



К ОЛОПРОКТОЛОГИЯ

научно-практический медицинский журнал

№ 4 (54) 2015

ISSN 2073-7556

<http://www.gnck.ru>
<http://akr-online.ru>

Оригинальный инновационный препарат

ТРОМБОВАЗИМ®

Первый пероральный тромболитик



Три вида действия:



Тромболитическое/фибринолитическое

обеспечивает прямую деструкцию нитей фибрина (разрушает каркас тромба)



Противовоспалительное

уменьшает эндогенно-обусловленное повреждение эндотелия и стимулирует протективную функцию лимфатической системы



Антитромботическое

препятствует полимеризации фибрина и снижает адгезию тромбоцитов

Показания : **в комплексной терапии ХВН**

Способ применения : **по 1 капсуле 2 раза в день. Курс 20 дней**

**Ассоциация
колопроктологов
России**



КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

№ 4 (54) 2015

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ»

Выходит один раз в три месяца
Основан в 2002 году

Адрес редакции и издателя:

123423, Москва,
ул. Саяма Адила, д. 2
Тел.: (499) 199-00-68
Факс: (499) 199-00-68
E-mail: proctologia@mail.ru
www.akr-online.ru
www.gnck.ru

Ответственный секретарь:

Рыбаков Е.Г.
E-mail: proctologia@mail.ru

**Зав. редакцией
и выпускающий редактор:**

Поликарпова Е.Е.
Тел.: (499) 199-00-68

**Регистрационное
удостоверение**

ПИ №77-14097

Журнал включен в каталог
«Газеты и журналы»
агентства «Роспечать»

Индекс: 80978

для индивидуальных подписчиков
(цена за полугодие – 380 руб.)

Журнал включен в Российский
индекс научного цитирования.
С электронной версией журнала
можно ознакомиться на сайте
научной электронной библиотеки
по адресу: <http://elibrary.ru/>

Редакция журнала не несет
ответственность за содержание
рекламных объявлений

Подписано в печать 03.11.2015

Формат 200 × 280 мм

Усл. печ. л. 12,42

Тираж 1000 экз. Заказ № 00168-5

Отпечатано в ООО «Проджектив»

109316, Москва, Остаповский проезд, д. 13

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор	Ю.А. ШЕЛЫГИН, д.м.н., профессор
Зам. гл. редактора	И.Л. ХАЛИФ, д.м.н., профессор
	С.И. АЧКАСОВ, д.м.н., профессор
	Л.А. БЛАГОДАРНЫЙ, д.м.н., профессор
	А.В. ВЕСЕЛОВ, к.м.н.
	О.В. ГОЛОВЕНКО, д.м.н., профессор
	В.Н. КАШНИКОВ, к.м.н.
	А.М. КУЗЬМИНОВ, д.м.н., профессор
	А.И. МОСКАЛЕВ, к.м.н.
	И.В. ПОДДУБНЫЙ, д.м.н., профессор
	А.В. ПУГАЕВ, д.м.н., профессор
	С.И. СЕВОСТЬЯНОВ, д.м.н., профессор
	А.Ю. ТИТОВ, д.м.н., профессор
	С.А. ФРОЛОВ, д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

	профессор, д.м.н.	С.В. ВАСИЛЬЕВ (Санкт-Петербург)
	профессор, д.м.н.	В.В. ВЕСЕЛОВ (Москва)
чл.-кор. РАН,	профессор, д.м.н.	Е.Г. ГРИГОРЬЕВ (Иркутск)
	профессор, д.м.н.	Б.М. ДАЦЕНКО (Харьков)
	профессор, д.м.н.	Б.Н. ЖУКОВ (Самара)
	профессор, д.м.н.	М.П. ЗАХАРАШ (Киев)
	профессор, д.м.н.	В.Р. ИСАЕВ (Самара)
	профессор, д.м.н.	В.Н. ИЩЕНКО (Владивосток)
	профессор, д.м.н.	Н.В. КОСТЕНКО (Астрахань)
	профессор, д.м.н.	В.Ф. КУЛИКОВСКИЙ (Белгород)
	профессор, д.м.н.	А.В. МУРАВЬЕВ (Ставрополь)
	профессор, д.м.н.	Л.П. ОРЛОВА (Москва)
	профессор, д.м.н.	В.П. ПЕТРОВ (Санкт-Петербург)
	д.м.н.	В.В. ПЛОТНИКОВ (Курган)
	профессор, д.м.н.	Ю.М. СТОЙКО (Москва)
	профессор, д.м.н.	В.К. ТАТЬЯНЧЕНКО (Ростов-на-Дону)
чл.-кор. РАН,	профессор, д.м.н.	В.М. ТИМЕРБУЛАТОВ (Уфа)
	профессор, д.м.н.	А.А. ТИХОНОВ (Москва)
	профессор, д.м.н.	В.З. ТОТИКОВ (Владикавказ)
	профессор, д.м.н.	М.Ф. ЧЕРКАСОВ (Ростов-на-Дону)
академик РАН,	профессор, д.м.н.	В.И. ЧИССОВ (Москва)
академик РАН,	профессор, д.м.н.	Н.А. ЯИЦКИЙ (Санкт-Петербург)
	профессор	KRIVOKAPIC ZORAN (Белград, Сербия)
	профессор	SZCZERKOWSKI MAREK (Варшава, Польша)
	профессор	SCRIČKA TOMAS (Брно, Чехия)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации научно-практический медицинский журнал «Колопроктология» включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Рыбаков Е.Г., Пикунов Д.Ю., Будтуев А.С., Фоменко О.Ю.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА ФОРМИРОВАНИЯ БОКО-КОНЦЕВОГО И ПРЯМОГО АНАСТОМОЗА ПРИ НИЗКОЙ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ . . .4

Белоус С.С., Халиф И.Л., Конович Е.А., Широких К.Е.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА 11

Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Харатезов Д.А.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ 19

Кочатков А.В., Негардинов А.З., Лядов В.К.

ЗАКРЫТИЕ ПРЕВЕНТИВНОЙ ИЛЕОСТОМЫ ПОСЛЕ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ: 48 ЧАСОВ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ 24

Панфилова В.Н., Жигалова Е.Г., Корешкова Н.Д., Терентьева О.А., Баннова О.В., Петрова М.Н.

ПОДГОТОВКА ДЕТЕЙ К КОЛОНОСКОПИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАВАЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ 28

Щукина О.Б., Собко В.Ю., Горбачева Д.Ш., Григорян В.В., Насыхова Ю.А., Васильев С.В.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА 33

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Титов А.Ю., Мудров А.А., Полякова Н.А., Трубачева Ю.Л., Белов Д.М., Абрицова М.В.

СИНДРОМ МАЙЕРА-РОКИТАНСКОГО-КЮСТЕРА-ХАУЗЕРА С ДЕФЕКТОМ РЕКТОВАГИНАЛЬНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ (клиническое наблюдение) 41

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА (обзор литературы) 46

СОДЕРЖАНИЕ

Черданцев Д.В., Поздняков А.А., Шпак В.В., Рябков Ю.В., Попов А.Е.

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА.
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы) 57

Шельгин Ю.А., Головенко О.В., Головенко А.О., Сухина М.А.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ – ПЕРСПЕКТИВЫ
ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА (обзор литературы) 65

ЮБИЛЕЙ

Велиев Т.И. 74

ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2015 ГОДУ 75

**СПИСОК АВТОРОВ, ПУБЛИКОВАВШИХСЯ
В 2015 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»** 78

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА ФОРМИРОВАНИЯ БОКО-КОНЦЕВОГО И ПРЯМОГО АНАСТОМОЗА ПРИ НИЗКОЙ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ

Рыбаков Е.Г., Пикунов Д.Ю., Будтуев А.С., Фоменко О.Ю.

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

ВВЕДЕНИЕ. В статье представлены данные рандомизированного исследования по сравнению непосредственных и функциональных результатов формирования прямых и боко-концевых анастомозов у больных, перенесших низкую переднюю резекцию (НПР) прямой кишки по поводу новообразований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В период 2012-2014 г. в исследование включено 86 пациентов. В основную (формирование анастомоза «бок-в-конец») и контрольную (формирование прямого колоректального анастомоза) группы рандомизировано по 43 больных. Для отключения пассажа по анастомозируемому участку у всех больных формировали превентивную стому. Всем пациентам перед восстановительной операцией, а также спустя 1, 3 и 6 месяцев после закрытия стомы выполняли профилометрию, баллонометрию. Для субъективной оценки качества жизни и балльного выражения функции держания использовали опросник FIQL и шкалу Wexner S. (1993).

РЕЗУЛЬТАТЫ. По различным причинам из обеих групп исключены из исследования по 3 пациента. Группы были сопоставимы по демографическим данным, локализации опухоли в прямой кишке, а также интраоперационным показателям. Частота ранних послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах статистически не различалась: 6 (14,6%) против 8 (20,0%), соответственно ($p=0,57$). По шкале Wexner через 1 месяц после закрытия стомы медиана баллов составила 5 – в основной группе и 7 баллов – в контрольной ($p=0,033$). Через 3 месяца в основной группе медиана составила 4, а в контрольной – 5 баллов ($p=0,006$). Через 1 месяц после восстановительной операции отмечена меньшая частота стула у больных основной группы по сравнению с контрольной – $5,8 \pm 0,14$ и $6,4 \pm 0,15$ ($p=0,006$), соответственно. Выявленные различия в частоте стула сохраняются через 3 [$3,7 \pm 0,1$ vs $4,2 \pm 0,1$ ($p=0,003$)] и 6 месяцев [$2,5 \pm 0,1$ vs $3,0 \pm 0,10$ ($p=0,0002$)]. Максимально переносимый объем низведенной кишки через 3 и 6 месяцев был значительно выше в группе с боко-концевым анастомозом и к 6 месяцам в основной группе достиг 180 см³. Субъективно качество жизни больных, перенесших НПР с формированием боко-концевых анастомозов, страдает в меньшей степени по сравнению с прямыми соустьями. Это проявляется в виде лучших показателей по шкалам FIQL: образ жизни, депрессия/самооценка, стеснительность.

ВЫВОДЫ. Функциональные результаты после НПР с боко-концевым колоректальным анастомозом лучше, чем с прямым в отношении тяжести инконтиненции по шкале Wexner, а также средней частоты стула на всех отрезках наблюдения. Боко-концевой анастомоз обеспечивает лучшие показатели низведенной кишки в отношении объема постоянного позыва на дефекацию и максимально переносимого объема. При этом качество жизни у этих больных несколько лучше, чем при прямых соустьях, что подтверждается лучшими результатами опросника FIQL.

[Ключевые слова: синдром низкой передней резекции прямой кишки, анастомоз «бок-в-конец», функциональные результаты]

THE RESULTS OF COMPARATIVE RANDOMISED STUDY SIDE-TO-END VS. STRAIGHT COLORECTAL ANASTOMOSIS AFTER LOW ANTERIOR RESECTION

Rybakov E.G., Pikunov D.Yu., Budtuev A.S, Fomenko O.Yu.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

INTRODUCTION. This paper presents the results of randomised study comparing short-term and functional outcome after creating side-to-end vs. straight anastomosis after low anterior resection for rectal neoplasia.

PATIENTS AND METHODS. During 2012-2014 86 patients were randomised for creating side-to-end (study group) or straight (control group) anastomosis. All the patients were temporary defunctioned. Before and 1, 3, 6 months after stoma closure anal manometry, ballonometry were provided to all the patients as well as Wexner score and FIQL-test.

RESULTS. Six patients (3 in each group) were excluded from the study for different reasons. Both groups were matched in demography data, primary tumor location (height from the anal verge). Morbidity rate did not differ significantly: 14.6% vs. 20% ($p=0,57$) for study and control groups, respectively. The median Wexner score was 5 vs. 7 points ($p=0,033$) in groups 1 month after stoma closure and 4 vs. 5 points ($p=0,006$) 3 months after stoma closure. In the main group frequency of bowel movements per day was less after 1 month ($5,8 \pm 0,14$ vs. $6,4 \pm 0,15$ ($p=0,006$)), 3 months ($3,7 \pm 0,1$ vs. $4,2 \pm 0,1$ ($p=0,003$)) and 6 months ($2,5 \pm 0,1$ vs $3,0 \pm 0,10$ ($p=0,0002$)) respectively. According to FIQL-test the results in the main group for sub-scales lifestyle, depression/self perception and embarrassment were better.

CONCLUSION. Functional results after low anterior resection with side-to-end anastomosis are better comparing to straight colorectal anastomosis according to the frequency of bowel movements per day and Wexner score during 6 months follow-up after stoma closure. Besides, quality of life after side-to-end anastomosis creation is better according to FIQL test.

[Key words: low anterior resection syndrome, side-to-end anastomosis, functional results]

АКТУАЛЬНОСТЬ

В хирургическом лечении рака прямой кишки сфинктеросохраняющие вмешательства занимают ведущее место в связи с бесспорными преимуществами в отношении сохранения естественного хода кишечника и контролируемой дефекации по сравнению с операциями, связанными с формированием постоянной стомы на передней брюшной стенке. При этом функциональные результаты напрямую коррелируют с высотой расположения колоректального анастомоза [8]. Выполнение низкой передней резекции (НПР) прямой кишки, сопровождающееся тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ), подразумевает под собой удаление всей ампулы прямой кишки с формированием практически наданального анастомоза, что обуславливает неизбежность функциональных нарушений в той или иной степени [12]. Это состояние, названное синдромом низкой передней резекции (СНПР), характеризуется частыми и императивными дефекациями, многомоментным, длительным и неполным опорожнением кишечника, что значительно ухудшает качество жизни больных в послеоперационном периоде [3,14]. В качестве профилактики этих явлений были предложены различные хирургические методики, направленные на увеличение объема терминальной части низводимой кишки: формирование J-образного резервуара [13], колопластического резервуара [7], а также техника формирования колоректального анастомоза «бок-в-конец» [9].

В настоящей статье представлены данные рандомизированного исследования по сравнению непосредственных и функциональных результатов формирования прямых и боко-концевых анастомозов у больных, перенесших низкую переднюю резекцию прямой кишки по поводу новообразований.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 2012 по 2014 гг. в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им.А.Н.Рыжих» Минздрава России проведено проспективное рандомизированное исследование, направленное на изучение непосредственных и функциональных результатов лечения, а также оценку качества жизни больных, перенесших низкую переднюю резекцию прямой кишки с формированием боко-концевого (основная группа) или прямого (контрольная группа) колоректального анастомоза.

В исследование включали больных, которым по результатам осмотра и инструментального обследования предполагалось выполнить оперативное вмешательство в объеме низкой передней резекции с формированием наданального анастомоза аппаратным швом по поводу гистологически подтвержденной аденомы/аденокарциномы среднеампулярного отдела прямой кишки. Критериями не включения пациентов в исследование являлись: анальная инконтиненция любой степени; возраст >75 лет; тяжелые сопутствующие заболевания; тотальный дивертикулез ободочной кишки; сниженный ментальный уровень (деменция). Рандомизацию проводили в день операции. В качестве предоперационного обследования всем пациентам производили пальцевой осмотр прямой кишки, ректороманоскопию для точной локализации нижнего полюса опухоли относительно края ануса и зубчатой линии; колоноскопию; СКТ грудной клетки и брюшной полости; МРТ/СКТ малого таза; определение уровня онкомаркеров (РЭА, СА 19-9) в крови; физиологическое исследование запирающего аппарата прямой кишки (профилометрия).

Все операции выполняли открытым методом. Низкую переднюю резекцию прямой кишки осуществляли согласно принципам тотальной мезоректумэктомии с высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии (у места отхождения от аорты). Для формирования прямого анастомоза применяли технику двойного скрепочного шва (double-stapling technique). Для формирования боко-концевого анастомоза головку циркулярного сшивающе-режущего аппарата вводили в просвет низводимой кишки и путем прокола выводили через стенку кишки по антибрыжеечному краю на 7-8 см проксимальнее края культи. Отводящее колено ушивали аппаратным швом, который затем дополнительно укрепляли обвивным непрерывным швом. Длина слепого колена низведенной кишки составляла 4-5 см [1]. Для отключения пассажа по анастомозируемому участку у всех больных формировали превентивную стому. Сроки закрытия стомы варьировали в зависимости от необходимости проведения адъювантной химиотерапии.

В послеоперационном периоде оценивали частоту развития осложнений, связанных с формированием анастомоза в группах сравнения. Всем пациентам, включенным в исследование, для оценки функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки и резервуарной функ-

Таблица 1. Характеристика больных

Показатели	Основная группа (n=41)	Контрольная группа (n=40)	p
Мужчины/ Женщины, n (%)	13/28 (32/68)	20/20 (50/50)	0,1
Медиана возраста (квартили), лет	61 (55-65)	63 (58-69)	0,06
Медиана ИМТ (квартили), кг/м ²	22 (25-29)	24 (27-30)	0,1
ИМТ >30 кг/м ²	7 (17,1%)	9 (22,5%)	1,0
Предоперационная ХЛТ, n (%)	15 (36,6%)	15 (37,5%)	1,0
Расстояние нижнего полюса опухоли от края ануса ±σ, см	8,4±1,3	8,5±1,3	0,6
Кровопотеря Ме, мл	100	100	0,8
Длительность операции Ме, мин.	160	140	0,6
Комбинированные операции	10 (24,4%)	9 (22,5%)	0,4
Мобилизация левого изгиба ободочной кишки	15 (36,6%)	15 (37,5%)	1,0
Трансверзо-/илео- стома	25/16	22/18	0,65
П/о койко-день, Ме	12	13	0,1

Таблица 2. Характер и тяжесть ранних послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo [5].

Тяжесть	Характер осложнения	Основная группа (n=41)	Контрольная группа (n=40)	p
I	Прорезывание швов задней стенки стомы	0	1 (2,5%)	0,5
II	Псевдомембранозный колит	2 (4,9%)	3 (7,5%)	0,68
II	Несостоятельность анастомоза (клиническая)	0	2 (5%)	0,24
II	Ректовагинальный свищ	1 (2,4%)	0	1,0
IIIa	Кровотечение	1 (2,4%)	0	1,0
IIIa	Атония мочевого пузыря	2 (4,9%)	2 (5,0%)	1,0
ВСЕГО		6 (14,6%)	8 (20,0%)	0,57

ции низведённой кишки перед восстановительной операцией, а также спустя 1, 3 и 6 месяцев после закрытия стомы выполняли профилометрию, баллонометрию.

Для субъективной оценки качества жизни и балльного выражения функции держания использовали опросник FIQL (Fecal Incontinence Quality of Life) [15] и шкалу Wexner S. (1993) [11], соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основную и контрольную группу рандомизировано по 43 пациента. Шесть больных были исключены из протокола (по 3 в основной и контрольной группах). Причинами исключения в основной группе стали: избыточное развитие жировой клетчатки брыжейки толстой кишки, в связи с чем низведение резервуарной конструкции не представилось возможным (произведено формирование прямого анастомоза). Во втором случае невозможность проведения головки сшивающего аппарата в просвет кишки в связи малым его диаметром и гипертонусом кишечной стенки также послужила причиной отказа от формирования боко-концевого анастомоза (произведено формирование прямого анастомоза). В третьем случае у пациента через 2 недели после реконструктивной операции (внутрибрюш-

ное закрытие трансверзостомы) выявлен дефект стенки в слепой культе низведённой кишки с соответствующей клинической картиной (в срочном порядке выполнено повторное наложение трансверзостомы). Причинами исключения из исследования в контрольной группе стали: в двух случаях – распространенность опухолевого процесса, вследствие чего выполнена циторедуктивная операция Гартмана; в одном случае операция была трансформирована в переднюю резекцию прямой кишки в связи с отсутствием необходимости выполнения тотальной мезоректумэктомии и, соответственно, формирования низкого анастомоза. Таким образом, сравнительной оценке функциональных результатов и качества жизни после перенесенного лечения подлежало по 40 больных в каждой группе. Группы были сопоставимы по демографическим данным, локализации опухоли в прямой кишке, а также интраоперационным показателям (Табл. 1). Частота ранних послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах статистически не различалась: 6 (14,6%) против 8 (20,0%), соответственно (p=0,57) (Табл. 2).

Послеоперационное осложнение (кровотечение из культи прямой кишки в области ушитого наглухо конца), потребовавшее релапаротомии, было необходимо в единственном наблюдении из основной группы. Инвазивные вмешательства (троакар-

ная эпицистостомия) в связи со стойкой атонией мочевого пузыря потребовались у двух пациентов основной и двух больных контрольной группы. Симптомная несостоятельность колоректального анастомоза развилась у 2 (5,0%) больных с анастомозом «конец-в-конец» (контрольная группа). Еще у одной пациентки после формирования боко-концевого колоректального анастомоза послеоперационный период осложнился формированием свища между низведенной кишкой и дистальной третью влагалища. Сроки развития несостоятельности колебались между 5-7 днем после операции. Клинические проявления несостоятельности были выражены минимально (фебрильная лихорадка, отделяемое по дренажу серозно-фибринозного характера). Наличие несостоятельности на фоне отключённой из пассажа кишечного содержимого низведенной кишки не потребовало дополнительных хирургических вмешательств. Больные были выписаны в удовлетворительном состоянии. При рентгеноконтрастном исследовании через 6 месяцев экстравазации контрастного вещества за пределы стенки низведенной кишки не выявлено, в обоих случаях больным был выполнен восстановительный этап лечения – закрытие превентивной трансверзостомы.

Сроки до восстановительной операции значимо не отличались в основной и контрольной группах. У пациентов, которым потребовалось проведение адьювантной химиотерапии (по 12 пациентов в каждой группе), время до закрытия стомы, в среднем, составляло 9 месяцев, у больных, не получивших химиотерапию – 3 месяца.

Анализ результатов анкетирования в сроки 1, 3 и 6 месяцев после восстановления пассажа кишечного содержимого по низведенной кишке позволил выявить меньшую выраженность эпизодов анальной инконтиненции у больных после формирования боко-концевых анастомозов через 1 и 3 месяца

(Рис. 1). Так, по шкале инконтиненции Wexner через 1 месяц после закрытия стомы медиана баллов составила 5 – в основной группе и 7 баллов – в контрольной ($p=0,033$). Через 3 месяца в основной группе медиана составила 4, а в контрольной – 5 баллов ($p=0,006$). Лишь к 6 месяцам после восстановительной операции выраженность инконтиненции в контрольной группе приблизилась к основной и составила 3 и 2 балла, соответственно ($p=0,1$). Через 1 месяц после восстановительной операции отмечена меньшая частота стула у больных основной группы по сравнению с контрольной – $5,8 \pm 0,14$ и $6,4 \pm 0,15$ ($p=0,006$), соответственно. Следует отметить, что выявленные различия в частоте стула сохраняются через 3 [$3,7 \pm 0,1$ vs $4,2 \pm 0,1$ ($p=0,003$)] и 6 месяцев [$2,5 \pm 0,1$ vs $3,0 \pm 0,10$ ($p=0,0002$)] (Рис. 2).

При физиологическом исследовании функции внутреннего сфинктера с помощью профилометрии отмечена тенденция к более высоким значениям среднего давления покоя в анальном канале при боко-концевых анастомозах по сравнению с прямыми анастомозами через 1 месяц после восстановительной операции: $25,6 \pm 6,7$ мм рт. ст. vs $22,8 \pm 6,55$ мм рт. ст. ($p=0,06$). Однако, через 3 и 6 месяцев показатели среднего давления покоя в группах выравнивались. При этом в обеих группах отмечено увеличение значений этого показателя по сравнению с результатами профилометрии через 1 месяц после восстановительной операции: при анастомозе «бок-в-конец» – с $25,6$ мм рт. ст. до $29,9$ мм рт. ст. [$\Delta+4,3$ мм рт. ст.] ($p<0,0001$) при анастомозе «конец-в-конец» – с $22,8$ мм рт. ст. до $29,9$ мм рт. ст. [$\Delta+7,1$ мм рт. ст.] ($p<0,0001$). Эта тенденция сохранялась и через 6 месяцев – увеличение среднего давления покоя в анальном канале: с $29,9$ мм рт. ст. до $33,4$ мм рт. ст. [$\Delta+3,5$ мм рт. ст.] ($p<0,0001$) при анастомозе «бок-в-конец» и с $29,9$ мм рт. ст. до $32,5$ мм рт. ст.

