham et al. // *Ann Surg.* – 1993. – V. 197. – P. 550–554.

274. Wax J.R. Female reproductive health after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis / J.R. Wax, M.G. Pinette, A. Cartin, J. Blackstone // *Obstet Gynecol Surv.* – 2003. – V. 58. – P. 270–274.

275. Weston-Petrides G.K. Comparison of Outcomes After Restorative Proctocolectomy With or Without Defunctioning Ileostomy / G.K. Weston-Petrides, R.E. Lovegrove, H.S. Tilney, A.G. Heriot, R.J. Nicholls, N.J.M. Mortensen, V. W. Fazio, P.P. Tekkis // *Arch Surg.* – 2008. – V. 143(4). – P. 406–412.

276. Wexner S.D. The ileoanal reservoir / S.D. Wexner, W.D. Wong, D.A. Rothenberger et al. // *Am J Surg.* – 1990. – V. 159. – P. 178–183.

277. Wexner S.D. The double-stapled ileal reservoir and ileoanal anastomosis: A prospective review of sphincter function and clinical outcome / S.D. Wexner, K. James, D.G. Jagelman // *Dis Colon Rectum.* – 1991. – V. 34. – P. 487–494.

278. Wieck M.M. Human and Murine Tissue-Engineered Colon Exhibit Diverse Neuronal Subtypes and Can Be Populated by Enteric Nervous System Progenitor Cells When Donor Colon Is Aganglionic / M.M. Wieck, W.N. El-Nachef, X. Hou, R.G. Spurrier, K.A. Holoyda, K.A. Schall, S.G. Mojica, M.K. Collins, A. Trecartin, Z. Cheng, P.K. Frykman, T.C. Grikscheit // *Tissue Eng Part A.* – 2016. – V. 22(1-2). – P. 53–64.

279. Wolfstein I.H. Regeneration of rectal mucosa and recurrent polyposis coli after total colectomy and ileoanal anastomosis / I.H. Wolfstein, L. Bat, G. Neumann // *Arch Surg.* – 1982. – V. 117. – P. 1241–1242.

280. Wu J.S. Incidence of neoplastic polyps in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy / J.S. Wu, E.A. McGannon, J.M. Church // *Dis Colon Rectum*. – 1998. – V. 41. – P. 552–556.

281. Wu J.S. APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis / J.S. Wu, P. Paul, E.A. McGannon, J.M. Church // *Ann Surg*. – 1998. – V. 227. – P. 57 – 62.

282. Zahid A. Pouch adenomas in familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy / A. Zahid, S. Kumar, D. Koorey et al. // *Int J Surg*. – 2015. - V. 13. – P. 133–136.

283. Ziv Y. Stapled ileal pouch anal anastomoses are safer than handsewn anastomoses in patients with ulcerative colitis / Y. Ziv, V.W. Fazio, J.M.Church et al. // *Am J Surg*. – 1996. – V. 171. P. 320–323.