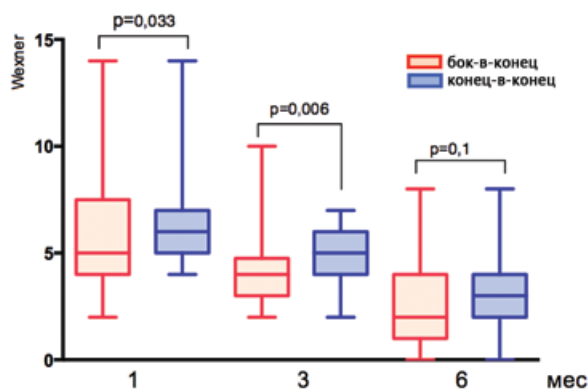


Рисунок 1. Оценка выраженности инконтиненции по шкале Wexner в сроки 1, 3 и 6 месяцев после восстановительной операции

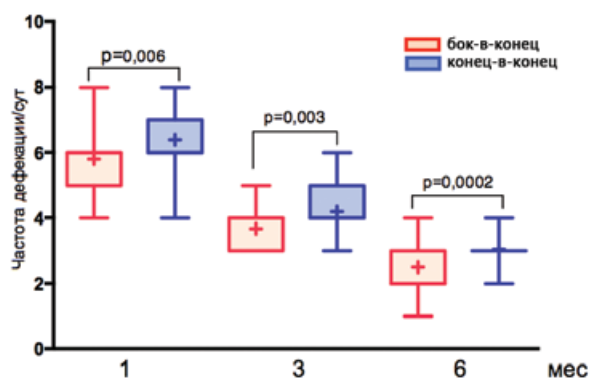


Рисунок 2. Средняя частота дефекации в сутки в сроки 1, 3 и 6 месяцев после восстановительной операции (+ – M, усы – min-max)

[$\Delta+2,6$ мм рт. ст.] при анастомозе «конец-в-конец». При исследовании резервуарной функции низведенной кишки с помощью баллонометрии порог чувствительности у пациентов обеих групп статистически не различался. Незначительными были и различия в объеме первого позыва на дефекацию. Объем постоянного позыва на дефекацию (Рис. 3) был достоверно больше к шестому месяцу наблюдения: $110,5 \text{ см}^3$ (в основной группе) и $97,0 \text{ см}^3$ (в контрольной группе), $p=0,003$. Внутри обеих групп с течением времени от восстановительной операции происходило увеличение объема постоянного позыва на дефекацию: от $82,5 \text{ см}^3$ до $110,5 \text{ см}^3$ в основной группе ($p<0,0001$ ANOVA) и от $84,5 \text{ см}^3$ до $97,0 \text{ см}^3$ – в контрольной ($p=0,0009$ ANOVA). Наиболее ярко преимущества боко-концевого анастомоза проявлялись при исследовании максимально переносимого объема низведенной кишки (Рис.4): через 3 и 6 месяцев он был значительно выше в группе с боко-концевым анастомозом и к 6 месяцам в основной группе достиг 180 см^3 . Еще более выраженной была динамика увеличения максимально переносимого объема внутри обеих групп: от $127,0 \text{ см}^3$ до $180,0 \text{ см}^3$ – в основной группе ($p<0,0001$ ANOVA) и от $120,0 \text{ см}^3$ до $167,0 \text{ см}^3$ – в контрольной ($p<0,0001$ ANOVA).

Для сравнительной оценки качества жизни больных, в зависимости от степени нарушения функции держания, в обеих группах использовали опросник FIQL, состоящий из 4 шкал. Суммарные результаты по каждой из шкал представлены в таблице 3. Таким образом, субъективно качество жизни больных, перенесших НПП с формированием боко-концевых анастомозов, страдает в меньшей степени по сравнению с прямыми соустьями. Это проявляется в виде лучших показателей по шкалам FIQL:

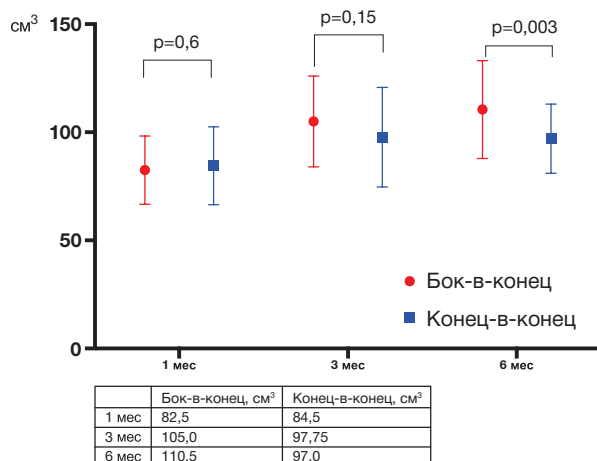


Рисунок 3. Результаты баллонометрии: средний объем постоянного позыва на дефекацию (см^3) в сроки 1, 3 и 6 месяцев после восстановительной операции

образ жизни, депрессия/самооценка, стеснительность.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проявления СНПР и интраоперационной травмы запирающего аппарата прямой кишки могут быть настолько выражены, что качество жизни больных после сфинктеросохраняющих операций, по данным ряда исследований, сопоставимо или даже хуже, чем после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. По различным данным частота развития СНПР колеблется от 25 до 90% [3,4,12,14]. При этом, до последнего времени отсутствовало унифицированное средство числовой оценки степени выраженности синдрома низкой передней резекции прямой кишки. Предложенная в 2012 г. Emmertsen K.J. и Laurberg S. шкала балльной оценки СНПР в последующем получила позитивный отзыв у многих исследователей, была переведена на многие языки и валидизирована в большинстве стран Европы. Выполненный теми же авторами в последующей работе анализ данных с учетом разработанной шкалы, выявил проведение предоперационной химио-лучевой терапии и выполнение ТМЭ как сильные и независимые факторы риска развития СНПР [2]. При этом тот же анализ не показал значимой разницы между различными вариантами формирования «неоректум» и прямым анастомозом. В нашем исследовании одинаковое количество пациентов в обеих группах получили курс предоперационной химио-лучевой терапии, однако в силу небольшой выборки мы не оценивали влияние этого фактора на результаты лечения.

В представленном исследовании функциональные

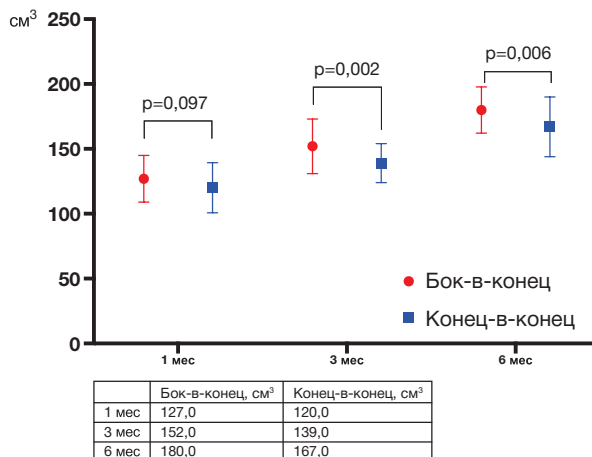


Рисунок 4. Результаты баллонометрии: максимально переносимый объем (см^3) в сроки 1, 3 и 6 месяцев после восстановительной операции

Таблица 3. Результаты оценки качества жизни в баллах по опроснику FIQL

Показатели	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p
Шкала «Образ жизни»			
- через 1 месяц	2,45	2,17	0,006
- через 3 месяца	2,71	2,4	0,001
- через 6 месяцев	2,95	2,78	0,07
Шкала «Копинг/поведение»			
- через 1 месяц	1,93	1,99	0,77
- через 3 месяца	2,22	2,17	0,59
- через 6 месяцев	2,68	2,68	1,0
Шкала «Депрессия/самооценка»			
- через 1 месяц	2,6	2,35	0,005
- через 3 месяца	2,75	2,45	0,0009
- через 6 месяцев	2,86	2,8	0,47
Шкала «Стеснительность»			
- через 1 месяц	2,64	2,52	0,1
- через 3 месяца	2,83	2,51	0,0001
- через 6 месяцев	2,93	2,75	0,02

результаты, а также качество жизни оперированных больных в группе с колоректальным анастомозом «бок-в-конец» оказались предпочтительнее по сравнению с прямым анастомозом. Согласно полученным результатам, у пациентов в основной группе частота дефекаций после операции оказалась достоверно меньше, нежели у больных с прямым анастомозом через 1, 3 и 6 месяцев после закрытия стомы. По всей видимости, это может быть связано с наличием у боко-концевого анастомоза антиперистальтического колена на изгибе культи низведенной кишки, которая отчасти выполняет накопительную функцию. Указанные наблюдения подтверждаются результатами исследования резервуарной функции, показавшими больший максимально переносимый объем у пациентов с анастомозами «бок-в-конец». Полученные в нашем исследовании результаты коррелирует с результатами Huber F.T. et al. [9], по данным которых, в группе с анастомозами «бок-в-конец» максимально переносимый объем через 3 и 6 месяцев составлял 184 и 243 см³, соответственно (в представленном исследовании – 110 и 180 см³, соответственно).

Подавляющее большинство исследований, связанных с формированием боко-концевого анастомоза, посвящено его сравнительной оценке с J-образным толстокишечным резервуаром. Так, в метаанализе Huttner F.J. et al. [10] приводятся данные о различных реконструктивных методиках после низкой передней резекции прямой кишки (J-образный резервуар, поперечная колопластика, боко-концевой анастомоз) в сравнении между собой и прямым анастомозом. При этом авторы не включили в анализ ни одной работы, посвященной сравнению боко-концевого и прямого анастомоза. Согласно полученным в ходе метаанализа данным, функци-

ональные результаты использования различных видов реконструкции значительно не отличаются между собой, при этом любая из рассмотренных техник формирования «неоректум» предпочтительнее по сравнению с прямым колоректальным анастомозом. Кроме того, не было продемонстрировано отличий во всех группах сравнения в отношении послеоперационных осложнений и уровня несостоятельности анастомоза. В своем исследовании мы также не отметили различий в частоте осложнений в послеоперационном периоде (14,6% vs 20,0%, p=0,57).

Следует отметить, что незначительное количество работ содержат данные об изучении качества жизни после формирования анастомоза «бок-в-конец». Так, в работе Doeksen A. et al. [6] приводятся данные об отсутствии значительных различий в результатах оценки качества жизни (использованы опросники QLQ-CR38 и SF-36) у пациентов, перенесших формирование боко-концевого анастомоза vs. J-образного резервуара. В нашей работе было принято решение использовать опросник FIQL, как инструмент, наиболее полно отражающий качество жизни пациентов относительно нарушения их функции держания. Согласно полученным результатам, при оценке результатов по шкале «образ жизни» у пациентов основной группы отмечены лучшие показатели в сроки 1 и 3 месяцев после восстановительной операции по сравнению с контрольной группой. Лишь только к 6 месяцам после закрытия стомы показатели «образа жизни» в контрольной группе приблизились к основной. Следует отметить, что с течением времени от восстановительной операции произошло улучшение показателя «образ жизни» в обеих группах: от 2,45 баллов до 2,95 – в основной группе (p<0,0001) и от 2,17 до 2,78 – в контрольной (p<0,0001). По шкале

«депрессия/самооценка» также отмечена тенденция к улучшению показателей с течением времени. Через 1 и 3 месяца значительно более высокие результаты зафиксированы у пациентов с боко-концевыми анастомозами. К шести месяцам при опросе пациентов показатели депрессии практически выровнялись, и статистически достоверных различий между группами не отмечено. На наш взгляд, полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с анастомозом «бок-в-конец» с первых месяцев, по мере адаптации к новому для них состоянию, отмечается лучший контроль опорожнения кишечника и меньшая склонность к депрессии и повышение самооценки. По истечении первого полугодия после восстановительной операции показатели качества жизни выравниваются и в меньшей степени зависят от вида сформированного анастомоза.

ВЫВОДЫ

На основании полученных результатов можно констатировать, что формирование колоректального анастомоза «бок-в-конец» – технически несложный способ замещения ампулы прямой кишки после НПР, который, по сравнению с анастомозами «конец-в-конец», не увеличивает время операции и частоту послеоперационных осложнений. Функциональные результаты после НПР с боко-концевым колоректальным анастомозом лучше, чем с прямым в отношении тяжести инконтиненции по шкале Wexner, а также средней частоты стула на всех отрезках наблюдения. Результаты физиологических исследований коррелируют с данными опросников. Так, боко-концевой колоректальный анастомоз обеспечивает лучшие показатели низведенной кишки в отношении объема постоянного позыва на дефекацию и максимально переносимого объема. При этом качество жизни больных, перенесших НПР с формированием боко-концевых колоректальных анастомозов, страдает в меньшей степени, чем при прямых соустьях, что подтверждается лучшими результатами опросника FIQL.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шельгин Ю.А., Будтуев А.С., Пикунов Д.Ю. и соавт. Анастомоз «бок-в-конец» при низких передних резекциях прямой кишки. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – т. 174. – № 2. – с. 42-46.
2. Bregendahl S., Emmertsen K.J., Lous J. et al. Bowel dysfunction after anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-

based cross-sectional study. Colorectal Dis. – 2013; 15: p. 1130-1139.

3. Bryant C.L., Lunniss P.J., Knowles C.H. et al. Anterior resection syndrome. Lancet Oncol. – 2012 Sep;13(9):e403-8.

4. Desnoo L., Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. Eur. J. Cancer Care (Engl). – 2006;15:244-51.

5. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann. Surg. – 2004; 240: P. 205-213.

6. Doeksen A., Bakx R., Vincent A. et al. J-pouch versus side-to-end coloanal anastomosis after preoperative radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: a multicentre randomized trial. Colorectal Dis. – 2012; 14: p. 705-713.

7. Fazio V.W., Mantyh C.R., Hull T.L. Colonic «coloplasty»: novel technique to enhance low colorectal or coloanal anastomosis. Dis. Colon Rectum. – 2000. – vol. 43 – p. 1448-50.

8. Hida J., Yasutomi M., Maruyama T. et al. Indications for colonic J-pouch reconstruction after anterior resection for rectal cancer: determining the optimum level of anastomosis. Dis. Colon Rectum. – 1998. May. – v. 41. – № 5. – p. 558-63.

9. Huber F.T., Herter B., Siewert J.R. Colonic pouch vs. side-to-end anastomosis in low anterior resection. Dis. Colon Rectum. – 1999. – vol. 42. – p. 896-902.

10. Huttner F.J., Tenckhoff S., Jensen K. et al. Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer. Br. J. Surg. – 2015; published online (www.bjs.co.uk).

11. Jorge J.M., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence. Dis. Colon Rectum. – 1993. – vol. 36. – p. 77-97.

12. Kakodkar R., Gupta S., Nundy S. Low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: functional assessment and factors affecting outcome. Colorectal Dis. – 2006. Oct. – vol. 8, № 8. – p. 650-6.

13. Lazorthes F., Chiotasso P., Gamagami R. A. Late clinical outcome in a randomized prospective comparison of colonic J pouch and straight coloanal anastomosis. Br. J. Surg. – 1997. – vol. 84. – p. 1449-51.

14. Rao G. N., Drew P. J., Lee P. et al. Anterior resection syndrome is secondary to sympathetic denervation. Int. J. Colorectal Dis. – 1996. – vol. 11. – p. 250-8.

15. Rockwood T.H., Church J.M., Fleshman J.W. Fecal incontinence quality of life scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence. Dis. Colon Rectum. – 2000. – vol. 43. – p. 9-16.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Белоус С.С., Халиф И.Л., Конович Е.А., Широких К.Е.

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

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Оценить изменения психоэмоционального статуса и состояния клеточного иммунитета при синдроме раздраженного кишечника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В анализ были включены 25 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Возраст колебался от 22 до 67 лет (средний возраст – 47,82±17,78 лет), среди них преобладали женщины – 21 (84%). У 14 (56%) пациентов отмечалось наличие запоров, у 7 (28%) – диареи, у 1 (4%) пациента – смешанный СРК, у 3 (12%) – неклассифицируемый. Методом проточной цитометрии (цитометр FC-500) исследовались клетки периферической крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При оценке качества жизни практически у всех пациентов отмечалась склонность к тревожно-депрессивным состояниям, согласно всем опросникам. При оценке клеточного иммунитета у пациентов с СРК-Д у 5 (71,4%) было выявлено снижение уровня CD3-CD16+56+ (абсолютные показатели), у 3 (42,9%) – снижение значений соотношения CD4+/CD8+. Также у 3 (42,9%) пациентов отмечалось увеличение количества Т-цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD3+ CD8+. Среди пациентов с СРК-З у 3 (21,4%) был повышен уровень Т-лимфоцитов CD3+, у 4 – CD8+ Т-клеток, также у 4 (28,6%) пациентов увеличено значение соотношения CD4+/CD8+. У половины пациентов (50%) было выявлено снижение уровня CD3-CD16+56+ (абсолютные показатели).

ВЫВОДЫ. На основе полученных данных можно предположить, что клинический подтип СРК не влияет на состояние клеточного иммунитета. При этом прослеживается взаимосвязь между состоянием клеточного иммунитета и психоэмоциональным статусом.

[Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, качество жизни, психоэмоциональный статус, клеточный иммунитет]

EVALUATION OF CELLULAR IMMUNITY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Belous S.S., Khalif I.L., Konovich E.A., Shirokikh K.E.

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

AIM. To evaluate changes in the status and psycho-emotional status of cellular immunity in patients with irritable bowel syndrome.

MATERIALS AND METHODS. The analysis included 25 patients with irritable bowel syndrome (IBS). Age ranged from 22 to 67 years (mean age 47.82±17.78 years), mostly women – 21 (84%). 14 (56%) patients had IBS-C, 7 (28%) – IBS-D, 1 (4%) patient – mixed IBS, 3 patients (12%) – unclassify IBS. Peripheral blood cells were investigated with flow cytometer FC-500.

RESULTS. Almost all patients showed a tendency to anxiety and depression according to all questionnaires. 5 (71.4%) patients with IBS-D showed reduction of CD3-CD16 + 56+ (absolute figures), 3 (42.9%) – the ratio of decline in values CD4 + / CD8 +, 3 (42.9%) patients had an increase number of T-cytotoxic lymphocyte phenotype CD3 + CD8 +. In patients with IBS-C 3 (21.4%) had elevated levels of T lymphocytes CD3 +, 4 – CD8 + T cells, and 4 patients (28.6%) had increased value of CD4 + / CD8 +. Half of the patients showed reduction of CD3-CD16 + 56 + (absolute figures).

CONCLUSION. Clinical subtype of IBS does not affect the state of cell-mediated immunity. There is the relationship between the state of cellular immunity and psycho-emotional status.

[Key words: Irritable bowel syndrome, quality of life, psycho-emotional status, cellular immunity]

Адрес для переписки: Белоус София Сергеевна, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии

им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423,

тел.: 8 (499) 199-26-15, e-mail: sofibelous@yandex.ru

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное расстройство, при котором боль или дискомфорт в животе уменьшаются после дефекации, связано с изменением частоты и консистенции стула, возникает не менее 3 дней в месяц на протяжении последних 3 месяцев при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев [1,7].

На сегодняшний день СРК страдает около 15-20% населения земного шара [2-5]. В США симптомы СРК отмечаются у более чем 20 млн. взрослых жителей страны. В общей структуре гастроэнтерологической патологии СРК занимает в США первое место, на его долю приходится 28% всех случаев обращения к гастроэнтерологам. Жалобы, харак-

терные для СРК, предъявляют около 12% пациентов, обращающихся к врачам общей практики за помощью. При этом у женщин СРК развивается в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Наиболее часто СРК диагностируют у лиц молодого, трудоспособного возраста. Поэтому заболевание наносит большой экономический ущерб обществу как в плане прямых затрат на медицинское обслуживание и лечение, так и по непрямым показателям, включающим компенсацию временной нетрудоспособности [14].

Римские критерии III, используемые в настоящее время для диагностики СРК, позиционируют данное заболевание как сугубо функциональную патологию. Однако многие исследователи не теряют надежды выявить какое-либо органическое изменение или патофизиологический механизм, способный выявить субстрат заболевания [15,25] и объяснить возникновение симптомов СРК.

Многие исследования патофизиологии СРК в последние десятилетия были сосредоточены на моторике толстой кишки, висцеральной гиперчувствительности и взаимодействии мозга и кишки («brain-gut axis»). Сегодня особое внимание уделяется таким процессам, как воспаление [11], в особенности постинфекционное [16], иммунологические факторы [26], изменения микрофлоры [23], диетические факторы [6] и функция энтероэндокринных клеток [18]. Доказательства их роли в развитии СРК в настоящее время изучаются.

Проведено большое количество исследований, оценивающих роль иммунной системы в формировании клинической картины СРК. Chadwick V.S. с соавт. [8] провели исследования биоптатов, полученных при колоноскопии у пациентов, клиническая картина которых отвечала Римским критериям III. Иммуногистологическая оценка показала повышенное количество активированных иммунокомпетентных клеток, в том числе, Т-лимфоцитов, нейтрофилов и тучных клеток в слизистой оболочке кишечника, что свидетельствует о роли иммунной системы слизистой оболочки толстой кишки в патогенезе СРК. В дальнейшем при исследовании у пациентов с СРК обнаруживалось увеличение маркеров воспаления, в частности, количества тучных клеток [9,17,19].

В настоящее время роль клеточного иммунитета у пациентов с СРК лишь начинает изучаться. Vicaio и др. [27] исследовали биоптаты слизистой оболочки тощей кишки, содержимое просвета и кровь у здоровых добровольцев (N=30) и пациентов с СРК-Д (N=49), клиническая картина которых соответствовала Римским критериям III. Внутриэпителиальные лимфоциты, тучные клетки, лимфоциты и плазматические клетки были

изучены с помощью методов визуализации, также оценивался количественный состав иммуноглобулинов в просвете кишки и крови. Пациенты с СРК показали более высокий уровень активации в слизистой оболочке В-лимфоцитов и плазматических клеток ($p<0,05$). Количество тучных клеток было также увеличено у пациентов с СРК ($p<0,05$). Активность гуморального иммунитета была повышена, что проявлялось в увеличенной пролиферации и активации В-лимфоцитов и иммуноглобулинов в слизистой оболочке ($p<0,001$). Было доказано, что биологические маркеры гуморального иммунитета зависят от активности перистальтики кишечника, формы каловых масс и уровня депрессивных расстройств. Таким образом, активированный гуморальный иммунитет слизистой оболочки кишечника является отличительной особенностью СРК-Д. Увеличение продукции иммуноглобулинов слизистой оболочки приводят к развитию воспаления и клиническим проявлениям СРК.

Работ, позволяющих определить взаимосвязь состояния иммунной системы с психоэмоциональным статусом, в настоящий момент практически нет. Одно из немногих подобных исследований было выполнено Swiatkowski M. с соавт. [24]. У 74 пациентов (23 мужчин, 51 женщина) с СРК и у 15 – в контрольной группе оценивался уровень депрессии посредством шкалы Зунга, также определялось общее количество лимфоцитов. У пациентов с СРК уровень депрессии был значительно выше, чем в контрольной группе. Среди пациентов с СРК интенсивность симптомов депрессии не была связана с возрастом, полом или подтипом СРК. Пациенты с СРК с количеством баллов по шкале Зунга 50 или более (31% респондентов) имели значительно более низкое общее количество лимфоцитов и Т-лимфоцитов, чем пациенты с СРК с менее выраженными симптомами депрессии. Эти результаты позволили предложить возможную связь между уровнем депрессии и показателями клеточного иммунитета у больных СРК.

Таким образом, в настоящее время вопрос о наличии изменений клеточного иммунитета у пациентов с СРК остается недостаточно изученным. Также недостаточно ясна роль изменений психоэмоционального статуса и его влияние на состояние клеточного иммунитета.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение изменения в составе субпопуляции лимфоцитов периферической крови у больных с СРК, а также попытка выявить взаимосвязь с отклонениями в психоэмоциональной сфере.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ были включены 25 пациентов с синдромом раздраженного кишечника, проходивших обследование в условиях ГНЦК в 2014 году. У всех пациентов проводилось комплексное обследование (гастроскопия, колоноскопия, УЗИ, анализ кала на патогенные микроорганизмы), позволяющее исключить наличие органической патологии.

Диагноз СРК устанавливался с помощью Римских Критериев III (13). Согласно этим диагностическим критериям, характерный болевой синдром, усиливающийся после дефекации, должен быть связан с 2 и более из следующих симптомов:

- улучшение состояния после дефекации;
- начало связано с изменением частоты стула;
- начало связано с изменением формы кала.

Дополнительными симптомами являлись:

- 1) патологическая частота стула:
 - меньше 3 раз в неделю;
 - чаще 3 раз в день;
- 2) патологическая форма стула:
 - комковатый или твердый;
 - жидкий или водянистый;
- 3) натуживание при дефекации;
- 4) императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие.

По преобладанию кишечной симптоматики различали:

1. **СРК с запором (СРК-З)** – твердый или шероховатый стул >25% и расслабленный (кашицеобразный) или водянистый стул <25% из числа опорожнений кишечника.
2. **СРК с диареей (СРК-Д)** – кашицеобразный или водянистый стул >25% и твердый или шероховатый стул <25% из числа опорожнений кишечника.
3. **СРК смешанный** – твердый или шероховатый стул >25% и кашицеобразный или водянистый стул >25% из числа опорожнений кишечника.
4. **Неклассифицированный СРК** – недостаточная выраженность отклонений консистенции стула для смешанного варианта.

Консистенция стула определялась с помощью Бристольской шкалы формы кала [20].

У всех пациентов определялся уровень качества жизни и психоэмоциональный статус с помощью различных опросников.

Качество жизни оценивалось с помощью опросника IBS-QOL. Данный опросник включает в себя 34 вопроса, ответ на каждый из которых оценивается по пятибалльной системе. Затем ответы суммируются и трансформируются в шкалу от 0

до 100%, причем чем выше показатель, тем лучше качество жизни.

Перерасчет производится по формуле:

Результат = (сумма всех ответов – наименьшая возможная сумма ответов)/возможный диапазон исходной оценки × 100

Для оценки уровня депрессии использовался опросник Бека (BDI). Этот опросник состоит из 21 группы утверждений. При ответе на каждый вопрос начисляется от 0 до 3 баллов.

Таблица 1. Оценка результатов по шкале Бека

0-9 баллов	Отсутствие депрессивных симптомов
10-15 баллов	Легкая депрессия (субдепрессия)
16-19 баллов	Умеренная депрессия
20-29 баллов	Выраженная депрессия (средней тяжести)
30-63 баллов	Тяжелая депрессия

SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни, он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований качества жизни. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical

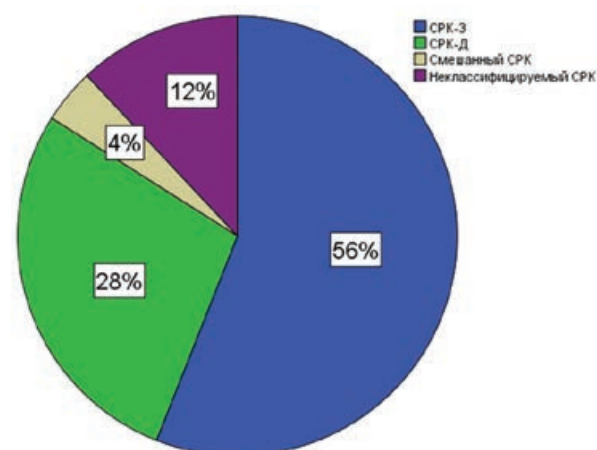


Рисунок 1. Распределение пациентов по преобладанию кишечной симптоматики

Functioning – PF).

2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP).

3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP).

4. Общее состояние здоровья (General Health – GH).

5. Жизненная активность (Vitality – VT).

6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF).

7. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE).

8. Психическое здоровье (Mental Health – MH).

Для определения уровня тревожности использовался тест Спилбергера. Тест состоит из 20 высказываний, относящихся к тревожности как состоянию (состояние тревожности, реактивная или ситуативная тревожность) и из 20 высказываний на определение тревожности как диспозиции.

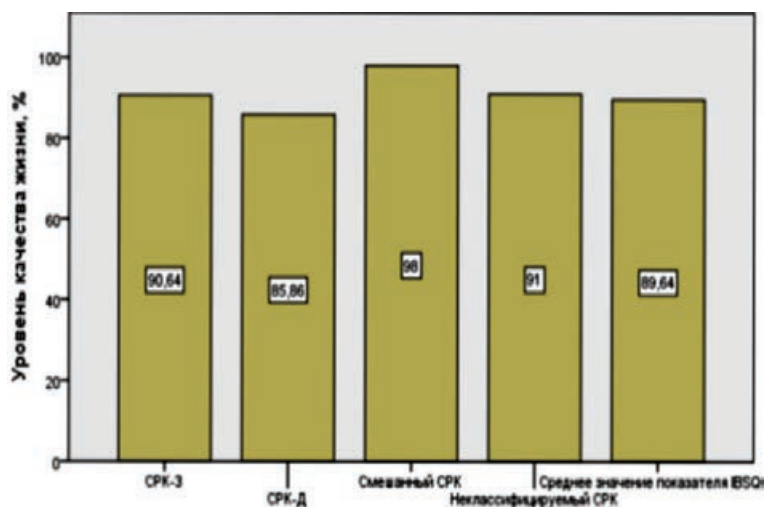


Рисунок 2. Уровень качества жизни у пациентов с различными типами СРК (опросник IBSQoL)

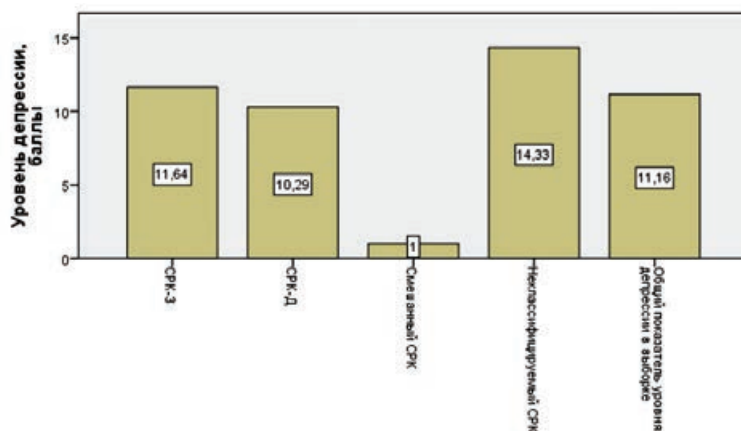


Рисунок 3. Уровень депрессии у пациентов с различными типами СРК (BDI)

личностной особенности (свойство тревожности). Уровень тревожности до 30 баллов считается низким, от 30 до 45 баллов – умеренным, от 46 баллов и выше – высоким. Минимальная оценка по каждой шкале – 20 баллов, максимальная – 80 баллов.

Для оценки уровня тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Шкала состоит из 2-х частей, отдельно оценивается уровень тревоги и уровень депрессии. В каждой части по 8 вопросов, в ответ на каждый можно выбрать один из 4 вариантов ответа. Результаты по каждой шкале суммируются.

Таблица 2. Шкала депрессии Бека

0-7 баллов	«норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)
8-10 баллов	«субклинически выраженная тревога / депрессия»
11 баллов и выше	«клинически выраженная тревога / депрессия»

Методом проточной цитометрии (цитометр FC-500) исследовались клетки периферической крови: СВ3+, СВ4+, СВ8+ Т-клетки, НК-клетки (CD16+CD56+), NKT-клетки, активированные Т-клетки (HLA-DR+) и CD19+ В-клетки. Статистическая обработка результатов производилась с помощью программы SPSS Statistics 18.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациентов колебался от 22 до 67 лет (средний возраст составил $47,82 \pm 17,78$ лет), среди пациентов абсолютное большинство составили женщины – 21 (84%). По преобладанию симптоматики 14 (56%) пациентов отмечали наличие запоров, 7 (28%) – диареи, у 1 (4%) пациента отмечался смешанный СРК, у 3 (14%) – неклассифицируемый. У всех пациентов оценивался уровень качества жизни.

Так, согласно опроснику IBSQoL, средний показатель качества жизни составил $89,64 \pm 9,82$ баллов. При оценке внутри групп по преобладанию кишечной симптоматики отмечалось снижение уровня качества жизни у пациентов с СРК-Д ($85,86 \pm 8,11$) по сравнению с СРК-З

(90,64 ± 11,12); у пациентов с неклассифицируемой формой СРК качество жизни было самым высоким (91 ± 7,81).

При оценке уровня депрессии с помощью опросника BDI самый низкий ее уровень отмечался у пациентов с СРК с преобладанием диареи (10,29 ± 9,46), что соответствует легкой депрессии (субдепрессии), незначительно выше – при запорах (11,64 ± 6,97). Значительное повышение уровня наблюдалось у пациентов с неклассифицируемой формой СРК (14,33 ± 6,81), однако данный показатель также соответствует легкой депрессии.

При оценке состояния с помощью опросника STAI личностная тревожность (47,2 ± 11,59, выраженная депрессия) была более выражена, чем реактивная (42,36 ± 9,53, умеренная депрессия). При этом, при СРК с диареей и неклассифицируемом СРК уровень личностной и реактивной тревожности был выше, чем при СРК с запорами. При неклассифицируемой

форме СРК уровень реактивной и личностной тревожности соответствовал показателям высокого уровня (49,00 ± 9,17 и 46,33 ± 7,02, соответственно), при СРК с преобладанием диареи отмечалась выраженная личностная тревожность (50,86 ± 13,48).

При оценке уровня тревоги и депрессии с помощью шкалы HADS средние показатели тревоги и депрессии соответствовали норме (тревога 7,48 ± 4,62 и депрессия 5,52 ± 3,24). При этом субклинически выраженная депрессия отмечалась при СРК с запорами (7,64 ± 4,72) и неклассифицируемом СРК (9,33 ± 3,06). Следует отметить, что в единственном наблюдении у пациента со смешанной формой СРК была отмечена выраженная степень тревоги (показатель=11).

С помощью опросника SF-36 оценивалось качество жизни по различным шкалам, оценивающим различные сферы жизнедеятельности.

Обращает на себя внимание, что самый высокий показатель отмечался по шкале физического функционирования (83,60 ± 13,96), а самый низкий – по шкале, оценивающей общее состояние здоровья (GH, 47,24 ± 17,86). Остальные результаты представлены в таблице 3.

У всех пациентов производилась оценка клеточного иммунитета.

Средние показатели клеточного иммунитета в большинстве случаев не отклонялись от нормы, однако обращало на себя внимание статистически достоверное снижение уровня NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) у пациентов с различными формами СРК.

При оценке внутри групп при СРК-З у 3 пациентов было отмечено снижение уровня Т-хелперов CD3+CD4+, у 2 пациентов – снижение CD3+. У пациентов с СРК-Д у 2 пациентов наблюдалось снижение CD3+CD4+, у 2 – увеличение количества CD3+CD8+, однако статистически данные наблюдения нельзя считать достоверными. При оценке степени корреляции между клиническими симптомами и показателями клеточного иммунитета было выявлено, что имеется статистически достоверная взаимосвязь между повышением показателей CD3+HLA-DR+ и наличием запоров (p<0,05). Также оценивалась взаимосвязь между уровнем качества жизни, показате-

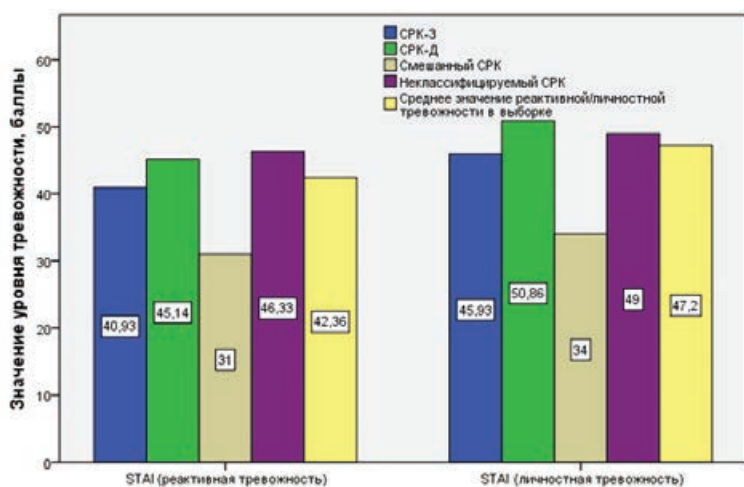


Рисунок 4. Уровень тревоги и депрессии (STAI) в зависимости от типа СРК

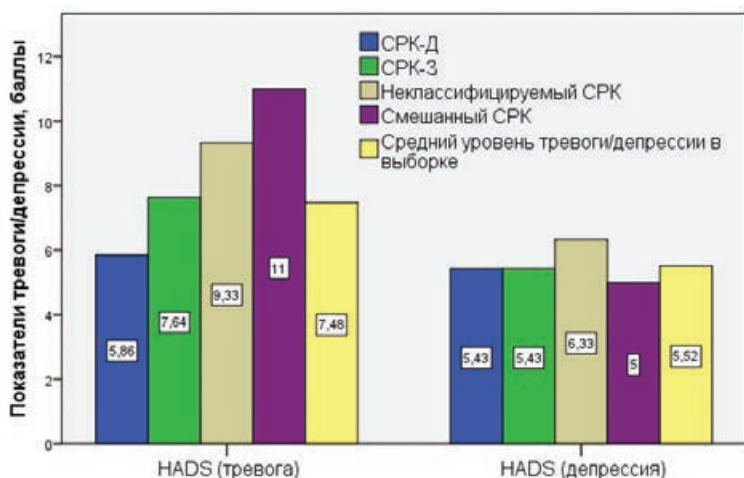


Рисунок 5. Уровень тревоги/депрессии у пациентов с различными типами СРК (HADS)

Таблица 3. Показатели SF-36 у пациентов с различными типами СРК

Диагноз		PF	BP	VT	RE	RP	GH	SF	MH
СРК, диарея (N=7)	Показатель	90,00	81,29	52,14	85,714	85,71	44,14	66,071	65,71
	Ст. отклонение	15,811	20,139	31,072	26,22723	19,670	14,736	22,493	25,598
СРК, запоры (n=14)	Показатель	78,93	57,93	52,50	71,429	66,07	49,50	71,429	64,29
	Ст. отклонение	12,887	23,650	16,727	31,6425	36,172	19,860	21,610	21,481
СРК, неклассифицируемый (n=3)	Показатель	88,33	41,33	45,00	66,666	83,33	35,67	54,167	45,33
	Ст. отклонение	12,583	9,504	5,000	33,3350	28,868	6,028	7,2169	12,220
СРК, смешанный (n=1)	Показатель	90,00	62,00	65,00	66,670	75,00	72,00	100,00	52,00
	Ст. отклонение
Вся группа (n=25)	Показатель	83,60	62,64	52,00	74,667	74,00	47,24	69,000	61,92
	Ст. отклонение	13,958	24,145	20,207	29,313	31,024	17,861	21,384	21,729

Таблица 4. Средние показатели состояния клеточного иммунитета в зависимости от типа СРК

Диагноз		Ig G1 (абс)	CD45+ (лимфоциты, абс)	CD3+(Т-клетки, абс)	CD19+(В-клетки, абс)	CD3+CD4+ (Т-хелперы, абс)	CD3+CD8+ (цитотоксические Т-клетки, абс)	CD3-CD16 +CD56+ (NK-клетки, абс)	CD3+CD16+ CD56+ (NKT-клетки, абс)	CD3+HLA-DR+ (активированные Т-клетки, абс)
Запоры (n=14)	Показатель	1707,00	1700,71	1322,07	181,79	802,64	418,36	136,64	115,43	170,00
	Отклонение	604,045	599,703	498,552	74,957	299,962	225,622	156,171	96,898	120,085
Диарея (n=7)	Показатель	1709,33	1701,00	1281,29	204,57	743,43	510,57	88,71	66,57	132,71
	Отклонение	548,866	546,398	427,614	91,024	383,982	174,964	85,790	77,140	59,514
Смешанный (n=1)	Показатель	1458,00	1456,00	1138,00	209,00	758,00	355,00	91,00	89,00	41,00
	Отклонение
Неклассифицируемый (n=3)	Показатель	1577,67	1562,67	1037,33	152,67	593,33	378,33	352,33	65,33	29,67
	Отклонение	390,505	392,124	181,332	24,502	61,809	156,870	252,991	41,861	14,048
Все пациенты (n=25)	Показатель	1681,04	1673,33	1269,12	185,76	759,16	436,84	147,28	94,68	137,56
	Отклонение	537,734	534,656	438,403	73,733	300,881	199,422	163,825	85,499	105,723

лями тревоги и депрессии с уровнем уровня клеток периферической крови. Была выявлена статистически достоверная взаимосвязь ($p < 0,01$) между количеством В-клеток CD19+ и уровнем общего состояния здоровья (GH) по опроснику SF-36.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование дает некоторые представления об изменениях в психоэмоциональной сфере у пациентов с СРК, а также их взаимосвязи с уровнем клеточного иммунитета.

Так, при оценке уровня качества жизни с помощью опросника IBSQoL у пациентов с неклассифицируемой формой СРК качество жизни было самым высоким (91+/-7,81). Обращал на себя внимание тот факт, что во всех исследуемых группах показатель качества жизни отмечался на уровне более 85 баллов. Учитывая, что максимально возможным показателем является 100 баллов, мы можем расценить качество жизни данной выборки как очень хорошее. Возможными причинами получения подобных показателей можно считать, например, нахождение пациентов в стационаре, и, как следствие, устранение их от контакта с агрессив-

ными факторами окружающей среды, способными ухудшать самочувствие.

Уровень депрессии в нашем исследовании оценивался с помощью опросников BDI и HADS. Так, согласно опроснику BDI у всех пациентов отмечались небольшие отклонения, однако средний показатель по всем исследуемым группам находился в пределах показателя субдепрессии; статистически достоверных различий между группами получено не было. По результатам, полученным с помощью шкалы HADS, ярко выраженных проявлений депрессии также не наблюдалось, показатели были ограничены уровнем субклинически выраженной депрессии.

Оценка тревожности дала более переменные результаты. Были отмечены повышение уровня личностной и реактивной тревожности, в частности, у пациентов с СРК-Д и неклассифицируемой формой СРК. Природа данных различий остается до конца непонятной. Существует большое количество научных работ, сравнивающих различные параметры у пациентов с СРК и ВЗК, по результатам которых можно предположить, что СРК-Д по своему механизму возникновения ближе к ВЗК, чем СРК-З. Это может быть связано с их сходными иммунологическими особенностями, в частности,

нарушении баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Так, в нескольких исследованиях было установлено, что пациенты с СРК могут быть генетически предрасположены к снижению выработки противовоспалительного цитокина ИЛ-10, при этом впоследствии могут развиваться проявления СРК [10]. В Японии повышение уровня ИЛ-10 значительно чаще встречается у пациентов с СРК-Д и ЯК, чем в контрольной группе [22]. В исследовании, проведенном в Мексике, напротив, высокий уровень выработки ИЛ-10 является менее распространенным у больных СРК, чем у здоровых [21]. Учитывая доказанное ухудшение психоэмоционального статуса у пациентов с ВЗК, в особенности, при наличии активного воспаления, можно предположить, что проявления личностной и реактивной тревожности у пациентов с СРК-Д может возникать за счет тех же факторов. Выводы об увеличении этих показателей у пациентов с неклассифицируемой формой СРК делать преждевременно, так как в исследование было включено всего 3 пациента с подобным диагнозом. Неспецифическая оценка качества жизни у пациентов с помощью шкалы SF-36 дает интересные наблюдения. При оценке состояния здоровья пациенты практически из всех групп отмечали значительное снижение показателя GH, который отражает состояние здоровья в настоящий момент и перспективы лечения. При этом, при детализации оказывается, что каждая отдельная сфера жизни самим пациентом описывается как весьма удовлетворительная, однако, суммируя результаты, он сообщает о неудовлетворительном самочувствии и отсутствии перспектив на благоприятный исход лечения.

При оценке клеточного иммунитета у пациентов с СРК-Д у 2 пациентов наблюдалось снижение CD3+CD4+, у 2 – увеличение количества Т-цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8+. При СРК-З у 3 пациентов было отмечено снижение уровня Т-хелперов CD3+CD4+, у 2 пациентов – снижение CD3+. При этом статистической достоверности данные наблюдения не дали. Значимым же оказалось изменение уровня НК-клеток. В настоящее время НК-клетки рассматривают как отдельный класс лимфоцитов. Они выполняют цитотоксические и цитокин-продуцирующие функции, а также являются одним из важнейших компонентов клеточного врожденного иммунитета. Основная функция НК – уничтожение клеток организма, не несущих на своей поверхности MHC1 и таким образом недоступных для действия основного компонента противовирусного иммунитета – Т-киллеров [12]. В нашем исследовании было выявлено, что уровень НК-клеток значи-

тельно снижен во всех исследуемых группах. В случае, если пациент не является онкологическим больным, или если он не является носителем агрессивных микроорганизмов (например, в просветной микрофлоре), данные изменения могут быть связаны с наличием неопределяемых патогенов.

Интересной является и находка, подтверждающая взаимосвязь между количеством В-клеток CD19+ и уровнем общего состояния здоровья (GH) по опроснику SF-36 ($p < 0,01$). В настоящее время научных работ, в результате которых были бы получены похожие данные, нет, однако этот результат кажется вполне логичным. Принимая во внимание гипотезу о том, что одной из возможных причин развития СРК являются микробиологические изменения в кишечной флоре, активация В-клеточного иммунитета в ответ на усиление роста микробной популяции является естественной реакцией организма. Взаимосвязь же большого количества В-клеток с общим состоянием здоровья может прогнозировать благоприятный исход заболевания и тропность пациента к лечению.

Таким образом, прослеженная взаимосвязь между уровнем лимфоцитов и качеством жизни требует дальнейшего изучения с целью разработки диагностических и терапевтических алгоритмов у пациентов с СРК. Также кажется целесообразным параллельное изучение микрофлоры как одного из основных патогенетических факторов в контексте иммунологических особенностей у данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – т. 24. – № 2. – с. 92-101.
2. Маев И.В., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III. Consilium medicum. – 2007. – № 1. – с. 29-34.
3. Минушкин О.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. Consilium medicum. – 2004. – т. 6. – № 6. – с. 376-381.
4. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Лечение синдрома раздраженной кишки с позиций доказательной медицины. Пособие для врачей и клинических фармакологов. СПб. – 2008. – 108 с.
5. Ballou S.K., Keefer L. Multicultural considerations in the diagnosis and management of irritable bowel

- syndrome: a selective summary. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013;25:1127-1133.
6. Barrett J.S., Gibson P.R. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2012;5:261-268.
7. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2012;303:G775-G785.
8. Chadwick V.S., Chen W., Shu D. et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* – 2002;122:1778-1783.
9. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M. et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* – 2009;104:392-400.
10. Gonsalkorale W.M., Perrey C., Pravica V. et al. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut.* – 2003;52:91-93.
11. Guilarte M., Santos J., de Torres I. et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. – *Gut.* 2007;56:203-209.
12. Immunobiology 7 PB (Janeway's Immunobiology) Garland Science: 7 edition 2007.
13. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* – 2006;130:1480-1491.
14. Longstreth G.F., Wilson A., Knight K. et al. Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a U.S. managed care perspective. *Am. J. Gastroenterol.* – 2003;98:600-07.
15. Martínez C., Lobo B., Pigrau M. et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut.* – 2013;62:1160-1168.
16. Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology.* – 2005;129:98-104.
17. O'Sullivan M., Clayton N., Breslin N.P. et al. Increased mast cells in the ir- WJG|www.ritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12: 449-457.
18. Ohman L., Stridsberg M., Isaksson S. et al. Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? *Am. J. Gastroenterol.* – 2012;107:440-447.
19. Piche T., Saint-Paul M.C., Dainese R. et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut.* – 2008;57:468-473.
20. Rajilic-Stojanovic M., Biagi E., Heilig H.G. et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* – 2011;141:1792e801.
21. Romero-Valdovinos M, Gudiño-Ramírez A, Reyes-Gordillo J et al. Interleukin-8 and -10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Mol. Biol. Rep.* – 2012; 39: 8837-8843.
22. Shiotani A., Kusunoki H., Kimura Y. et al. S100A expression and interleukin-10 polymorphisms are associated with ulcerative colitis and diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* – 2013;58:2314-2323.
23. Simrén M., Barbara G., Flint H.J. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut.* – 2013;62:159-176.
24. Swiatkowski M., Rybakowski J.K. Depression and T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome. *J. Affect Disord.* – 1993. – Jul; 28 (3): 199-202.
25. Talley N.J, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet.* – 2002;360:555-564.
26. van der Veek P.P., van den Berg M., de Kroon Y.E. et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* – 2005;100:2510-2516.
27. Vicario M., González-Castro A.M., Martínez C. et al. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. *Gut.* – 2014. – Sep. 10. [Epub ahead of print].

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Харагезов Д.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»
Минздрава России», г. Ростов-на-Дону
(директор – д.м.н., профессор О.И. Кит)

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Оценить возможности лапароскопических комбинированных вмешательств при метастатическом колоректальном раке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С 2009 г. в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ по поводу метастатического колоректального рака выполнено 232 комбинированных оперативных вмешательств. Отдаленные метастазы в печени – у 235 больных, в яичники – у 79 больных, в легких – у 9 больных. 37 комбинированных вмешательств выполнено из лапароскопического доступа: 14 резекций печени, 1 гемигепатэктомия, 8 надвлагалищных ампутиаций матки с придатками, 5 пангистерэктомий, 9 торакокопических резекций легкого.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Преимуществами лапаро- и торакокопического доступа были: снижение в 3 раза числа послеоперационных осложнений, возможность выполнения комбинированных вмешательств при метастатическом колоректальном раке и при метастазах в легкие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Лапароскопический доступ при комбинированных оперативных вмешательствах по поводу метастатических форм колоректального рака позволяет выполнять широкий спектр оперативных вмешательств.

[Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, лапароскопические операции]

COMBINED LAPAROSCOPIC SURGERY IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Kolesnikov V.E., Kharagezov D.A.

Research Institute of Oncology, Rostov, Russia

AIM. Assess feasibility of combined laparoscopic surgery in metastatic colorectal cancer.

MATERIALS AND METHODS. Combined surgery for metastatic colorectal cancer has been conducted in 232 patients in Rostov Research Institute of Oncology since 2009. Distant metastases localized in liver in 235 patients, in uterine adnexa – 79, lungs – 9. 37 of all combined operations were laparoscopic: 14 liver resections, 1 hemihepatectomy, 8 supravaginal hysterectomies with adnexectomy, 5 panhysterectomies, 9 thoracoscopic lung resections.

RESULTS. Benefits of laparoscopic surgery were: decrease in the number of postoperative complications by 3 times. Combined surgery in lung metastases in our practice was thoracoscopic only.

CONCLUSION. Combined laparoscopic surgery for metastatic colorectal cancer facilitates expanding the range of surgical interventions.

[Key words: metastatic colorectal cancer, laparoscopic surgery]

Адрес для переписки: Солдаткина Н.В., ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ, ул. 14-я линия, д. 63, Ростов-на-Дону, 344037,

тел.: 8-918-545-3004, e-mail: snv-rnioi@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Основным методом лечения больных колоректальным раком остается хирургический.

Взгляды на лечение больных метастатическим колоректальным раком изменились в последние десятилетия. Если ранее таким больным проводили только многокурсовую химиотерапию, то в настоящее время производится удаление резектабельных метастазов в печень, легкие, головной мозг и другие органы [2]. Такой подход позволил увеличить продолжительность жизни больных [8] и внес свой вклад в улучшение результатов лечения больных колоректальным раком [4].

Улучшению функциональных результатов лече-

ния и ранней реабилитации больных колоректальным раком способствует выполнение лапароскопических оперативных вмешательств [1], которые не нарушают онкологические принципы, обеспечивают необходимые границы и объемы резекции, с таким же числом удаляемых лимфоузлов, как и при «открытой» операции, не ухудшая отдаленные результаты лечения [3,5,7,10,11].

Применение лапароскопической техники при комбинированных оперативных вмешательствах по поводу метастатического колоректального рака может иметь определенные преимущества по сравнению с открытыми операциями.

В данной статье произведена оценка возможности лапароскопических комбинированных вме-

Таблица 1. Характеристика больных метастатическим колоректальным раком

	n (%)
Пол:	
женщины	129 (55,6%)
мужчины	103 (44,4%)
Возраст больных:	
до 40 лет	5 (2,3%)
40-49 лет	18 (7,7%)
50-59 лет	72 (31,0%)
60 лет и старше	137 (59,0%)
Локализация опухоли:	
прямая кишка	94 (40,5%)
сигмовидная кишка	58 (25,0%)
правая половина ободочной кишки	56 (24,1%)
левая половина ободочной кишки	22 (10,4%)
TNM:	
T3	148 (63,8%)
T4	84 (36,2%)
N0	65 (28,0%)
N1	167 (72,0%)
Гистология:	
аденокарцинома G2	164 (70,7%)
аденокарцинома G3	57 (24,5%)
недифференцированный рак	11 (4,8%)
Отдаленные метастазы:	
в печень	164 (70,7%)
в придатки матки	79 (34,1%)
в легкие	9 (3,9%)

шателств при метастатическом колоректальном раке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2009 г. в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ по поводу метастатического колоректального рака выполнено 232 комбинированных оперативных вмешательства (Табл. 1).

Большинство больных (59%), находилось в возрасте 60 лет и старше, среди больных незначительно преобладали женщины (55,6%). У большей части больных метастатическим колоректальным раком (40,5%) первичная опухоль локализовалась в прямой кишке; далее по частоте следуют сигмовидная кишка и правая половина ободочной кишки (25 и 24,1%, соответственно), наименьшее число больных метастатическим колоректальным раком было с локализацией первичной опухоли в левой половине ободочной кишки (10,4%). Гистологически у больных преобладали умереннодифференцированные аденокарциномы (70,7% случаев). Распределение по стадии TNM выявило преобладание опухолей, прорастающих в мышечный слой стенки кишки (63,8%) и имеющих мета-

Таблица 2. Характеристика отдаленных метастазов колоректального рака (n=164)

Признак	n (%)
Поражение долей печени:	
правая доля печени	66 (40,2%)
левая доля печени	34 (20,8%)
обе доли	64 (39,0%)
Характер метастазов в печени:	
солитарные	49 (29,9%)
единичные	74 (45,1%)
множественные	41 (25,0%)
Размер наибольшего метастаза:	
≤5 см	139 (84,8%)
>5 см	25 (15,2%)
Поражение придатков матки:	
правых	6 (7,6%)
левых	7 (8,9%)
двустороннее	66 (83,5%)
Размер наибольшего метастаза:	
≤5 см	39 (49,4%)
>5 см	40 (50,6%)
Поражение легких:	
правое	5 (55,6%)
левое	4 (44,4%)
Характер метастазов в легких:	
солитарные	8 (88,9%)
единичные	1 (11,1%)
Размер наибольшего метастаза:	
≤3 см	7 (77,8%)
>3 см	2 (22,2%)

стазы в регионарные лимфатические узлы (72,0%). У всех больных были выявлены отдаленные резектабельные метастазы: в печень – у 70,7% больных, придатки матки – у 34,1% больных, легкие – у 3,9% больных (Табл. 2).

В зависимости от числа и размеров отдаленных метастазов колоректального рака, а также наличия или отсутствия осложнений опухоли, хирургическое лечение выполнялось после проведения 3 курсов полихимиотерапии (по схеме FOLFOX) или первым этапом комбинированного лечения. Предоперационную химиотерапию получили 176 (75,9%) больных. Всем больным после хирургического лечения проводилась многокурсовая полихимиотерапия (схемы FOLFOX, затем FOLFIRI). При отсутствии мутации гена KRAS в комплекс лечения больных подключалась таргетная терапия цетуксимабом, которую получили 129 (55,6%) больных. Всем больным, включенным в исследование, выполнены комбинированные оперативные вмешательства. Объем хирургического вмешательства по поводу первичной опухоли заключался в резекции сигмовидной кишки у 58 больных, гемиколэктомии справа – у 56 больных, резекции прямой кишки – у 53 больных, брюшно-промежностной

Таблица 3. Объем и доступ хирургического вмешательства на толстой и прямой кишке при колоректальном раке

Объем хирургического вмешательства	Всего (n=232)	Лапароскопические (n=37)	Открытые (n=195)
Правосторонняя гемиколэктомия	56	8	48
Левосторонняя гемиколэктомия слева	20	3	17
Резекция сигмовидной кишки	58	7	51
Резекция прямой кишки	53	12	41
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	45	7	38

Таблица 4. Объем и доступ хирургического вмешательства при отдаленных метастазах колоректального рака

Объем хирургического вмешательства	Всего (n=232)	Лапароскопические (n=37)	Открытые (n=195)
Резекция печени:	121	14	107
атипичная	53	4	49
анатомическая	68	10	58
Гемигепатэктомия	23	1	22
левосторонняя	9	1	8
правосторонняя	14	0	14
Надвлагалищная ампутация матки с придатками	42	8	34
Пангистерэктомия	37	5	32
Резекция легкого	9	9	0

Таблица 5. Послеоперационные осложнения при комбинированных оперативных вмешательствах по поводу метастатического колоректального рака

Объем хирургического вмешательства	Лапароскопические (n=37)	Открытые (n=195)
Всего	3 (8,1%)*	46 (23,6%)
Несостоятельность анастомоза:		
после резекции прямой кишки	1 (3,3%)	6 (3,8%)
после резекции ободочной и сигмовидной кишки	1 (8,3%)	4 (9,7%)
после резекции ободочной и сигмовидной кишки	0%	2 (1,7%)
Нагноение послеоперационной раны	2 (5,4%)*	24 (12,3%)
Пневмония	0%	12 (6,1%)
Экссудативный плеврит	0%	4 (2%)

Примечание: * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$)

экстирпации прямой кишки – у 45 больных, гемиколэктомии слева – у 20 больных (Табл. 3).

Объем хирургического вмешательства по поводу отдаленных метастазов заключался в резекции печени у 121 больного (Рис. 1), гемигепатэктомии – у 23 больных, надвлагалищной ампутации матки с придатками – у 42 больных, пангистерэктомии – у 37 больных, резекции легкого – у 9 больных (Рис. 2).

Среди комбинированных оперативных вмешательств по поводу метастатического колоректального рака 37 выполнено из лапароскопического доступа (Табл. 4). При метастазах в печень выполнено 15 лапароскопических комбинированных вмешательств (в том числе, 1 гемигепатэктомия), при метастазах в придатки матки выполнено 13 лапароскопических комбинированных вмешательств (в том числе, 8 надвлагалищных ампутаций матки с придатками и 5 – пангистерэктомий), при метастазах в легкие выполнено 9 торакокопических комбинированных вмешательств с резекцией легкого.

Статистический анализ выполняли с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 8.0. Оценку различий проводили с использованием χ^2 -критерия, для уровня статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Послеоперационные осложнения развились у 8,1% больных после лапароскопических оперативных вмешательств и у 23,6% больных после открытых оперативных вмешательств (Табл. 5). Частота несостоятельности аппаратного колоректального анастомоза при лапароскопическом доступе составила 3,3%. Выше частота несостоятельности анастомоза наблюдалась после передней резекции прямой кишки – 8,3%. Частота несостоятельности анастомоза в открытой хирургии при передней резекции прямой кишки составила 9,7%, при резекции ободочной и сигмовидной кишки – 1,7%.

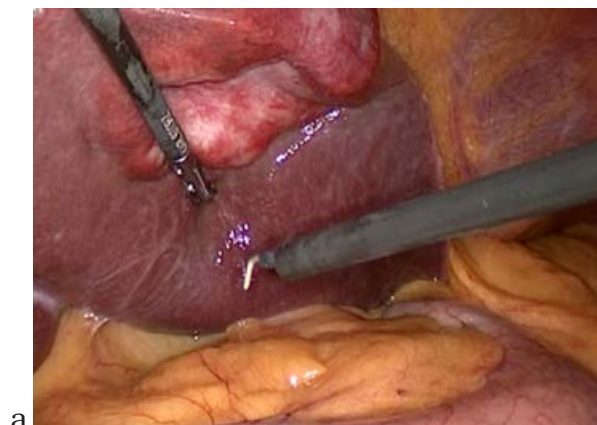
Отдельно хотелось бы отметить, что комбинированные вмешательства при метастазах в легкие колоректального рака в нашей практике выполнялись только при торакоскопическом доступе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

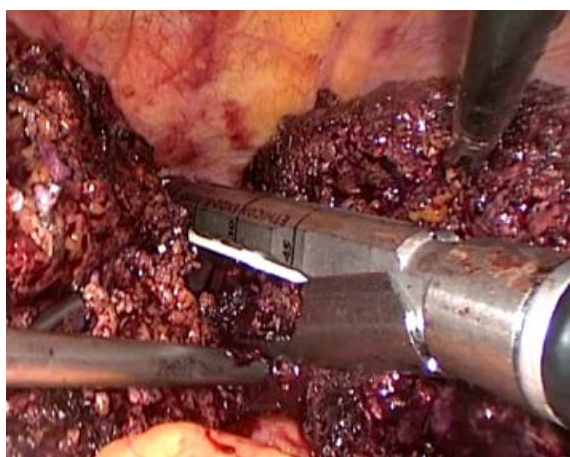
Лапароскопический доступ при комбинированных оперативных вмешательствах по поводу метастатических форм колоректального рака позволяет выполнять широкий спектр оперативных вмешательств, снизить общее число послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Колесников В.Е. и соавт. Лапароскопическая комбинированная резекция сигмовидной кишки, пангистерэктомия с удалением препарата через культю влагалища. Журнал им. Н.И. Пирогова «Хирургия». – 2014. – № 11. – с. 63-65.
2. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Колесников В.Е. и соавт. Лапароскопические вмешательства в комбинированном лечении колоректального рака с метастазами в печень. Материалы VIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. 16-18 сентября, Казань. Евразийский онкологический журнал. – № 3 (03). – 2014. – с. 482.
3. Шельгин Ю.А., Воробьев Г.И., Фролов С.А. Техника лапароскопических операций при раке толстой кишки. Практическая онкология. – 2005. – т. 6. – № 2. – с. 81-91.
4. Gevorgyan Y., Kit O., Soldatkina N. et al. Possibilities of minimal invasive technologies combined with target therapy management of hepatic metastases of colorectal cancer. ASCO Annual Meeting. – 2014; e14620.
5. Guillou P.J., Quirke P., Thorpe H. et al. MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRCCLASICC trial):



а



б



в

Рисунок 1. Этапы лапароскопической бисегментэктомии S2-3 левой доли печени по поводу метастаза рака восходящей ободочной кишки: а) разметка линии резекции печени; б) прошивание сегментарной ножки с использованием шивающего аппарата; в) вид линии резекции печени (укрыта гемостатическим материалом)

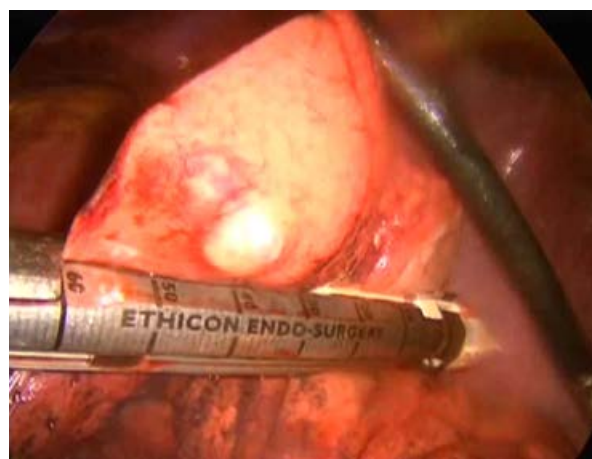


Рисунок 2. Торакоскопическая резекция легкого по поводу метастаза рака прямой кишки

- multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. – 2005. – May 14-20; 365 (9472):1718-26.
6. Hewett P.J., Allardyce R.A., Bagshaw P.F. et al. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCas trial. *Ann. Surg.* – 2008. – 248: 728-738.
7. Kuhry E., Schwenk W., Gaupset R. et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat. Rev.* – 2008. – 34: 6: 498-504.
8. Nordlinger B., Van Cutsem E., Gruenberger T. et al. European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann. Oncol.* – 2009. – 20: 985-992.
9. Pawlik T. M., Choti M.A. Surgical Therapy for Colorectal Metastases to the Liver. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2007. – 11: 8: 1057-1077.
10. Ramos J.M., Beart R.W. Role of laparoscopy in colorectal surgery. A prospective evaluation of 200 cases. *Dis. Colon Rectum*. – 1995. – 38: 494-501.
11. Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C. et al. Colon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol.* – 2005. – Jul;6 (7):477-84.

ЗАКРЫТИЕ ПРЕВЕНТИВНОЙ ИЛЕОСТОМЫ ПОСЛЕ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ: 48 ЧАСОВ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Кочатков А.В., Негардинов А.З., Лядов В.К.

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва
(директор – член-корр. РАН, д.м.н., профессор К.В. Лядов)

Целью данной работы является анализ результатов лечения, основанного на созданном протоколе ведения пациентов, госпитализирующихся для закрытия превентивной илеостомы. Протокол основан на принципах ускоренной реабилитации больных. С марта 2013 по июнь 2015 гг. в ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России выполнено 32 закрытия стом у больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки по поводу злокачественных новообразований. 12 больных оперированы лапароскопическим и 20 больных оперированы лапаротомным доступом. Средний возраст больных $59,5 \pm 8,9$ лет, средний индекс массы тела $25,9 \pm 4,0$ кг/м². Средняя продолжительность операции составила 70 ± 29 (мин.). Средний койко-день составил $3,8 \pm 2,5$. Осложнения: у 3 (9,3%) пациентов развилось нагноение послеоперационной раны; у 2 (6,2%) больных отмечена острая спаечная кишечная непроходимость, связанная с осложненным течением первичной операции, и у 2 (6,2%) больных диагностирована несостоятельность анастомоза. Через 48 часов после операции выписаны 71,8% пациентов. После выписки повторных госпитализаций не было. На основании данных литературы и собственных результатов, можно заключить, что выписка больных после хирургического закрытия превентивной илеостомы через 48 часов после операции является безопасным и предпочтительным методом ведения пациентов. Внедрение подобного протокола ведения больных является важным и клинически значимым, и позволит улучшить качество и своевременность оказания хирургической помощи пациентам.

[Ключевые слова: рак прямой кишки, илеостома, закрытие петлевой илеостомы]

CLOSURE OF ILEOSTOMY: 48 HOURS OF HOSPITALIZATION

Kochatkov A.V., Negardinov A.Z., Lyadov V.K.

Medical and Rehabilitation Center Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Aim of our study is to analyze results of management patient with ileostomy closure. Our protocol is based on enhanced recovery principles. From March 2013 to June 2015 we performed 32 closure of ileostomy. The mean age of the patients was $59,5 \pm 8,9$ years, the middle body-weight index was $25,9 \pm 4,0$ kg/m². The mean duration of the stoma fusing procedure was 70 ± 29 min. The mean hospital stay was $3,8 \pm 2,5$ days. 23 (71,9%) patients were dismissed in 48 hours after the surgery. In post-surgical period wound infection developed in 3 (9,3%) patients. Acute intestinal obstruction was noticed in 2 (6,2%) patients; anastomotic leakage was diagnosed in 1 case after manual anastomosis, in the other case after stapler anastomosis.

We can conclude that in special conditions the dismissal of patients in 48 hours after surgery is safe and preferred type of management. Introduction of this protocol of the patient management is clinically important and provides better quality of surgical care to the patients.

[Key words: colorectal cancer, ileostomy, closure]

Адрес для переписки: Негардинов Алексей Закирович, ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Ивановское ш., д. 3, Москва, 125367, тел.: +79163175004, e-mail: nega041156@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Формирование превентивной илеостомы с целью снижения риска послеоперационных осложнений при передних резекциях прямой кишки является стандартным этапом операции [1,2]. Так, в Великобритании за 2012 год сформировано 5014 превентивных илеостом, на закрытие которых пришлось практически 37 тысяч койко-дней [3], а медиана продолжительности госпитализации таких больных составила 5 дней [3], однако, по данным других авторов, может достигать 10 дней [4]. С другой стороны, определенной проблемой является очередь на госпитализацию для восстановительной операции [5]. Одним из решений этой

проблемы может быть увеличение оборота койки за счет программы ускоренной послеоперационной реабилитации больных [6,7].

ЦЕЛЬ

Анализ результатов лечения, основанного на разработанном протоколе ускоренной реабилитации больных после закрытия илеостомы с выпиской пациентов из хирургического стационара через 48 часов после операции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С марта 2013 г. по июнь 2015 г. в ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России выполнено 32 закрытия стом у больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки по поводу злокачественных новообразований прямой кишки. Среди пациентов было 17 мужчин и 15 женщин. У больных, включенных в исследование, стомы сформированы в процессе выполнения передних резекций прямой кишки: у 12 больных лапароскопическим и у 20 больных лапаротомным доступом. По распространенности опухолевого процесса больные распределились следующим образом: T2N0M0 стадия диагностирована у 1 (3,1%), T3N0M0 – у 18 (56,2%), T3N1M0 – у 11 (34,3%), T4N0M0 – 2 (6,25%). Всем пациентам закрывали илеостомы через $5,1 \pm 1,7$ недель после операции. У 9 (28,1%) пациентов отмечены явления парастомального дерматита. Других осложнений со стороны илеостом не отмечалось.

Протокол ведения больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки, при закрытии превентивной двустольной илеостомы

Критерии включения: соматический статус, соответствующий ASA 1 или 2, индекс массы тела менее 30 кг/м^2 , неосложненное течение первичной операции и отсутствие несостоятельности десцендоректоанастомоза (подтвержденное ирригоскопией), отсутствие декомпенсации и/или тяжелого течения сахарного диабета, комплаентность больного, доступность транспорта (в экстренном случае), возможность приехать в Центр в экстренном случае в течении 2 часов и постоянный доступ к телефону.

Критерии соответствия пациента выписке: достаточность пероральных нестероидных противовоспалительных средств для адекватного обезболивания, отсутствие тошноты, рвоты и возможность принимать полный суточный рацион пищи, обычная физическая активность, отсутствие лихорадки и стабильность гемодинамики, а также согласие пациента на выписку.

Протокол ведения больных до госпитализации

Врачебный амбулаторный осмотр пациента с оценкой степени компенсации сопутствующих заболеваний, контрольным обследованием, для исключения прогрессирования основного заболевания, а также информированием пациента о характере операции и течении периода восстановления. Пациенты получают инструкции о прекращении употребления пищи за шесть часов до операции

и употребления жидкости за два часа до операции. Подготовка кишечника и премедикация не назначаются.

Протокол ведения пациента до операции

Больные госпитализируются в день операции. Однократно внутривенно вводится 2,0 цефалоспорины II поколения при индукции комбинированной общей анестезии. Перед разрезом кожи выполняется местная инфильтрационная анестезия 2% раствором норапина. Закрытие илеостомы выполняется по описанной ниже методике. При окончании операции профилактически внутривенное введение противорвотных средств (Ондансетрон 4 мг).

Протокол послеоперационного ведения пациента

Все пациенты наблюдаются дежурной хирургической бригадой. Щадящая диета начинается через 2 часа после операции. Обезболивание в послеоперационном периоде проводится парацетамолом 1 г 3 раза в день, кеторолаком 30 мг 3 раза в день.

При выписке все пациенты обеспечиваются подробным информационным листом с инструкцией, в том числе и с контактными телефонами для срочных консультаций в случае чрезвычайной ситуации. Пациентам рекомендуют обратиться по телефону или лично, если у них возник какой-либо из следующих симптомов: тошнота, рвота, вздутие живота, лихорадка или любое покраснение, или отделяемое из раны. Каждому пациенту звонит медсестра через 24 и 72 часа после выписки. Пациентам рекомендуется принимать душ или ванну ежедневно и сменить повязку на ране в течение двух дней. Пациентам также рекомендуется снятие швов на 10 сутки после операции. Контрольный амбулаторный врачебный осмотр запланирован в течение шести недель после операции.

МЕТОДИКА ОПЕРАЦИИ

Оперативное лечение выполняется под комбинированной общей анестезией. После предварительного ушивания стомы производится окаймляющий разрез кожи. Выполняется мобилизация петли кишки, несущей стому, от подкожной жировой клетчатки и апоневроза мышц передней брюшной стенки, после чего производится резекция участка тонкой кишки, несущей стому (протяженностью около 5 см) и формируется первичный однорядный непрерывный анастомоз «конец-в-конец» рассасывающейся нитью (PDS 4/0). После отдельных швов на дефект брыжейки тонкой кишки производится послойное ушивание передней брюшной стенки. Дренирования брюшной полости и/или

раны не выполняется. В ряде наблюдений (n=7) анастомоз формировался изоперистальтический «бок-в-бок» с помощью сшивающего аппарата NTLC 45. Вскрывалась боковая стенка тонкой кишки дистального и проксимального колена размером до 2 см, в просвет проксимального и дистального колена вводился сшивающий аппарат с последующим прошиванием. После чего аппаратом прошивалась кишка, несущая стому. Дополнительно аппаратный анастомоз не укреплялся. До января 2014 г. выбор методики формирования анастомоза являлся прерогативой оперирующего хирурга и не регламентировался протоколом ведения. С января 2014 г. мы формируем только «ручной» анастомоз. Все операции выполняются внутрибрюшинно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных составил $58,3 \pm 8,2$ лет, средний индекс массы тела – $25,4 \pm 3,6$ кг/м². Средняя продолжительность операции по закрытию стомы составила $74 \pm 26,4$ (мин.). Средний койко-день составил $3,6 \pm 2,3$. Двадцать три пациента (71,8%) выписаны через 48 часов после операции. Наиболее частым послеоперационным осложнением у больных с неосложненным послеоперационным периодом при первичной операции явилось нагноение послеоперационной раны, которое отмечено у 3 (9,3%) больных. У 2 (6,2%) больных отмечена острая спаечная кишечная непроходимость, что потребовало релапаротомии и ликвидации непроходимости, и у 2 (6,2%) больных (в одном наблюдении после ручного формирования анастомоза, в другом – после аппаратного) диагностирована несостоятельность анастомоза, подтвержденная при КТ, на которой определялось наличие газа и инфильтрации в области анастомоза. В обоих наблюдениях лечение несостоятельности проведено консервативно: тотальное парентеральное питание и антибактериальная терапия в течении 5 дней, после чего больные переводились на энтеральное питание (сипинговое питание эншур, нутридринк 200 мл 3-4 раза в день). При отсутствии температуры, болей в животе в течении последующих 24 часов пациентов переводили на щадящую диету. Повторных госпитализаций после выписки из стационара не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование превентивной кишечной стомы, как метода отключения отдела толстой кишки, несущего анастомоз, представляет рутинное

хирургическое вмешательство, позволяющее избежать последствий несостоятельности анастомоза при первичной операции. Возможно формирование как илеостомы [10-12], так и трансверзостомы [13,14]. Закрытие стомы чрезвычайно важно для восстановления приемлемого качества жизни больных. Зачастую стомальные осложнения, в первую очередь парастомальный дерматит, приносят пациентам больше страдания, нежели само заболевание. Следует помнить, что эта технически несложная операция может иметь достаточно серьезные осложнения, вплоть до летального исхода. По данным ГНЦК, осложнения развиваются у 12,6% больных. Летальность после закрытия превентивной илеостомы может достигать 1,6% [9]. Учитывая возможность развития осложнений, некоторые хирурги остерегаются ранней активизации и выписки больных после восстановления непрерывности кишки [15-18].

Закрытие превентивной илеостомы, как правило, выполняется внутрибрюшным способом из местного доступа. В редких наблюдениях технические трудности требуют выполнения срединной лапаротомии вследствие кровотечения или в результате выраженного спаечного процесса в брюшной полости и невозможности выделить петлю кишки, несущей стому из местного доступа. В метаанализе, опубликованном Löffler T. с соавт. (2015), (Heidelberg, Германия) [8], анализирующем результаты лечения 649 пациентов, сравнивались две методики выполнения закрытия двустольной илеостомы: «степлерная» и «с ручным» анастомозом. При этом частота развития острой спаечной кишечной непроходимости, как наиболее частого осложнения, составила 12,8% и 6,3%, соответственно методикам выполнения операции. Продолжительность операции была меньше при «степлерной» методике оперирования и составила 61 минуту против 71 минуты при «ручном» анастомозе. Частота развития несостоятельности анастомоза составила всего 1,9% в обеих группах и не зависела от типа анастомоза. Различий не выявлено и в сроках послеоперационной госпитализации.

Таким образом, на основании данных литературы и собственных результатов, можно заключить, что, при соблюдении предложенного протокола, выписка больных после хирургического закрытия превентивной илеостомы через 48 часов после операции является безопасным и предпочтительным методом ведения пациентов. Внедрение подобного протокола ведения больных является важным и клинически значимым и позволит улучшить качество и своевременность оказания хирургической помощи пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hüser N., Michalski C.W., Erkan M. et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann. Surg.* – 2008. – 248 (1): 52-60.
2. Ulrich A.B., Seiler C., Rahbari N. et al. Diverting stoma after low anterior resection: more arguments in favor. *Dis. Colon Rectum.* – 2009. – 52 (3):412-418
3. Hospital Episode Statistics, Admitted Patient Care, England – 2012-2013. Health Social Care information Centre. Available at Accessed 21 November 2014.
4. Hasegawa H., Radley S., Morton D.G. et al. Stapled versus sutured closure of loop ileostomy: a randomized controlled trial. *Annals of surgery.* – 2000. – 231 (2): 202-204. Epub 2000/02/16.
5. National Bowel Cancer Audit 2013. Health Social Care information Centre.
6. Kehlet H., Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *The British journal of surgery.* – 1999. – 86 (2): 227-230.
7. Levy B.F., Scott M.J., Fawcett W.J. et al. 23-hour-stay laparoscopic colectomy. *Diseases of the colon and rectum.* – 2009. – 52 (7): 1239-1243.
8. Löffler T., Rossion I., Gooßen K. et al. Hand suture versus stapler for closure of loop ileostomy – a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials Received: 30 May 2014 /Accepted: 14 December, 2014. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
9. Воробьев Г.И., Севостьянов С.И., Чернышов С.В. Выбор оптимального вида превентивной кишечной стомы. *Журнал РЖГГК.* – 2007. – № 2. – с. 69-74.
10. Fasth S., Hulten L., Palselius I. Loop ileostomy – an attractive alternative to a temporary transverse colostomy. *Acta Chir. Scand.* – 1980. – vol. 146. – p. 203-207.
11. Rullier E., Le Toux N., Laurent C. et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for defunctioning low anastomoses during rectal cancer surgery. *World J. Surg.* – 2001. – vol. 25. – p. 274-277.
12. Williams N.S., Nasmyth D.G., Jones D. et al. Defunctioning stomas: a prospective controlled trial comparing loop ileostomy with loop transverse colostomy. *Br. J. Surg.* – 1986. – vol. 73. – p. 566-570.
13. Gooszen A.W., Geelkerken R.H., Hermans J. et al. Temporary decompression after colorectal surgery: randomised comparison of loop ileostomy and loop colostomy. *Br. J. Surg.* – 1998. – vol. 85. – p. 76-79.
14. Law W.L., Chu K.W., Choi H.K. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. *Br. J. Surg.* – 2002. – vol. 89. – p. 704-708.
15. Baraza W., Wild J., Barber W. et al. Postoperative management after loop ileostomy closure: are we keeping patients in hospital too long. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* – 2010. – 92 (1): 51-55.
16. Peacock O., Bhalla A., Simpson J.A. et al. Twenty-three-hour stay loop ileostomy closures: a pilot study. *Techniques in coloproctology.* – 2013. – 17 (1): 45-49.
17. Peacock O., Law C.I., Collins P.W. et al. Closure of loop ileostomy: potentially a daycase procedure *Techniques in coloproctology.* – 2011. – 15 (4): 431-437.
18. Keller D.S., Swendseid B., Khan S. et al. Readmissions after ileostomy closure: cause to revisit a standardized enhanced recovery pathway *American Journal of Surgery.* – 2014. – 208 (4): 650-655.

ПОДГОТОВКА ДЕТЕЙ К КОЛОНОСКОПИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАВАЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Панфилова В.Н.,^{1,2} Жигалова Е.Г.,² Корешкова Н.Д.,²
Терентьева О.А.,² Баннова О.В.,² Петрова М.Н.²

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, (ректор – д.м.н., профессор Артюхов И.П.),

² КГБУЗ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, г. Красноярск (главный врач – Павлов А.В.)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнить качество подготовки детей к колоноскопии при использовании разных лаважных препаратов. *МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.* Проведен ретроспективный анализ 50 историй болезней детей, которым выполнялась колоноскопия. Очистка кишки выполнялась лактулозой (27 детей), макроголем-4000 (14 пациентов), фосфатом натрия (9 больных). Качество подготовки кишки оценивалось по 3 кишечным отделам по Бостонской шкале, 6-9 баллов соответствовали хорошей степени очистки слизистой. Субъективно дети оценивали переносимость препаратов по 10-балльной визуально-аналоговой шкале.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний балл подготовки составил $7,1 \pm 1,8$ б., что соответствует хорошей очистке кишки, с более низким баллом при использовании Дюфалака. Существенно хуже очищен был левый отдел кишки в сравнении с поперечным и правым отделами, без существенной разницы между препаратами. Усиление подготовки клизмами показало некоторое улучшение подготовки только при применении Дюфалака, тогда как при использовании других препаратов клизма не изменяла качества очищения кишки. Плохо подготовлены были 12% пациентов. Субъективная оценка пациентами процедуры подготовки соответствовала диапазону «хорошо – удовлетворительно». Значимо хуже дети переносили большие объемы Дюфалака, тогда как Фортранс и Флит фосфо-сода получили более хорошие оценки у больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, качественная подготовка к колоноскопии достигнута у 88% пациентов специализированного стационара, средний балл подготовки составил 7,1 б., с преимуществом при использовании препаратов Фортранс и Флит фосфо-сода. Субъективная оценка подготовки пациентами была существенно хуже при использовании Дюфалака, побочные реакции отмечены у 6% детей, независимо от способа подготовки. С учетом сведений об эффективности и безопасности, макроголь (Фортранс) является оптимальным выбором в подготовке детей к колоноскопическому исследованию.

[Ключевые слова: лаваж кишки, подготовка к колоноскопии, дети, колоноскопия, макроголь, фортранс, лактулоза, дюфалак, клизма]

ANALYSIS OF THE QUALITY OF PREPARATION CHILDREN TO COLONOSCOPY

Panfilova V.N.,^{1,2} Zhigalova E.G.,² Koreshkova N.D.,² Terentyeva O.A.,² Bannova O.V.,² Petrova M.N.²

¹ Krasnoyarsk State Medical University name prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

² Krasnoyarsk Regional Clinical Center of Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk

OBJECTIVE: We compared the quality of preparing children for colonoscopy using different lavage drugs.

MATERIALS AND METHODS: We made retrospective analysed 50 cases of children after bowel cleaning. 27 children used lactulose, 14 patients – macrogol 4000 and 9 patients used sodium phosphate. The quality of bowel preparation was determined by the Boston scale, 6-9 points meant good the degree of cleaning of the mucous. Also, the children were assessed subjectively tolerability of a 10-point visual analog scale.

RESULTS: Mean point of preparation was $7,1 \pm 1,8$. The lowest score had the children used Duphalac. Left colon was clean worse to compared to the cross and the right parts, without difference between the lavage drugs. A enema addition for preparation showed a slight improvement only in the group Duphalac, without difference of quality cleansing the colon of other drugs using. Poorly prepared were 12% of patients. The children determined subjective of comfort of preparation procedures the range of «good – satisfactory». The children suffered Dufalac worse than Fortrans and Fleet Phospho-soda & Conclusion. Therefore, high-quality preparation for colonoscopy was achieved 88% of patients, the average score was 7.1, with the advantage of drugs Fortrans and Fleet Phospho-soda. The subjective evaluation of the patients was significantly worse in Duphalac, adverse reactions were observed in 6% of children, without difference of the method of preparation. Considering the data on efficacy and safety, macrogol (Fortrans) is the best choice in preparing children for the study of colonoscopy.

[Key words: lavage bowel, preparation for colonoscopy, children, colonoscopy, macrogol, Fortrans, lactulose, Duphalac, enema]

Адрес для переписки: Панфилова Виктория Николаевна, ул. Академика Киренского, д. 2а, Красноярск, 660074,

тел.: 89135353628, e-mail: vpanfiloff@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эндоскопическое исследование играет решающую роль в диагностике заболеваний кишечника. Современное эндоскопическое оборудование позволяет получить большой объем визуальной информации о состоянии кишечной стенки и выбрать материал для морфологического исследования. Однако, качество эндоскопического осмотра слизистой оболочки кишки напрямую зависит от подготовки пациента к процедуре колоноскопии (КС). При наличии множества методов подготовки и большого количества клинических исследований и рекомендаций по этому поводу, основным способом подготовки к КС в педиатрической практике остаются клизмы [1], которые не комфортны для ребенка, тогда как современные пероральные лаважные препараты не имеют официального разрешения к применению у детей в России.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить качество подготовки детей к процедуре КС, производимой в стандартных условиях специализированного гастроэнтерологического детского стационара с использованием различных препаратов перорального применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезней 50 пациентов, которым выполнена КС. Средний возраст пациентов составил $13,1 \pm 1,8$ г. Подготовка кишечника проводилась в условиях стационара, под контролем обученного персонала и при участии родителей пациентов, с использованием стандартизованного бесшлакового питания в течение 3 суток. Для очистки кишки были выбраны 3 препарата: лактулоза – 1 группа, 27 больных, макроголь 4000 – 2 группа, 14 пациентов; 3 группу составили 9 детей, которым был назначен фосфат натрия. Протокол применения указанных препаратов в условиях специализированного гастроэнтерологического стационара был одобрен локальным этическим комитетом с учетом рекомендаций NASPGHAN [2], FDA [3] и EMEA [4]. Препараты использовались после подписания пациентами и их родителями информированного согласия. Дополнительно всем пациентам применялись: симетикон и бисакодил в рекомендованных дозах, клизмы были применены 24 пациентам. Качество очищения кишки оценивалось во время

КС по Бостонской шкале (BBPS). Подготовка считалась хорошей, если по 3 кишечным отделам набиралось 6-9 баллов. Также пациентами оценивались субъективные ощущения в период применения лаважных препаратов (вкус, удобство применения, побочные эффекты) по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Статистический анализ проведен непараметрическими методами с помощью программы Statplus 2009, использовались критерии Манна-Уитни и хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты распределены на 3 группы в зависимости от выбранного препарата для очищения кишки (Рис. 1).

В 1 группе подготовка к КС проводилась лактулозой (препарат «Дюфалак»), дозы и режим подготовки основывались на рекомендациях Шербакова П.Л. и соавт., 2009 г. [5]. Пациенты 2 группы готовились макроголем-4000 (препарат «Фортранс»), дозы и режим подготовки соответствовали рекомендованным Северо-Американским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания – NASPGHAN [2]. В 3 группе использовался фосфат натрия – препарат «Флит фосфо-сода», режим дозирования определялся официальной инструкцией к препарату (Табл. 1).

Клизмы проводились 24 (48%) пациентам, в дополнение к пероральным препаратам, изотоническим раствором хлорида натрия, 2-кратно – накануне вечером и утром перед исследованием. Поводом для применения клизмы были предпочтения лечащего врача, а также затруднения в процессе подготовки со стороны пациента (недостаточный объем жидкости, тошнота или рвота). Дополнительно всем детям применялись 10-20 мг бисакодила, а также симетикон (препарат «Боботик», 66,66 мг/мл) по 20 капель, что соответствует 50 мг симетикона. Оценка состояния слизистой оболочки толстой

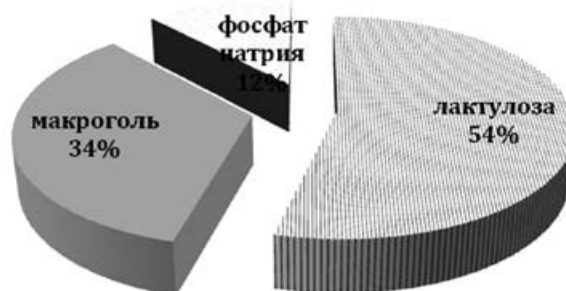


Рисунок 1. Распределение детей в зависимости от использованного препарата

Таблица 1. Средние дозы препаратов для подготовки к колоноскопии у детей

Дозы	Дюфалак	Фортранс	Флит фосфо-сода
Рекомендованные	<8 лет: 200 мл/на 2-3 л воды >8 лет: 400 мл на 4 л воды	<50 кг: 1,5-4 г/кг; >50 кг: 238 г на 1,5 л спортивных напитков	2 флакона по 45 мл на 2 л прозрачной жидкости
Реально примененные	307,7 ± 111,9 мл в 1,5-2 литрах воды	195,3 ± 53,7 г (≈3 пакета) или 4,2 ± 1,2 г/кг	1-2 флакона (0,8 ± 0,3 мг/кг)

Таблица 2. Средние баллы BBPS подготовки детей к колоноскопическому исследованию

Препарат	Отдел кишки			
	Все отделы	Правый	Поперечный	Левый
Все препараты	7,1 ± 1,8	2,75 ± 0,51	2,45 ± 0,67	1,88 ± 0,82*
Дюфалак	6,4 ± 1,41#	2,6 ± 0,49	2,4 ± 0,51	1,6 ± 0,74*
Фортранс	7,06 ± 2,3	2,71 ± 0,59	2,35 ± 0,86	2,0 ± 1,0*
Флит фосфо-сода	8,17 ± 0,41 #	3,0	2,8 ± 0,2	2,17 ± 0,41

Примечание: # – $p < 0,05$ между указанными препаратами; * – $p < 0,01$ по сравнению с другими отделами кишки

кишки по Бостонской шкале проводилась врачом-эндоскопистом и фиксировалась в протоколе исследования [6]. В среднем по анализируемым случаям балл Boston bowel preparation scale (BBPS) составил $7,1 \pm 1,8$ б., что соответствует хорошей подготовке к КС. Сравнение между группами показало более низкий балл при подготовке Дюфалаком – $6,4 \pm 1,41$ ($p < 0,05$). По отделам кишки наименьший балл BBPS оказался в левом отделе – 1,88, то есть хорошей подготовки в этом участке кишки достичь не удалось. В поперечном отделе средний балл составил 2,45, в правом отделе – 2,75, со статистической разницей по сравнению с левым отделом (Табл. 2). Лучше всего на препаратах для внутреннего применения очищался правый отдел толстой кишки, без существенной разницы между анализируемыми группами. Усиление подготовки клизмами показало некоторое увеличение балла BBPS только у детей, которые готовились Дюфалаком – $7,2 \pm 0,8$ б., против $6,4 \pm 1,41$ б. без использования клизмы. Применение клизм в других группах больных не изменяло качества очищения кишки. Подготовка кишки признана неудовлетворительной у 6 (12%) детей – 3 из них готовились Дюфалаком, 2 – Фортрансом и 1 – Флит фосфо-содой. Следует отметить, что у обоих детей, принимавших Фортранс для подготовки, доза препарата была ниже средней в группе – $3,7 \pm 0,2$, против 4,2 г/кг, у одного пациента была рвота.

Субъективная оценка пациентами процедуры подготовки по ВАШ составила, в среднем, $3,6 \pm 1,4$ б. по 10-балльной шкале, что соответствует диапозону «хорошо – удовлетворительно». Труднее всего, со статистически значимым различием, дети переносили большие объемы Дюфалака ($4,4 \pm 0,6$ балла) – диапазон «удовлетворительно – кое-как», тогда как Фортранс и Флит фосфо-сода получили хорошие оценки у больных (Фортранс – $2,8 \pm 1,3$ б.,

Флит фосфо-сода – $1,8 \pm 0,9$ б. (Табл. 3).

Таблица 3. Субъективная оценка подготовки к колоноскопии по визуально-аналоговой шкале

Препарат	Балл ВАШ
Дюфалак	4,4 ± 0,6*
Фортранс	2,8 ± 1,3
Флит фосфо-сода	2,1 ± 0,9
Все препараты	3,6 ± 1,4

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с другими препаратами

Побочные реакции в виде рвоты отмечены у 3 детей, по 1 случаю на каждый анализируемый препарат.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тактика подготовки ребенка к КС – узкая проблема в педиатрии, которая до сих пор не может считаться решенной. При наличии на фармацевтическом рынке России ряда современных лаважных препаратов перорального применения, разрешения к применению у детей они не имеют. Так, в официальных инструкциях к препаратам указывается, что Фортранс и Флит фосфо-сода противопоказаны детям до 15 лет (формулировка в инструкции Фортранса – «в связи с отсутствием клинических данных»), Эндофальк – до 18 лет.

Поэтому в большинстве лечебных учреждений дети готовятся к КС с использованием клизм. Однако, клизма – инвазивная процедура, которая имеет потенциальные риски для ребенка, связанные, преимущественно, с нарушением электролитного баланса [7]. Клизма неприятна для ребенка, эффективность и безопасность процедуры зависит от квалификации медицинского персонала, и хорошее очищение достигается, в основном, в левом отделе толстой кишки, что не позволяет осмотреть полноценно всю кишку. Кроме того, клизма имеет

ряд противопоказаний, среди которых – язвенное поражение слизистой оболочки, что делает проблематичным выполнение клизм пациентам с воспалительными заболеваниями кишки.

В практике нашего специализированного гастроэнтерологического стационара традиционная подготовка к КС показала свою недостаточную эффективность – около 30% исследований были безрезультатны из-за невозможности осмотра слизистой толстой кишки выше селезеночного изгиба. Для улучшения этой ситуации, нами были предприняты попытки использовать иные способы очищения кишки к процедуре нижней эндоскопии. Одним из таких препаратов был выбран Дюфалак (лактозула) – осмотическое слабительное, не имеющий возрастных ограничений к применению, с хорошим профилем безопасности. Основанием для применения Дюфалака явился патент сотрудников ГУ Научного Центра Здоровья Детей РАМН (г. Москва) от 2009 года, в котором предложен способ подготовки Дюфалаком – в дозах 100-200 мл в 1,5-2 литрах воды (в зависимости от возраста), в комбинации с эспумизаном [5].

В литературе имеются сведения об одобрении Food and Drug Administration (США) для детей следующих лаважных препаратов:

- Полиэтиленгликоль с электролитами – для детей старше 6 лет
- Клизма с фосфатом натрия – для детей старше 12 лет
- Цитрат магния – для детей старше 6 лет
- Сенна и топические формы бисакодила – без возрастных ограничений [3].

Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) одобрено применение макроголя для очищения кишечника у детей с 2 лет [4]. Принимая во внимание эти документы, мы сочли возможным использовать препарат полиэтиленгликоля – Фортранс в нашей клинической практике. Тем более, что иная форма того же вещества – макроголя-4000 в виде препарата Форлак разрешен в качестве слабительного для детей с 6-месячного возраста в России.

Еще один препарат для кишечного клиренса – Флит фосфо-сода (фосфат натрия) использовался нами на основании результатов клинических исследований этого препарата в педиатрии [2] и с учетом субъективных предпочтений пациентов.

Изменение режимов подготовки к процедуре КС позволило нам снизить количество неудачных КС до 12% случаев. Это соответствует общепринятым требованиям – число недостаточно подготовленных пациентов не должно превышать 15% [8]. При этом случаи плохой подготовки были в каждой из анализируемых групп детей, без существен-

ных различий между препаратами: средний балл BBSP составил $7,1 \pm 1,8$ из максимально возможных 9, что оценивается как хорошая подготовка. Несмотря на то, что во всех группах средний балл подготовки был выше желаемых 6, указывающих на хорошее очищение кишечника, все же ниже других этот показатель оказался при применении Дюфалака. Несмотря на достигнутые приемлемые результаты, мы считаем необходимым в дальнейшем корректировать дозы медикаментов и режимы очищения кишки, поскольку левый отдел кишки показал более низкий балл качества подготовки ($1,88 \pm 0,82$) в сравнении с другими отделами, особенно при использовании Дюфалака и Фортранса. Дополнительное применение клизм несколько улучшило ситуацию в группе Дюфалака и не изменило качество подготовки в группе Фортранса, вследствие чего мы считаем нецелесообразным применение клизм при выборе макроголя в качестве лаважного препарата.

Результаты субъективной оценки детьми процедуры подготовки с использованием визуально-аналоговой шкалы были для нас неожиданными, поскольку, зная вкусовые качества каждого из используемых препаратов, мы ожидали более высокой оценки сладкого Дюфалака. Однако, именно этот препарат дети оценили как самый трудный в подготовке, и существенно лучше больные перенесли Фортранс и Флит фосфо-сода. Объясняя такую оценку, дети указывали на приторный вкус лактулозы, который чаще вызывал тошноту, а также на метеоризм, который не всегда купировал включенный в схему подготовки симетикон. Органолептические свойства Фортранса и Флит фосфо-сода в меньшей степени вызывали нарекания у детей. Основываясь на рекомендациях ESPGHAN / NASPGHAN, мы считаем обоснованным применять в качестве жидкости осветленные соки и другие светлые подслащенные напитки для улучшения комплаенса пациентов при подготовке к КС [2].

В целом, результаты проведенного анализа позволяют сделать заключение о более высокой эффективности и лучшей переносимости препаратов Фортранс и Флит фосфо-сода у детей. Однако, с учетом сведений о безопасности указанных препаратов, целесообразность применения Флит фосфо-сода у детей нам представляется недостаточно обоснованной, поскольку в документе от 1.08.2014 г. FDA предупреждает, что оральные формы фосфата натрия могут вызвать острую фосфат-нефропатию и не должны использоваться у детей 5 лет и младше [9]. Тогда как высокий уровень безопасности препарата макроголя (Фортранс) делают его, по нашему мнению, препаратом выбора в подготовке к колоноскопии у детей [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, качественная подготовка к колоноскопии достигнута у 88% пациентов специализированного стационара, средний балл подготовки по Бостонской шкале составил $7,1 \pm 1,8$ б., с преимуществом при использовании препаратов Фортранс и Флит фосфо-сода. Субъективная оценка подготовки пациентами была существенно хуже при использовании Дюфалака, побочные реакции отмечены у 6% детей, независимо от способа подготовки. С учетом сведений об эффективности и безопасности, макроголь (Фортранс) является оптимальным выбором в подготовке детей к колоноскопическому исследованию. Проведенный анализ подтверждает необходимость принятия организационных решений по дальнейшему изучению эффективности и безопасности, режимов использования анализируемых препаратов с целью официального разрешения их к применению в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долецкий С.Я., Стрекаловский В.П., Климанская Е.В. и соавт. Эндоскопия органов пищеварительного тракта у детей. М.: Медицина. – 1984. – 280 с.
2. Pall H. et al. Bowel Preparation for Pediatric Colonoscopy: Report of the NASPGHAN Endoscopy and Procedures Committee JPGN. – 2014. – 59. – p. 409-416.
3. Hunter A., Mamula P. Bowel preparation for pediatric colonoscopy procedures. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – Sep;51 (3):254-61. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181eb6a1c.
4. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment of the paediatric needs gastro-enterology, London. – October 2007. – Doc. Ref. EMEA/527934/2007. – 8 P.
5. Патент ГУ НИЦЗД РАМН № 2358740 «Способ подготовки к колоноскопическому исследованию детей разных возрастных групп», Щербakov П.Л., Лохматов М.М., Шавров А.А., Харитонов А.Ю., Овечкина А.А., Иванов В.Е., 20.06.2009 г.
6. Lai E.J., Calderwood A.H., Doros G. et al. The Boston bowel preparation scale: A valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. Gastrointest. Endosc. – 2009; 69 (3 Pt 2): 620-625.
7. Mendoza J., Legido J., Rubio S. et al. Systematic review: the adverse effects of sodium phosphate enema. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – July, 2007. – vol. 26. – Issue 1. – p. 9-20.
8. Sawhney M.S. Bowel Preparation for Colonoscopy: Assessing and Improving Quality. Gastroenterology Endoscopy news. – March, 2015. – vol.: 66:3.
9. US Food and Drug Administration. Oral sodium phosphate (OSP) products for bowel cleansing (marketed as Visicoland Osmo Prep, and OSP products available without a prescription). www.fda.gov/cder/drug/infopage/OSP_solution/default.htm.
10. Cohen L.B., Tennyson C. Bowel Preparation for Colonoscopy: Maximizing Efficacy, Minimizing Risk. Gastroenterology & Endoscopy News. – March, 2014. – Vol: 65:3.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА

Щукина О.Б.,¹ Собко В.Ю.,² Горбачева Д.Ш.,³
Григорян В.В.,⁴ Насыхова Ю.А.,⁵ Васильев С.В.⁴

¹ СЗГМУ им. И.И. Мечникова,

² ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации,

³ Центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, ГКБ № 31,

⁴ ПСГМУ им. акад. И.П. Павлова,

⁵ ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить предикторы потребности в хирургическом лечении болезни Крона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведены комплексное обследование и 5-летнее проспективное наблюдение 202 больных болезнью Крона. Методом логистической регрессии определялись предикторы потребности в хирургическом лечении. База данных включала 303 количественные и качественные переменные.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. Независимыми предикторами потребности в хирургическом лечении были пенетрирующая со стриктурами форма БК (B4) на момент постановки диагноза ($\beta=1,74$ критерий Вальда=2,203, ОШ=5,7, 95% ДИ=1,21-26,84), умеренное расширение (от 30 до 45 см) просвета кишки по данным МРЭ ($\beta=2,56$, критерий Вальда=3,215, ОШ=12,98, 95% ДИ=2,76-61,09), поражение толстой кишки по данным МРЭ ($\beta=3,85$, критерий Вальда=2,487, ОШ=47,15, 95% ДИ=2,26-983,68).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выявлен ряд предикторов потребности в хирургическом лечении болезни Крона. Построенная прогностическая модель позволяет идентифицировать высокий процент случаев потребности в резекции кишечника в течение года после установления диагноза и может быть полезной специалистам практического здравоохранения с целью выявления больных с прогностически неблагоприятным течением заболевания.

[Ключевые слова: болезнь Крона, прогноз, предиктор, хирургия]

PREDICTION OF THE SURGERY IN CROHN'S DISEASE

Shchukina O.,¹ Sobko V.,² Gorbacheva D.,³ Grigorian V.,⁴ Nasykhova J.,⁵ Vasiljev S.⁴

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

² «Consultative-diagnostic center with the polyclinic» of the Department of affairs management of President of Russian Federation,

³ «Centre of diagnostic and treatment IBD patient in St.-Petersburg», City clinical hospital № 31,

⁴ The First Pavlov State Medical University,

⁵ «D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology», Saint-Petersburg, Russia

OBJECTIVE. To identify the predictors of the need for surgery in Crohn's Disease (CD).

MATERIALS AND METHODS. Two hundred two patients with CD were included and prospectively followed for up to 5 years. Predictors of the need for surgery were determined by the Method of logistic regression. The database consisted of 303 qualitative and quantitative variables.

RESULTS. Independent predictors of the need for surgery were identified to be: penetrating form with the strictures, (B4) at the diagnosis ($\beta=1,74$ Wald test=2,203, OR=5,7, 95% CI=1,21-26,84), moderate dilatation (30 to 45 cm) of the intestinal lumen according to MRE ($\beta=2,56$, Wald test=3,215, OR=12,98, 95% CI=2,76-61,09), and colon involvement on MRE ($\beta=3,85$, Wald test=2,487, OR=47,15 95% CI=2,26-983,68).

CONCLUSION: Several predictors of the need for surgery in CD were identified. Predictive model allows the identification of a high percentage of cases, the need for bowel resection during the first year after diagnosis and may be useful for practical specialists to identify patients with unfavorable course of the disease.

[Key words: Crohn's disease, prognosis, predictor, surgery]

Адрес для переписки: Щукина Оксана Борисовна, СЗГМУ им И.И. Мечникова, пр. Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, 197110, тел (812) 235-10-93, e-mail: burmao@gmail.com

Болезнь Крона (БК) – многофакторное гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением желудочно-кишечного тракта [10]. Прогрессирующее течение заболевания приводит

к развитию стриктурирующих и/или пенетрирующих осложнений у каждого второго больного за десятилетний период наблюдения [29]. Важнейший параметр неблагоприятного исхода заболевания –

потребность в хирургическом лечении, с которой напрямую связаны не только прогрессирование фенотипа болезни, но и отсутствие ответа на медикаментозную терапию, а также необходимость в экстренной госпитализации, назначении более агрессивного лечения. Наиболее известными показаниями к операции являются стриктурирующие и пенетрирующие осложнения БК и / или неэффективность медикаментозного лечения [31,9,27,13]. Все более актуальной становится оценка факторов риска потенциально неблагоприятного прогноза на ранней стадии болезни, которая позволит обоснованно назначать более агрессивную терапию [23]. Существует надежда на то, что в случае верификации неблагоприятного прогноза эта терапия, назначаемая в ранние сроки, способна будет изменить естественное течение болезни, делая возможным предотвратить структурные повреждения кишечника [25,16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление предикторов прогноза потребности в хирургическом лечении болезни Крона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из регистра больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), проспективно наблюдаемых с 01.01.2008 г. в «Городском Центре диагностики и лечения ВЗК» в составе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Санкт-Петербурга, были включены 210 больных болезнью Крона (БК), из них 91 (43%) мужчина и 119 (57%) женщин. Возраст больных на момент постановки диагноза – от 12 до 86 лет (средний возраст – 36,8 лет ± 1,1 лет). Результаты обследования еще 22 больных БК использовались для апробации модели прогноза, полученной в ходе работы. Диагноз БК устанавливался на основании клинических, эндоскопических, гистологических, рентгенологических методов исследования и по операционному материалу с помощью диагностического подхода, рекомендуемого Европейским Совместным Исследованием Воспалительных Заболеваний Кишечника (ЕС-IBD) [14]. Комплексное обследование включало сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, оценку гемограммы, сывороточных биохимических показателей активности заболевания. Серологические маркеры (антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) и цитоплазматические антитела (ANCA)) определяли методикой непрямой иммунофлуоресценции (Euroimmun AG, Германия). Исследование

полиморфизма генов NOD2/CARD15 (Gly908Arg, Arg702Trp, Leu1007fsinsC), TNF α (-308G/A) проводилось методом ПЦР-ПДРФ. Праймеры, необходимые для проведения ПЦР, подбирали с использованием программы «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., США). Для анализа полиморфизма генов ATG16L1 (841*A/G) и JAK2 (1358*C/A) были использованы Taqman-пробы (Applied Biosystems). Илеоколоноскопия с подсчетом Простого Эндоскопического Индекса Тяжести Болезни Крона SES-CD [8] и множественной биопсией, с забором не менее двух биоптатов в терминальном отделе и в каждом сегменте толстой кишки [32], была проведена у 162 (77%) больных. Магнитно-резонансная энтерография (МРЭ) на магнитно-резонансном томографе с мощностью магнитного поля 1.5Т, с оценкой каждого сегмента тонкой и толстой кишки и подсчетом Магнитно-Резонансного Индекса Активности MaRIA [21] была проведена у 44 (21%) больных. В соответствии с Монреальской классификацией БК [28], все пациенты были распределены по фенотипу заболевания в зависимости от локализации (L1 – подвздошная, L2 – толстая кишка; L3 – подвздошно-толстокишечная, L4 – поражение верхнего отдела ЖКТ) и формы болезни (B1 – воспалительная, B2 – стриктурирующая, B3 – пенетрирующая, p – перианальная БК). Проспективное наблюдение проведено у 202 больных. Наряду с ретроспективным анализом амбулаторных карт и историй болезни 8 пациентов, период наблюдения составил, в среднем, 54,2 мес. (от 9 до 576 мес.) и позволил установить факторы прогноза потребности в хирургическом лечении, которое рассматривалось в качестве основного неблагоприятного исхода заболевания и конечной точки исследования. Проводился анализ потребности в оперативных вмешательствах на момент постановки диагноза, в течение последующего года проспективного наблюдения (краткосрочный прогноз) и за весь 5-летний период наблюдения (долгосрочный прогноз).

Для выявления предикторов потребности в хирургическом лечении БК была создана база данных, включавшая 303 количественных и качественных переменных: пол, возраст больного на момент постановки диагноза, анамнестические данные, статус курения, фенотипические характеристики заболевания, клинические симптомы в анамнезе и на момент постановки диагноза, характер дебюта заболевания, показатели гемограммы, биохимические сывороточные показатели, наличие антител (ASCA, ANCA), полиморфизмы генов NOD2/CARD15, TNF- α ATG16L1, JAK2, балльная оценка простого эндоскопического индекса тяжести БК (SES-CD) и МРЭ индекса активности (MaRIA),

Таблица 1. Предикторы потребности в хирургическом лечении

Переменная	Коэффициент регрессии (β) \pm SD	Статистика критерия Вальда χ^2	p	Отношение шансов (ОШ), (95% ДИ)
Возраст при диагнозе (абс.)	-0,023 \pm 0,001	-2,32	0,020	0,98 (0,96-0,99)
Аппендэктомия в анамнезе	1,0 \pm 0,5	2,10	0,035	2,75 (1,09-7,34)
Терминальный илеит (L1)	0,7 \pm 0,31	2,55	0,011	2,20 (1,20-4,00)
Верхний отдел ЖКТ (L4)	1,48 \pm 0,42	3,55	0,001	4,38 (1,67-6,75)
Толстая кишка (L2)	-0,98 \pm 0,35	-2,75	0,006	0,38 (0,18-0,74)
Стриктурирующая форма	0,83 \pm 0,34	2,42	0,015	2,28 (1,17-4,50)
Пенетрирующая форма	2,35 \pm 0,78	2,99	0,003	10,43 (2,70-68,68)
Пенетрирующая + стриктурирующая форма*	1,95 \pm 0,49	3,98	0,001	7,01 (2,84-20,15)
Эпизоды кишечной колики в анамнезе	1,67 \pm 0,83	2,01	0,044	5,30 (1,19-36,82)
Фульминантное начало	1,20 \pm 0,35	3,39	0,001	3,32 (1,67-6,75)
Боли	0,87 \pm 0,36	2,45	0,014	2,40 (1,22-4,97)
Рвота	1,60 \pm 0,55	2,93	0,003	4,96 (1,79-16,02)
Диарея	-0,89 \pm 0,38	-2,35	0,019	0,41 (0,19-0,84)
Гемоглобин, г/л	-0,02 \pm 0,01	-2,48	0,013	0,98 (0,96-0,99)
Альбумин, г/л	-0,09 \pm 0,05	-1,66	0,098	0,91 (0,81-1,01)
Тромбоциты, абс. ($\times 10^9$ /л)	0,002 \pm 0,001	2,16	0,031	1,002 (1,000-1,004)
СОЭ, мм/ч	0,03 \pm 0,01	2,69	0,007	1,03 (1,01-1,05)
Leu1007fsinsC	2,08 \pm 0,82	2,52	0,011	8,00 (1,85-55,50)
ASCAIgA	1,51 \pm 0,52	2,89	0,004	4,52 (1,66-12,97)

* – независимый предиктор

наличие или отсутствие ответа на базисную терапию, необходимость в экстренной госпитализации и оформлении инвалидности. Полученные переменные соотносились с конечной точкой. Потребность в хирургическом лечении определялась как эпизод повышения активности заболевания с необходимостью хирургического вмешательства, с изменением или без коррекции медикаментозной терапии. Оперативное лечение, показания и тип операции были датированы в течение наблюдения временным масштабом. Для сравнения выделялись две подгруппы больных БК: подвергавшиеся оперативному лечению и без хирургического вмешательства.

Для анализа МРЭ-признаков была составлена отдельная база из 134 пациентов, включающая 193 количественных и качественных переменных плюс все статистически значимые предикторы, полученные из основной базы. Конечной точкой для определения МРЭ-признаков, являвшихся предикторами риска потребности в хирургическом лечении, была потребность в БК-связанной резекции кишечника в ходе 1-летнего наблюдения, исключая операцию на момент установления диагноза (в течение 1 месяца после МРЭ). При этом специфические признаки МРЭ были соотнесены с конечной точкой.

При статистическом анализе использовалась свободная программная среда вычислений с откры-

тым исходным кодом «R». Для изучения независимости численных и категориальных переменных с несколькими уровнями применялся дисперсионный анализ (ANOVA), для изучения независимости численных и дихотомических переменных – t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни, для изучения независимости категориальных переменных и дихотомических переменных проводилось построение таблиц сопряженности с подсчетом статистики Пирсона χ^2 . Для расчёта корреляций (проверки выявленных предикторов на коллинеарность и взаимодействие) применялись коэффициент ассоциации (r_a) для таблиц 2 на 2 и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) для численных переменных. Вероятность хирургического вмешательства оценивалась при помощи регрессионного анализа методом логистической регрессии. Для анализа потребности в операциях также применялся анализ выживаемости с построением кривых Каплана-Мейера. Относительный вклад отдельных предикторов выражался величиной статистики Вальда χ^2 и стандартизованного коэффициента регрессии β (и его стандартного отклонения, SD). Для выявленных предикторов рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Отбор предикторов для включения в модель выполнялся с пошаговым включением предикторов и отбором по информационному критерию Акаике. Оперативная харак-

Таблица 2. МРЭ-признаки – предикторы потребности в хирургической резекции

МРЭ-признак	Коэффициент детерминации, $\beta \pm SD$	Статистика χ^2	p	Отношение шансов (95% ДИ)
Расширение просвета кишки*	2,47±0,72	3,43	<0,001	12,78 (3,11-52,5)
Склеротические изменения брыжейки	2,42±0,83	2,92	<0,01	8,00 (1,94-32,98)
Инфильтрация паракишечной клетчатки	3,09±1,09	2,85	<0,01	15,84 (3,16-79,27)
Локальное усиление кровотока в дистальных сосудах брыжейки	2,42±1,07	2,27	<0,05	11,29 (1,39-91,85)
Стриктуры	1,60±0,72	2,24	<0,05	5,08 (1,25-20,72)
Свищи	2,62±0,73	3,59	<0,001	14,5 (3,47-60,7)
Абсцессы в илеоцекальной области	2,46±0,71	3,49	<0,001	11,78 (2,96-46,94)
Поражение толстой кишки*	2,70±1,16	2,33	<0,05	14,88 (2,00-30,33)

* – независимые предикторы

теристика модели прогноза оценивалась методом латинского квадрата. Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с помощью величины отклонения (deviance).

РЕЗУЛЬТАТЫ

За весь 5-летний период наблюдения было прооперировано 77 (37%) больных, из них 23 (11%) повторно. 19 больных перенесли две операции, 4 – три операции. Частота резекций составила 50/77 (65%), в том числе, 5 повторных. Среди изучаемых переменных были определены предикторы потребности в хирургическом лечении больных БК (Табл. 1).

При установлении диагноза в группе оперированных больных достоверно чаще встречалась локализация БК в терминальном отделе подвздошной кишки и поражение верхнего отдела, тогда как колит Крона (L2) достоверно чаще встречался в группе не оперированных. Интересно, что особенность локализации поражения в зависимости от потребности в хирургическом лечении сохранялись на этапе завершения наблюдения (Рис. 1). Наличие осложненной формы БК (B2, B3 или B4)

было связано с потребностью в хирургическом лечении в ходе последующего наблюдения (Рис. 2). Показатели лабораторных исследований при постановке диагноза проанализированы у 155 больных, выявлены достоверные различия между исследуемыми группами (Табл. 1). Изучение IgG/IgA-антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) и антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) проведено у 79 больных. Частота выявления антител IgG-ASCA и ANCA была сходна в исследуемых группах и составляла 23-38%. В группе оперированных больных наблюдалась достоверно более высокая частота выявления IgA-антител ASCA (Табл. 1). Генетические исследования проводились у 91 больного. Мутантный аллель полиморфизма Leu1007sins C гена NOD2/CARD15 в группе оперированных встречался достоверно чаще, чем у не оперированных больных (p=0,010; OR=1,7-42,7).

МРЭ-признаком, достоверно чаще наблюдавшемся у пациентов с потребностью в хирургическом лечении на момент постановки диагноза, было расширение просвета подвздошной кишки (chi-square p-value = 0,004). При этом индекс активности болезни Крона, по данным МРЭ (MaRIA), у оперированных больных был ниже, чем в группе не опе-

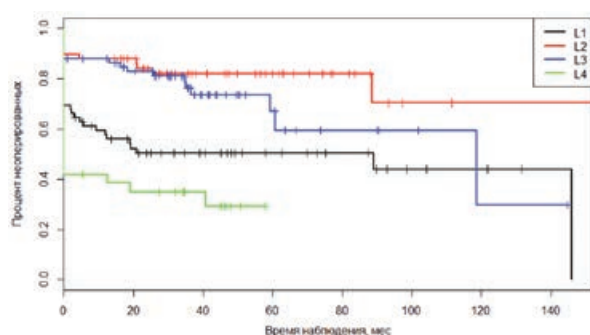


Рисунок 1. Больные, избежавшие операций, в зависимости от локализации БК (кривые выживаемости Каплана-Майера)

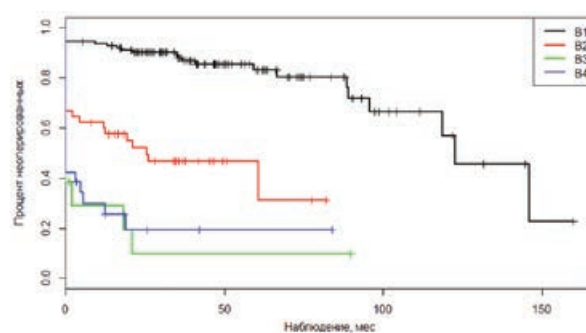


Рисунок 2. Больные, избежавшие операций, в зависимости от формы БК (кривые выживаемости Каплана-Майера)

рированных (88,92 и 99,89, соответственно, t -test p -value = 0,049). В ходе регрессионного анализа были выявлены МРЭ-признаки – предикторы потребности в хирургической резекции в ходе однолетнего наблюдения после установления диагноза (Табл. 2). Проводился проспективный анализ лечения 202 больных БК. Пациентам, которые в последующем подвергались оперативному лечению, при установлении диагноза реже назначались тиюпурины, чем не оперированным больным ($p=0,0196$; OR=0,218-0,885). У оперированных больных была достоверно выше 5-летняя кумулятивная вероятность потребности в экстренной госпитализации, чем у не оперированных ($p=0,0022$; OR=1,502-7,620). Потребность в назначении анти-ФНО препаратов в группе оперированных больных была достоверно выше, чем в группе не оперированных ($p=0,0038$; OR =1,397-6,543). Анти-ФНО препарат был назначен каждому пятому после операции и каждому десятому в группе не оперированных пациентов ($p=0,0259$; OR=1,094-5,356). Оформление инвалидности требовалось также чаще в группе оперированных больных ($p=0,0087$; OR=0,26-0,83).

Для построения модели множественной логистической регрессии, вначале проводился однофакторный регрессионный анализ, и отбирались все статистически значимые предикторы. После этого проводилась проверка предикторных переменных на коллинеарность и взаимодействие, и определены независимые предикторы краткосрочной потребности в хирургическом лечении. Была проведена пошаговая множественная логистическая регрессия с добавлением переменных и подсчетом AIC (пошагово: 63,8, 62, 59, дальнейшего уменьшения не наблюдалось), и выбрана наилучшая модель. Статистические характеристики после исключения независимых параметров: пенетрирующая со стриктурами форма БК (В4) на момент диагноза ($\beta=1,74$, критерий Вальда=2,203, ОШ=5,7, 95% ДИ=1,21-26,84), умеренное расширение (от 30 до 45 см) просвета кишки по данным МРЭ ($\beta=2,56$, критерий Вальда=3,215, ОШ=12,98, 95% ДИ=2,76-61,09), поражение толстой кишки по данным МРЭ ($\beta=3,85$, критерий Вальда=2,487, ОШ=47,15, 95% ДИ=2,26-983,68). На основании полученных данных создана прогностическая модель, которая позволяет идентифицировать высокий процент случаев потребности в хирургическом лечении болезни Крона (резекции) в течение года после установления диагноза. При значении $y > 0,5$ прогнозируется потребность в операции.

$$y = 1 / 1 + e^{-3,85+2,56*A+3,85*B+1,74*C}$$

где А – расширение просвета кишки (от 30 до 45 см) по данным МРЭ (0 – нет, 1 – есть); В – поражение толстой кишки по данным МРЭ (0 – нет, 1 – есть); С –

форма В4 болезни Крона при постановке диагноза (0 – нет, 1 – есть).

Для модели было рассчитано отношения подобий LRD=-25,58 ($p < 0,001$), что говорит о статистической значимости переменных. В качестве критерия согласия было использовано отклонение (deviance) модели, составившее 90,9 при $df=129$ ($p > 0,05$).

В группе исследования исходно были получены следующие операционные характеристики созданной модели: чувствительность – 60%, специфичность – 92%, прогностическая точность – 89%. Для оценки качества построенной модели дополнительно использовался ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой (area under ROC curve, AUC) составила 0,84. Модель апробирована на 22 больных БК, не входивших в группу исследования. Результаты совпали с предсказанными в 17 (77%) случаях. AUC в контрольной группе составила 0,84.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Крона – заболевание, завораживающее своей многоликостью и непредсказуемостью. Верификация тяжелого, прогрессирующего (осложненного, инвалидизирующего) течения БК основывается на особенностях развития болезни в рамках определенного временного периода. Многие авторы указывают на существующее «перекрытие» между стриктурирующей и пенетрирующей формами заболевания, так как внутренние свищи могут осложнять давнишнюю стриктуру кишечника, а у многих больных в ходе операции по поводу кишечной непроходимости обнаруживаются воспалительные инфильтраты и межкишечные свищи [26,17]. В этом случае пенетрирующая форма БК будет включать, в том числе, и стриктурирующее осложнение, что позволило нам выделить ее в отдельную – пенетрирующую со стриктурами (В4) форму болезни. По нашим данным, наличие этой формы заболевания при постановке диагноза имело значение для прогноза потребности в хирургическом лечении.

В ряде работ североамериканских и европейских коллег поражение тонкой кишки являлось фактором риска потребности в хирургическом лечении [5,24], тогда как для колита Крона наблюдалась обратная зависимость [33,24]. Значение локализации БК в прогнозе обусловлено тем, что она является лучшим предиктором формы (поведения) болезни, т.е. вовлечение подвздошной и тощей кишки чаще приводит к формированию стриктурирующей, а ободочной кишки – пенетрирующей формы БК [13,15]. В нашем исследовании локализация БК в подвздошной кишке (L1) ассоциировалась

с осложненными формами БК (В2,В3,В4), тогда как колит Крона (L2) – с воспалительной формой (В1), оказывая протективный эффект относительно хирургического вмешательства.

По результатам нашего исследования прогноз хирургического исхода заболевания был связан с указанием на аппендэктомию в анамнезе и более молодым возрастом женщин с БК (Табл. 1). Курящие на момент установления диагноза пациенты чаще имели осложненные формы болезни – В2, В3 или В4, однако взаимосвязь статуса курения с потребностью в хирургическом лечении установлена не была.

Особенности клинической картины заболевания в обеих группах больных соотносились с локализацией и формой БК, что было продемонстрировано нами ранее [1]. Прогностическая роль серологических маркеров была показана в целом ряде исследований [4,20,6], в которых позитивность по anti-ASCA ассоциировалась с потребностью в хирургическом лечении БК. В нашем исследовании ASCA IgA-позитивные больные БК имели худший прогноз по хирургическому исходу, чем ASCAIgA-негативные (Табл. 1).

Идея идентификации генетических вариантов, которые могли бы предсказать прогноз БК, продолжает быть очень привлекательной, т. к. вариабельность генов с течением времени не меняется. Однако лишь очень немногие варианты были статистически значимо связаны с исходом болезни и ее прогнозом [3,7]. По нашим данным, гомозиготность по мутантному аллелю полиморфизма Leu1007fsinsC гена NOD2/CARD15 являлась предиктором хирургического исхода (Табл. 1). При этом высокая частота встречаемости гетерозигот по данному полиморфизму в группе не оперированных пациентов демонстрировала, в целом, ассоциацию этого полиморфизма с БК, тогда как в группе не оперированных больных гомозиготы по нормальному аллелю полиморфизма Leu1007fsinsC встречались в подавляющем большинстве случаев (80,7%), выполняя протективную функцию в отношении риска операции.

Относительно новым и перспективным методом визуализации является МР-энтерография – исследование, которое успешно используется для диагностики БК и ее осложнений, а также оценки протяженности, тяжести и активности заболевания [19,22,18,2]. Мало работ, посвященных прогнозированию исходов БК с использованием МРЭ-признаков при постановке диагноза. Наличие сужения просвета кишечника и престенотической его дилатации, по данным МРЭ, было связано с меньшей частотой ответа на медикаментозную терапию и большей потребностью в хирургическом лечении

[12]. В нашем исследовании индекс активности болезни Крона на момент постановки диагноза, по данным МРЭ (MaRIA), у пациентов с потребностью в хирургическом лечении был достоверно ниже. Вероятно, это связано с тем, что при расчете индекса, наличие или отсутствие таких параметров, как относительное контрастное усиление сигнала от слизистой, отек и изъязвление, с высокой точностью характеризует состояние слизистой оболочки кишечника и лишь один параметр индекса – толщина стенки кишечника – косвенно свидетельствует о тяжести трансмурального поражения [30]. Следующие МРЭ-признаки при установлении диагноза были связаны с риском потребности в хирургической резекции в течение года: расширение просвета кишки, так называемая, проксимальная дилатация, свидетельствующая о функциональной обструкции. Кроме того, склеротические изменения брыжейки, инфильтрация паракишечной клетчатки и локальное усиление кровотока в дистальных сосудах брыжейки – «симптом гребенки», которые, прежде всего, свидетельствуют об экстрамуральном характере повреждения. Таким образом, наличие активного экстрамурального воспаления указывает на более агрессивное течение заболевания. Наличие МРЭ-признаков поражения толстой кишки при диагнозе увеличивало риск потребности в хирургическом лечении в ходе последующего наблюдения, т. к. было связано с осложненной (В3 или В4) формой БК.

Было показано, что раннее лечение иммуносупрессорами и биологическими препаратами предполагает возможность изменить, по крайней мере, в краткосрочной перспективе, течение болезни – снижение частоты госпитализаций и необходимости хирургического вмешательства [11]. В нашем исследовании назначение при установлении диагноза тиопуринов также ассоциировалось с отсутствием потребности в операции. В свою очередь, более частое назначение анти-ФНО препаратов в группе больных, уже перенесших хирургическое лечение, объясняется смещением показаний для назначения препарата в сторону терапии «отчаяния», нежели более адекватного своевременно-го лечения заболевания, с целью предупреждения развития осложнений. Результаты нашей работы продемонстрировали связь риска хирургического лечения с потребностью в экстренной госпитализации и необходимостью оформления инвалидности. Тем более важным является своевременное выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, основными независимыми предикторами потребности в операции являются расширение просвета кишки на МРЭ (от 30 до 45 мм) и форма заболевания В4 на момент постановки

диагноза. При этом пациенты с наличием обоих признаков являются группой повышенного риска оперативного вмешательства. В то же время каждый из признаков сам по себе является лишь фактором риска. Наличие поражения толстой кишки, по данным МРЭ, не является отдельным фактором риска, но в комбинации с одним из других признаков переводит пациентов в группу риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы нами выявлен ряд предикторов потребности в хирургическом лечении болезни Крона. Построенная прогностическая модель может быть полезной специалистам практического здравоохранения с целью выявления больных с прогностически неблагоприятным течением заболевания для своевременной коррекции их лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шукина О.Б., Горбачева Д.Ш., Григорян В.В. и соавт. Влияние фенотипа болезни Крона и других прогностических факторов на течение заболевания. Колопроктология. – 2014. – № 3 (49). – с. 102-103.
2. Шукина О.Б., Собко В.Ю. Фекальный каль-протектин и гидро-МРТ в оценке активности болезни Крона. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2013. – т. 5, № 1. – с. 78-83.
3. Alvarez-Lobos M., Arostegui J.I., Sans M. et al. Crohn's disease patients carrying NOD2/CARD15 gene variants have an increased and early need or first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. Ann. Surg. – 2005. – Nov; 242(9):693-700.
4. Arnott I.D., Landers C.J., Nimmo E.J. et al. Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with disease severity and progression, but not NOD2/CARD15 genotype. Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Dec; 99 (12):2376-84.
5. Bernell O., Lapidus A., Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. Ann. Surg. – 2000. – Jan; 231 (1):38-45.
6. Bien A.C., Kuehmerle J.F. Fibrosis in Crohn's disease. Inflamm. Bowel Dis. – Monit. 2012. – Mar; 12 (3):102-9.
7. Cleynen I., González J.R., Figueroa C. et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBD chip European Project. Gut. – 2013. – Nov; 62 (11):1556-65.
8. Daperno M., D'Haens G., Van Assche G. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest. Endosc. – 2004. – Oct; 60 (4):505-12.
9. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. J. Crohns Colitis. – 2010. – Feb; 4:28-62.
10. Fiocchi C. Inflammatory Bowel Disease: Etiology and Pathogenesis. Gastroenterology. – 1998. – Jul; 115 (1):182-205.
11. Latella G., Papi C. Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. – 2012. – Aug; 18 (29):3790-9.
12. Lawrance I.C., Welman C.J., Shipman P. et al. Correlation of MRI-determined small bowel Crohn's disease categories with medical response and surgical pathology. World J. Gastroenterol. – 2009. – Jul; 15 (27):3367-75.
13. Lazarev M., Ullman T., Schraut W.H. et al. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: experience from a large tertiary care center. Inflamm. Bowel Dis. – 2010 May; 16 (5): 830-5.
14. Lennard-Jones J.E., Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Apr; 9 (4):353-9.
15. Louis E., Collard A., Oger A.F. et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. Gut. – 2001. – Dec; 49 (6):777-82.
16. Magro F., Rodrigues-Pinto E., Coelho R. et al. Is it Possible to Change Phenotype Progression in Crohn's Disease in the Era of Immunomodulators? Predictive Factors of Phenotype Progression. Am. J. Gastroenterol. – 2014. – Jul; 109 (7):1026-36.
17. Nielsen O.H., Rogle G., Hahnloser D. et al. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Feb; 6 (2):92-106.
18. Panes J., Bouzas R., Chaparro M. et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. Aliment Pharmacol. Ther. – 2011. – Jul; 34 (2):125-45.
19. Pola S., Santillan C., Levesque B.G. et al. An Overview of Magnetic Resonance Enterography for Crohn's Disease. Dig. Dis. Sci. – 2014. – 59:2040-49.

20. Rieder F., Lawrance I.C., Leite A. et al. Predictors of fibrostenotic Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2011. – Sep; 17 (9):2000-7.
21. Rimola J., Rodriguez S., Garcia-Bosch O. et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut.* – 2009. – Aug; 58:1113-20.
22. Rimola J., Ordas I., Rodriguez S. et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2011. – Aug; 17 (8):1759-68.
23. Sandborn W.J., Hanauer S., Van Assche G. et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis.* – 2014. – Sep; 8 (9):927-35.
24. Sands B.E., Arsenault J.E., Rosen M.J. et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Dec; 98 (12):2712-8.
25. Schreiber S., Reinisch W., Colombel J.F. et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J. Crohns Colitis.* – 2013. – Apr; 7 (3):213-21.
26. Schwartz D.A., Loftus E.V. Jr., Tremaine W.J. et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* – 2002. – Apr; 122 (4):875-80.
27. Siassi M., Weiger A., Hohenberger W. et al. Change in surgical therapy for Crohn's disease over 33 years: a prospective longitudinal study. *Int. J. Colorectal Dis.* – 2007. – Mar; 22:319-24.
28. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Sep; 19 (Suppl SA):5-36.
29. Solberg I.C., Vatn M.H., Hoie O. et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Dec; 5 (12):1430-8.
30. Steward M.J., Punwani S., Proctor I. et al. Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Sep; 81 (9):2080-8.
31. Van Assche G., Dignass A., Reinisch W. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J. Crohns Colitis.* – 2010. – Feb; 4:63-101.
32. Van Assche G., Dignass A., Panes J. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J. Crohns Colitis.* – 2010. – Feb; 4:7-27.
33. Wolters F.L., Russel M.G., Sijbrandij J. et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut.* – 2006. – Aug; 55 (8):1124-30.

СИНДРОМ МАЙЕРА-РОКИТАНСКОГО-КЮСТЕРА-ХАУЗЕРА С ДЕФЕКТОМ РЕКТОВАГИНАЛЬНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ (клиническое наблюдение)

Титов А.Ю., Мудров А.А., Полякова Н.А.,
Трубачева Ю.Л., Белов Д.М., Абрицова М.В.

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

[Ключевые слова: синдром Рокитанского-Кюстера, ректовагинальная перегородка, пороки развития]

SYNDROME MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER WITH A CONGENITAL DEFECT OF RECTOVAGINAL SEPTUM (CASE REPORT)

Titov A.Y., Mudrov A.A., Polyakova N.A., Trubacheva Y.L., Belov D.M., Abritsova M.V.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

[Key words: syndrome Rokitansky-Kuster, rectovaginal septum, malformation]

Адрес для переписки: Абрицова Марьяна Владимировна, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423, e-mail: abritsovamv@gmail.com

Синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hausner) является врожденным пороком развития женской репродуктивной системы, которая характеризуется недоразвитием системы мюллеровых (парамезонефральных) протоков [2, 11] (Рис. 1).

Этот порок развития встречается с частотой 1 случай на 4500-10000 новорожденных девочек [2, 13]. Этиология синдрома Маейра-Рокитанского-Кюстера-Хаузера (СМРКХ) до настоящего времени остается неясной [5]. По мнению большинства авторов, возникновению спорадических случаев порока способствуют несоответствующая продукция в клетках эмбриона субстанции MIS (mullerian-inhibiting substance), нарушение формирования и развития системы мюллеровых протоков под действием тератогенных факторов (гестационный диабет, химические тератогены), региональное отсутствие или дефицит развития рецепторов эстрагенов в нижних отделах мюллеровых протоков в критические периоды эмбрионального развития, дефект развития мезенхимы [1, 4, 7, 12, 14]. Кроме того, у данных больных выявляются нарушения в генах: AMH, RBX1, WNT7A и WNT9B, влияющих на развитие мюллеровых протоков и приводящих к развитию СМРКХ [8].

Главной особенностью данного порока является аплазия матки и верхней части (2/3) влагалища, при нормальном развитии яичников, наружных

половых органов и вторичных половых признаков при отсутствии хромосомных аномалий (кариотип 46,XX), что относится к изолированному типу (СМРКХ тип I). Ассоциированный тип (СМРКХ тип II) сопровождается врожденными аномалиями мочевого (20-50%) и сердечно-сосудистой (10-20%) систем, а так же нарушениями строения скелета (50-75%) [6, 10, 15].

У пациенток с аплазией влагалища и матки характерной жалобой является отсутствие менструации, и в дальнейшем – невозможность полноценной половой жизни и неспособность рождения детей естественным путем. Как правило, СМРКХ впервые выявляется при обследовании половозрелых девушек по поводу первичной аменореи и, гораздо



Рисунок 1. Развитие мюллеровых протоков в эмбриональном периоде (5-20 нед.)

реже, при начале половой жизни. Хирургическая коррекция СМРКХ заключается в формировании искусственного влагалища – кольпопоз из тазовой брюшины, тонкой или сигмовидной кишок [3,9,16,17]. Оперативное вмешательство носит паллиативный характер и направлено на адаптацию пациенток к сексуальной жизни при сохранении аменореи. Рождение детей от женщин с СМРКХ может быть достигнуто только с использованием суррогатного материнства. Хирургическим лечением СМРКХ занимаются, главным образом, гинекологи. Однако, при сочетании данного порока с патологией прямой кишки пациентки обращаются к колопроктологам. Мы представляем вашему вниманию редкое клиническое наблюдение СМРКХ с дефектом ректовагинальной перегородки. Пациентка У., 23 лет, поступила в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России в феврале 2014 г. Из анамнеза известно, что после первого полового акта пациентка стала отмечать выделение газов и кишечного содержимого через влагалище. При поступлении в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России состояние больной было удовлетворительное. При осмотре наружные половые органы сформированы правильно. При пальцевом исследовании *per vaginam* определяется передняя и боковые стенки влагалища, протяженностью до 50 мм, с переходом, непосредственно, в слизистую оболочку прямой кишки. Сразу за преддверием влагалища, вместо задней стенки, определяется обширный дефект,

который открывается в просвет прямой кишки. Ректовагинальная перегородка отсутствует. Шейка матки также отсутствует. Периаанальная область не изменена, расчесов и мацерации нет. Анус сомкнут. При пальцевом исследовании *per rectum* тонус сфинктера и волевые усилия удовлетворительные. Анальный канал короткий, до 10-15 мм. Непосредственно за анальным каналом определяется дефект передней стенки прямой кишки вместо ректовагинальной перегородки, размером 50×30 мм. В верхней трети данного дефекта, со стороны прямой кишки, определяются элементы зубчатой линии (Рис. 2).

Пациентке было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование. При ирригоскопии и проктографии на уровне верхней трети анального канала отмечается выход контрастного вещества за пределы стенки кишки через влагалище, заполняя культю влагалища размером 50×24 мм (Рис. 3), ободочная кишка сформирована правильно.

При УЗИ почек, надпочечников и мочевого пузыря патологических изменений не выявлено. При УЗИ малого таза: яичники расположены типично, размерами 34×28 мм (левый) и 29×20 мм (справа), с мелкими фолликулами. В полости малого таза справа и слева определяются два отроча рудиментарной матки, размерами 31×13×12 мм и 52×41×51 мм, соответственно, шейка отсутствует. Толщина эндометрия – 9 мм. Влагалище определяется в виде «кармана» размерами 45×23 мм,

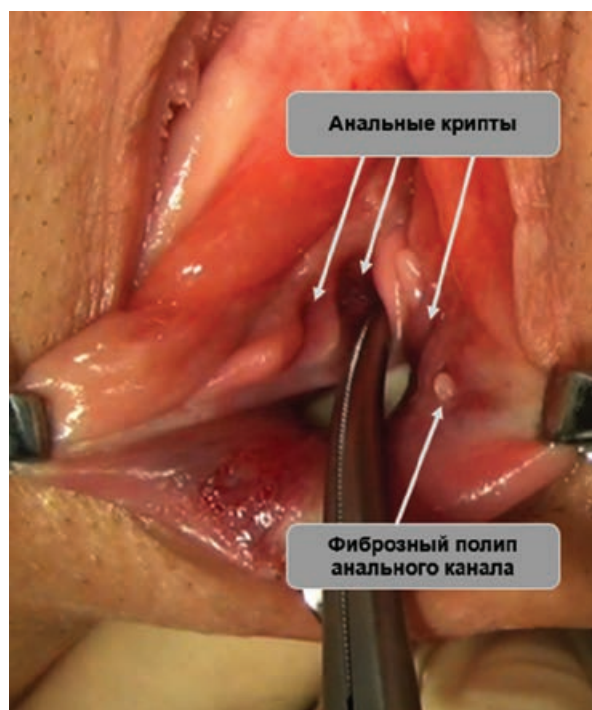
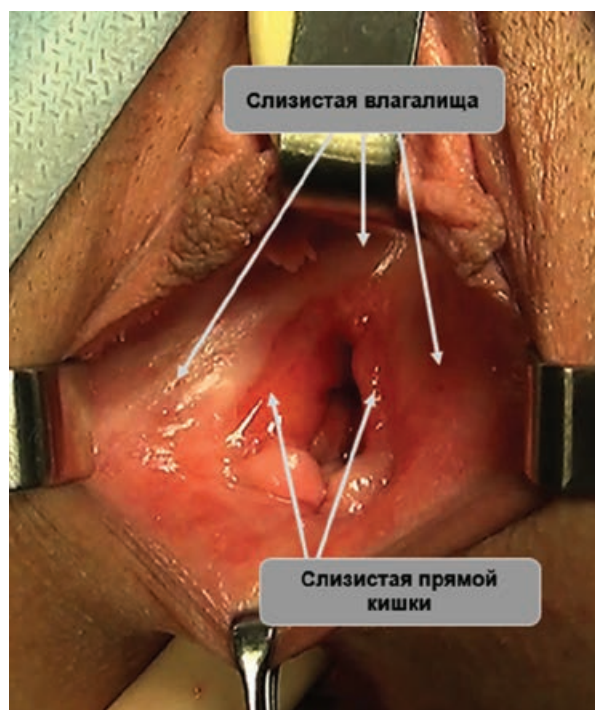


Рисунок 2. Фотография пациентки У., 23 лет

которое слепо заканчивается. Ректовагинальная перегородка не визуализируется. При профилометрии, сфинктерометрии, электромиографии выраженных нарушений функционального состояния мышц запирающего аппарата прямой кишки не выявлено. По данным МРТ органов малого таза, матка в типичном месте не определяется. У латеральных стенок таза определяются два отроча рудиментарной матки в виде мышечных валиков с полостями в центре. Правый валик размерами 28×19×19 мм с замкнутой полостью и функциональным эндометрием, толщиной до 6 мм. Левый

валик размерами 47×45×41 мм с замкнутой полостью в центре и функциональным эндометрием до 7 мм толщиной, неоднородной структуры (Рис. 4). Шейка матки не определяется. Сверху и сзади к мышечным валикам прилежат яичники. Капсула яичников четкая, ровная, строма неоднородная, с множественными фолликулами на разных стадиях развития, диаметром до 10 мм. Правый яичник размерами 43×32×27 мм. Левый – 30×19×27 мм (Рис. 5). Влагалище в верхних 2/3 не дифференцируется. В проекции нижней трети влагалища, со стороны промежности, определяется углубление до 15 мм. Передняя стенка прямой кишки в данной области неравномерно утолщена, неоднородной структуры. На высоте 20 мм от края заднего прохода определяется дефект стенки нижнеампулярного отдела прямой кишки, который сообщается с дистальным отделом влагалища (Рис. 6). Уретра хорошо дифференцируется, несколько смещена кзади. Мочевой пузырь расположен типично, слизистая не изменена.

На основании данных клинко-инструментального обследования установлен диагноз: синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера с функционирующими рудиментами матки и дефектом ректовагинальной перегородки. В марте 2014 г., в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, в качестве первого этапа лечения выполнена операция в объеме удаления маточных рудиментов с обеих сторон, сигмостомии. В апреле 2014 г., в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, в качестве второго этапа лечения выполнена операция в объеме формирования ректовагинальной перегородки с отдельным ушиванием прямой кишки и задней стенки влагалища. После гидропрепаровки стенка прямой кишки мобилизована от стенок влагалища, преддверия и свода влагалища (Рис. 7). Волокна наружного и внутреннего сфинктеров сохранены (Рис. 8). Передняя стенка прямой кишки ушита в продольном направлении отдельными узловыми швами (Рис. 9). После мобилизации восстановлена целостность задней стенки влагалища непрерывным швом. Глубина сформированного влагалища составила 50 мм (Рис. 10). Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана на 20-е сутки в удовлетворительном состоянии.

При контрольном осмотре, в сентябре 2014 г., *per vaginam* в проекции сформированной задней стенки влагалища, сразу за преддверием, в области послеоперационного рубца, определяется воронкообразное втяжение до 2 мм в диаметре. При пальцевом исследовании *per rectum* в проекции 12 часов по условному циферблату, сразу за аналь-



Рисунок 3. Проктограмма пациентки У., 23 лет



Рисунок 4. МРТ органов малого таза. Аксиальная проекция на уровне мышечных валиков



Рисунок 5. МРТ органов малого таза. Аксиальная проекция на уровне яичников

ным каналом, определяется внутреннее свищевое отверстие до 2 мм в диаметре, которое сообщается с преддверием влагаллица через вышеописанное воронкообразное втяжение. На основании данных клинического осмотра установлен диагноз: рецидив ректovesтибулярного свища, который был подтвержден инструментальными методами обследования (проктография, УЗИ ректальным/вагинальным датчиками). В сентябре 2014 г., в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, пациентке выполнена операция в объеме иссечения свища с раздельным ушиванием дефектов прямой кишки и влагаллица. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана на 15-е сутки в удовлетворительном состоянии. В июне 2015 г. проведено контрольное клинкоинструментальное обследование. При пальцевом исследовании *per vaginam*, по сформированной задней стенке влагаллица определяется послеоперационный рубец протяженностью до 50 мм, без признаков воспаления. Периаанальная область не изменена, расчесов и мацерации нет. Анус сомкнут. Рефлекс с периаанальной кожи сохранен. При пальцевом исследовании *per rectum* тонус сфинктера и волевые усилия удовлетворительные. По сформированной передней стенке прямой кишки, сразу за анальным каналом, определяется послеоперационный рубец линейной формы, протяженностью до 60 мм. При прокто/вагинографии – прямая кишка с сохраненной ампулярностью. Стенки кишки ровные, ее просвет – равномерный. В процессе исследования выхода контрастного вещества за пределы кишечной стенки не отмечено. Определяется удовлетворительное анальноедержание. Протяженность влагаллица – 50 мм. При профилометрии показатели среднего давления в анальном канале в пределах физиологических норм. 9 июня 2015 г. пациентке выполне-

периационный рубец протяженностью до 50 мм, без признаков воспаления. Периаанальная область не изменена, расчесов и мацерации нет. Анус сомкнут. Рефлекс с периаанальной кожи сохранен. При пальцевом исследовании *per rectum* тонус сфинктера и волевые усилия удовлетворительные. По сформированной передней стенке прямой кишки, сразу за анальным каналом, определяется послеоперационный рубец линейной формы, протяженностью до 60 мм. При прокто/вагинографии – прямая кишка с сохраненной ампулярностью. Стенки кишки ровные, ее просвет – равномерный. В процессе исследования выхода контрастного вещества за пределы кишечной стенки не отмечено. Определяется удовлетворительное анальноедержание. Протяженность влагаллица – 50 мм. При профилометрии показатели среднего давления в анальном канале в пределах физиологических норм. 9 июня 2015 г. пациентке выполне-

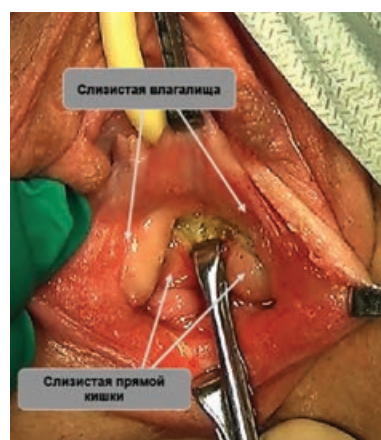


Рисунок 6. МРТ органов малого таза. Сагиттальная проекция на уровне прямой кишки

Рисунок 7. Интраоперационная фотография. Разделение стенок прямой кишки и влагаллица

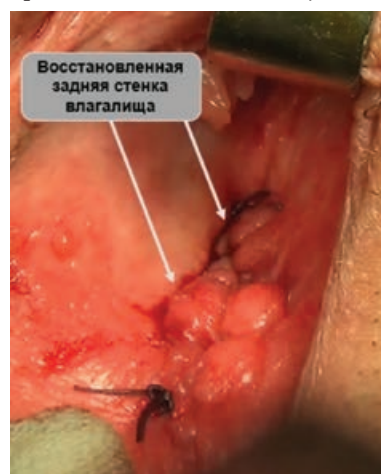
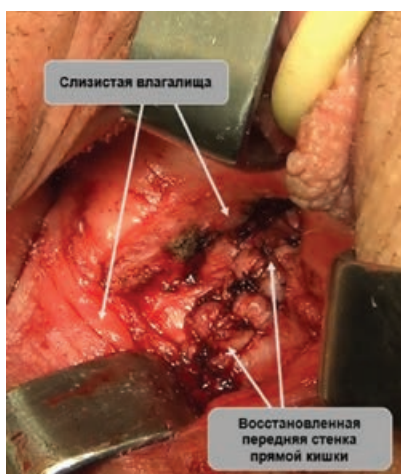


Рисунок 8. Интраоперационная фотография. Мобилизация мышцы промежности и иссечение элементов зубчатой линии

Рисунок 9. Интраоперационная фотография. Формирование передней стенки прямой кишки

Рисунок 10. Интраоперационная фотография. Формирование задней стенки влагаллица

на реконструктивно-восстановительная операция в объеме внутрибрюшного закрытия сигмостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай синдрома Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера с формированием ректовагинального свища, ликвидировать который удалось в процессе многоэтапного хирургического лечения с пластикой ректовагинальной перегородки искусственного влагалища.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Боровая Т.Г., Макиян З.Н. и соавт. Результаты микроскопического и иммуногистохимического исследования маточных рудиментов у пациенток с аплазией матки и влагалища (синдром Рокитанского-Кюстера-Майера). Проблемы репродукции. – 2007. – № 6. – с. 71-77 с.
2. Griffin J.E., Edwards C., Madden J.D. et al. Congenital absence of the vagina. The Mayer-Kuster-Hauser syndrome. *Annals of Internal Medicine.* – 1976; 85: 224-236.
3. Goldwyn R.M. History of attempts to form a vagina. *Plast. Reconstr. Surg.* – 1977; 59: 319-329.
4. Hall P.A., Levison D.A., Woods A.L. et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence expression in some neoplasms. *J. Pathol.* – 1990; 162: 285-294.
5. Kobayashi A., Behringer R.R. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nature reviews Genetics.* – 2003; 4 (12): 969-980.
6. Kords H. Rokitansky-Kuster-syndrom (vaginalaplasie, rudimentarer uterus) kombiniert mit Nierenaplasie, Phokomelie und multiplen Skelettfehlbildungen in Sinne eines Klippel-Feilsyndroms. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 1976; 36: 672-677.
7. Leithner K., Naderer A., Hartung D. et al. Sexual and functioning in women with MRKHS after neovaginoplasty according to Wharton-Sheares-George: a case control study. *PLoS ONE.* – 2015; 10 (4): e0124604.
8. Ma W., Li Y., Wang M. et al. Associations of Polymorphisms in WNT9B and PBX1 with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome in Chinese Han. *PLoS ONE.* – 2015; 10 (6): e0130202.
9. McQuillan S.K., Grover S.R. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review. *Int. Urogynecol. J.* – 2014; 25: 299-311.
10. Muechler E.K. Mullerian duct agenesis associated with renal and skeletal abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1975; 121: 567-568.
11. Reindollar R.H., Rogers B.J., McDonough P.G. Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1981; 140: 371-380.
12. Sadler T.W. *Langman's medical embryology.* Williams & Wilkins USA. 2000.
13. Sorensen K. Estimated prevalence of mullerian anomalies. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* – 1988; 67: 441-445.
14. Spencer T.E., Hayashi K., Hu J. et al. Comparative developmental biology of the mammalian uterus. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2005; 68: 8-122.
15. Turunen A., Unnerus C.E. Spinal changes in patients with congenital aplasia of the vagina. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1967; 46: 99-106.
16. Wharton L.P. A simple method of constructing a vagina. *Ann. Surg.* – 1938; 107: 842-854.
17. Williams E.A. Congenital absence of the vagina. A simple operation for its relief. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* – 1964; 71: 511-512.

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА (обзор литературы)

Алексеев М.В.,¹ Шелыгин Ю.А.,^{1,2} Рыбаков Е.Г.¹

¹ ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,

² ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, г. Москва
(директор – д.м.н., профессор Ю.А. Шелыгин)

[Ключевые слова: низкая передняя резекция прямой кишки, несостоятельность анастомоза]

METHODS OF ANASTOMOTIC LEAKAGE PREVENTION. A SYSTEMATIC REVIEW

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

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

[Key words: low anterior resection, anastomotic leakage]

*Адрес для переписки: Алексеев М.В., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423, тел.: 8-499-199-04-09, e-mail: info@gnck.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Несостоятельность кишечного анастомоза одно из грозных осложнений в колоректальной хирургии. При выполнении низких передних резекций частота данного вида осложнения составляет от 2 до 28% [22,24]. Несостоятельность анастомоза является пусковым механизмом возникновения различного спектра осложнений: от гипертермии при субклиническом течении до развития перитонита. Лечебные мероприятия, необходимые при возникновении несостоятельности анастомоза, зависят от степени выраженности возникших осложнений: от местной противоспалительной терапии до выполнения повторного оперативного вмешательства, формирования стомы, которая часто носит постоянный, а не временный характер. В настоящее время стандартом в колоректальной хирургии является формирование превентивной стомы после выполнения низкой передней резекции прямой кишки. Известно, что превентивная стома не предотвращает развитие несостоятельности (частота возникновения несостоятельности анастомоза варьирует от 4,9 до 10,3% при формировании превентивной стомы и достигает 16-28% без нее [2,12,16,28,33]), но снижает ее частоту и выраженность проявления осложнений, к которым она приводит, а также снижает частоту необходимости повторного оперативного вме-

шательства (8,6% против 25,4%, соответственно [11,20,21]).

Несмотря на необходимость формирования стомы с целью предотвращения хирургических осложнений, это не самое простое решение для пациента. С одной стороны наличие стомы создает дискомфорт, социально изолирует пациента, а возникновение парастомальных осложнений (дерматит, стеноз, ретракция, грыжа и т. д.) усугубляет ситуацию, требуя длительной реабилитации в условиях специализированного кабинета стоматерапии, иногда и повторной госпитализации пациента. С другой стороны необходимость проведения восстановительной операции по ликвидации превентивной стомы также в свою очередь несет риски и осложнения: нарушение кишечной проходимости (до 15%), нагноение послеоперационной раны (до 18,3%), несостоятельность сформированного кишечного анастомоза (до 8%), возникновение кишечных свищей (до 7%) и, наконец, формирование послеоперационной грыжи (до 12%) [17]. Не стоит забывать о возможности прогрессирования основного заболевания в короткие сроки после операции, когда после проведения адъювантной химиотерапии выявляются отдаленные метастазы, что требует продолжения лечения, откладывая проведение восстановительной операции на долгий срок. Суммируя вышеизложенное, сформированная временная превентивная стома в 19%

случаев становится постоянной [7,17]. Таким образом, актуальность поиска методов профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, исключающих формирование превентивной стомы, не вызывает сомнений. В данной статье предпринята попытка систематизировать накопленный мировой опыт.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ литературы проводился при помощи поиска в базе медицинской литературы PubMed. Ключевыми словами были: low anterior resection, anastomotic leak, stoma. Было обнаружено 106 литературных источников, опубликованных с апреля 1984 по май 2015 года.

Данный систематический обзор был ограничен анализом методов профилактики несостоятельности степлерных анастомозов, формируемых после резекции прямой кишки.

После анализа литературных источников были исключены из исследования 82 статьи (схема 1). На первом этапе причинами исключения были (всего 27 работ): обзоры литературы – 10, неанглоязычная литература (в основном на китайском языке) – 7, исследования не степлерных анастомозов – 10. На втором этапе были проанализированы 79 исследований. При этом исключены из данного анализа были 56. Причинами исключения были: исследования, посвященные необходимости формирования превентивной стомы – 22, осложнениям колоректального анастомоза и их лечению – 25, выбору типа превентивной стомы или осложнениям

ям, связанным со стомой – 8, первый опыт применения метода – 1.

Таким образом, по результатам анализа литературы, было обнаружено 23 оригинальных исследования, посвященных методам профилактики несостоятельности колоректального анастомоза и отказа от формирования превентивной стомы, анализ которых и приводится в данной статье.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам поиска литературы все найденные методы профилактики можно разделить на две большие группы. Первая группа – это «условное» формирование превентивной стомы (tube ileostomy [15,30] или ghost ileostomy [6,13,23,25]). В первом случае тонкая кишка дренируется катетером через переднюю брюшную стенку для отключения пассажа кишечного содержимого по толстой кишке на 1-2 недели. Во втором случае петля тонкой кишки фиксируется к передней брюшной стенке силиконовой держалкой, которая выводится на переднюю брюшную стенку. Последняя методика не отключает пассаж кала по толстой кишке, однако, в случае возникновения несостоятельности анастомоза возможно формирование полноценной отключающей илеостомы под местной анестезией без выполнения лапаротомии. Ликвидация ghost ileostomy выполняется в ближайшем послеоперационном периоде без проведения повторного оперативного вмешательства. Вторая группа – это методы профилактики несостоятельности, применяемые в зоне анастомоза: укрепление линии анастомоза при помощи дополнительного его прошивания снаружи (antitraction sutures [10]), изнутри



Схема 1. Принципы отбора статей для данного анализа

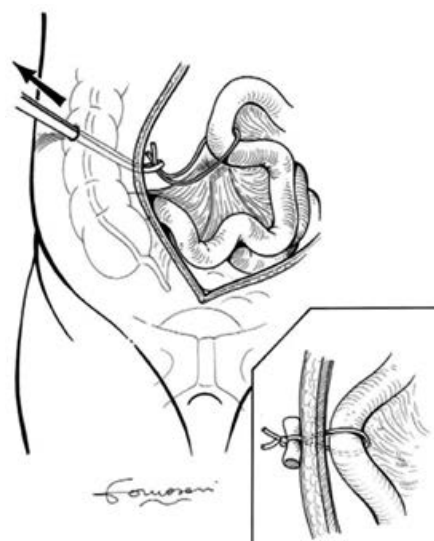


Рисунок 1. Илеостома – «призрак»

Таблица 1. Частота несостоятельности анастомоза и необходимость повторной операции по результатам анализируемых исследований

Методика	Авторы	Год	Тип исследования	Число пациентов, n	Несостоятельность анастомоза, n	Повторная операция, n
Ghost ileostomy	Miccini et al. ²³	2010	ретроспективное	36	4 (11,1%)	4
	Gulla et al. ¹³	2011	проспективное сравнительное	18	0	0
	Cerroni et al. ⁶	2011	проспективное	20	1 (5%)	1
	Mori et al. ²⁵	2013	ретроспективное	168	20 (11,9%)	18
Tube ileostomy	Rondelli et al. ³⁰	2012	ретроспективное сравнительное	75	1 (1,3%)	1
	Hua et al. ¹⁵	2014	проспективное сравнительное	149	12 (8,1%)	4
Трансанальное укрепление	Baek et al. ³	2013	проспективное сравнительно	41	3 (7,3%)	2
Antitraction suture	Gadiot et al. ¹⁰	2011	ретроспективное сравнительное	71	1 (1,4%)* P=0,025	1
Seamguard	Portillo et al. ²⁹	2010	проспективное	49	4 (8,2%)	2
	Senagore et al. ³¹	2014	проспективное рандомизированное	123	14 (11,4%)	5
Transanal tube	Cong et al. ⁸	2009	ретроспективное	53	8 (15,1)	8
	Xiao et al. ³³	2011	проспективное, рандомизированное	188	7 (3,7%)* P=0,028	2* P=0,021
	Zhao et al. ³⁶	2012	проспективное сравнительное	81	2 (2,5%)	2
	Nishigori et al. ²⁷	2014	ретроспективное сравнительное	36	1 (2,7%)* P=0,04	1
	De Luca et al. ⁹	2014	ретроспективное	325	26 (8%)	22
	Hidaka et al. ¹⁴	2015	ретроспективное сравнительное	96	4 (4,2%)* P<0,05	0* P<0,05
Transanal stent	Kim et al. ¹⁸	2015	ретроспективное сравнительное	35	1 (2,9%)	1
	Amin et al. ¹	2003	проспективное рандомизированное	41	3 (7,3%)	3
Valtrac	Bulow et al. ⁵	2006	проспективное рандомизированное	54	8 (14,8%)	8
	Ye et al. ³⁵	2008	проспективное сравнительное	44	2 (4,5%)	0
C-seal	Ye et al. ³⁴	2014	ретроспективное сравнительное	24	2 (8,3%)	0
	Kolkert et al. ¹⁹	2011	проспективное	15	0	0
	Morks et al. ²⁶	2013	проспективное	37	5 (15,1%)	1

* получена достоверная эффективность метода

(transanal reinforcement [3]), использование биологических рассасывающихся материалов (клеев) при формировании анастомоза [29,31], декомпрессии области сформированного анастомоза путем проведения трансанальной трубки проксимальнее анастомоза [8,9,14,18,27,33,36] или установления стента в анальный канал [1,5], а также «защита» анастомоза изнутри путем проведения внутрипросветных устройств выше него (C-seal [19,26], Valtrac [34,35]).

Данные о частоте несостоятельности анастомоза и необходимости выполнения повторного оперативного вмешательства по результатам анализа обеих групп исследований приведены в таблице 1.

Илеостома – «призрак»

Ghost ileostomy или илеостома – «призрак» – это методика условного формирования илеостомы без выведения ее на переднюю брюшную стенку (Рис. 1).

После формирования колоректального анастомоза под петлю подвздошной кишки в 15-20 см от баугиниевой заслонки проводится «держалка» в виде турникета из силиконовой сосудистой петли толщиной 3 мм. Далее силиконовая петля выводится на переднюю брюшную стенку через прокол в правой подвздошной области (место «условной стомы»). Петля подвздошной кишки подтягивается к брюшине, при этом не должно быть натяжения подвздошной кишки и ее перекручивания вокруг

оси. Силиконовая петля фиксируется на коже путем многократного завязывания на пластиковой палочке или отрезке дренажной трубки. В послеоперационном периоде в случае благоприятного течения и отсутствия несостоятельности колоректального анастомоза по результатам рентгенологического исследования на 8-12 день производится срезание силиконовой петли и ее удаление. В случае возникновения несостоятельности анастомоза возможно выведение превентивной илеостомы под местной анестезией без выполнения релапаротомии. В ретроспективное исследование Miccini et al. [23] включено 36 пациентов с формированием ghost ileostomy. В послеоперационном периоде несостоятельность анастомоза возникла у 4 (11,1%) пациентов, после чего была сформирована илеостома из местного доступа без применения общей анестезии и релапаротомии. Восстановительная операция по ликвидации стомы была проведена всем 4 пациентам в сроки 6-12 недель после операции. В проспективное сравнительное исследование Gulla et al. [13] было включено 45 пациентов, 27 из них сформирована превентивная стома, 18 – ghost ileostomy. При этом, несостоятельность анастомоза развилась у 2 пациентов в группе с превентивными стомами ($P>0,05$). В группе ghost ileostomy несостоятельность выявлена не была. Послеоперационное осложнение, связанное с формированием ghost ileostomy возникло у 1 пациентки с тяжелой формой сахарного диабета. Это был абсцесс подкожной клетчатки в области выведения удерживающей силиконовой петли на кожу, который возник дважды и был вылечен путем вскрытия абсцесса и проведения антибиотикотерапии. В проспективное исследование Cerroni et al. [6] было включено 20 пациентов с формированием ghost ileostomy. В данном исследовании несостоятельность анастомоза возникла у 1 (5%) пациента, которому потребовалось формирование отключающей стомы. В ретроспективном исследовании Mori et al. [25] проведен анализ лечения 168 больных с формированием ghost ileostomy. Несостоятельность анастомоза возникла у 20 (11,9%) пациентов. При этом 13 пациентам из 20 было выполнено формирование отключающей стомы под местной анестезией без релапаротомии. У 5 пациентов несостоятельность анастомоза удалось вылечить при помощи консервативных мероприятий (парентеральное питание, очистительные клизмы и антибактериальная терапия, местная противовоспалительная терапия). Еще 2 пациентам с несостоятельностью анастомоза и разлитым перитонитом потребовалась повторная операция в виде разобщения анастомоза и формировании одностольной колостомы.

Илеостома в виде катетера («трубчатая» илеостома)

Еще к одному методу «условного» формирования превентивной стомы относится чрезкожная установка катетера в тонкую кишку (tube ileostomy) для отключения пассажа кишечного содержимого по толстой кишке (Рис. 2).

Во время операции на расстоянии 30 см от илеоцекального перехода в тонкой кишке выполняется отверстие, в которое вводится катетер Фолея толщиной 18-20 Fr, баллончик раздувается 7-10 мл физиологического раствора, что не нарушает кровоснабжение тонкой кишки и при этом закрывает ее просвет с целью отключения пассажа. Отверстие в тонкой кишке ушивается кисетным швом. Далее катетер проводится чрезкожно, тонкая кишка дополнительно фиксируется к брюшине, а катетер к коже. На 8-9 сутки после операции выполняется рентгенконтрастное исследование для исключения экстрavasации в области анастомоза и баллончик опорожняется. Затем при отсутствии признаков клинической несостоятельности анастомоза в течение 5-7 дней катетер удаляется, при этом свищевое отверстие в тонкой кишке закрывается самостоятельно в течение 7 дней. При несостоятельности колоректального анастомоза и необходимости формирования превентивной стомы под местным или эпидуральным обезболиванием выполняли послойный разрез тканей передней брюшной стенки в месте выведения катетера, тонкую кишку подтягивали и формировали двустольную илеостомию. В ретроспективное сравнительное исследование Rondelli et al. [30] было включено 114 пациентов. Было сформировано 2 группы: пациенты с превентивной стомой (68 пациентов) и пациенты с tube

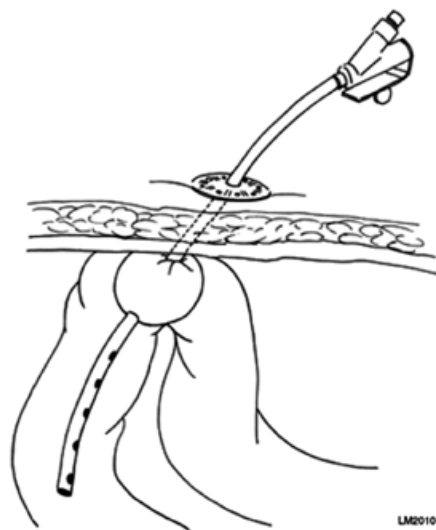


Рисунок 2. Илеостома в виде катетера

ileostomy (75 пациентов). Несостоятельность анастомоза возникла у четырех пациентов с превентивной стомой и одного с tube ileostomy ($P=0,19$), которому потребовалась повторная операция в объеме формирования «полноценной» двустольной илеостомы. При этом авторы отмечают отсутствие осложнений, связанных с формированием tube ileostomy. В проспективное сравнительное исследование Hwa et al. [15] вошли 294 пациента с формированием 2 групп, как и в предыдущем исследовании. При этом в группу с формированием tube ileostomy вошло 149 пациентов. Несостоятельность колоректального анастомоза развилась у 12 (8,1%) из 149 пациентов в группе tube ileostomy и у 12 (8,3%) из 145 пациентов в группе с превентивной стомой ($P=1,0$). Оперативное вмешательство с формированием отключающей илеостомы в группе tube ileostomy потребовалось только четырем пациентам, у остальных 8 несостоятельность имела только рентгенологические признаки без клинической манифестации и была вылечена консервативно, что требовало более длительного нахождения катетера в илеостоме.

Трансанальное укрепление

Transanal reinforcement или трансанальное укрепление применяется при «низком» расположении колоректального анастомоза в 5-7 см от края ануса (Рис. 3).

После формирования циркулярного степлерного анастомоза производится трансанальное формирование узловых швов через все слои кишечной стенки, укрепляя линию скрепочного шва на 2,4,6,8,10,12 часах по условному цифербла-

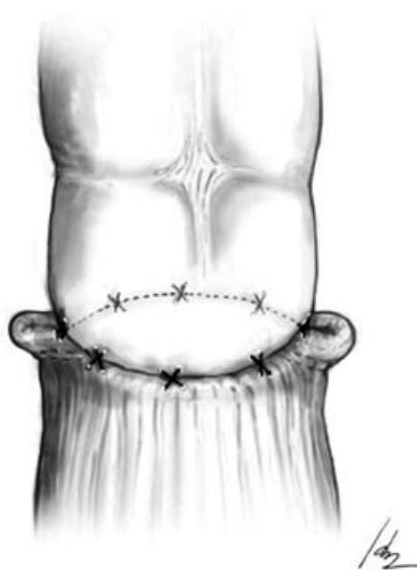


Рисунок 3. Трансанальное укрепление анастомоза

ту. Далее проводится воздушная проба на герметичность сформированного анастомоза, при положительной пробе – на негерметичную область трансанально накладываются дополнительные швы. В проспективное сравнительное исследование Baek et al. [3] было включено 110 пациентов. В группу с трансанальным укреплением анастомоза вошло 47 пациентов, превентивная стома сформирована у 6 (12,8%) больных. В группу без укрепления анастомоза вошло 63 пациента, при этом превентивная стома формировалась достоверно чаще – у 19 (30,2%) пациентов ($P=0,03$). Решение о формировании превентивной стомы принималось оперирующим хирургом интраоперационно на основании наличия у пациента предикторов и факторов риска несостоятельности анастомоза. Частота возникновения несостоятельности в группах не различалась и развилась у 3 (6,4%) и 5 (7,9%) пациентов ($P=0,76$).

«Послабляющие» швы

Antitraction suture или «послабляющие» швы – это методика укрепления колоректального анастомоза путем наложения 4 дополнительных серозномышечных швов поверх сформированного однорядного анастомоза на каждую из 4 полуокружностей кишки (Рис. 4).

Следует отметить, что методика может быть выполнена только при относительно «высоких» анастомозах, так как при «низких» не всегда удается сформировать укрепляющие швы со стороны брюшной полости. По результатам ретроспективной сравнительной работы Gadiot et al. [10] показано, что данная методика позволяет достоверно снизить частоту формирования превентивной стомы, так как в контрольной группе (без укрепления) стома сформирована у 21 пациента, а в основной (группа

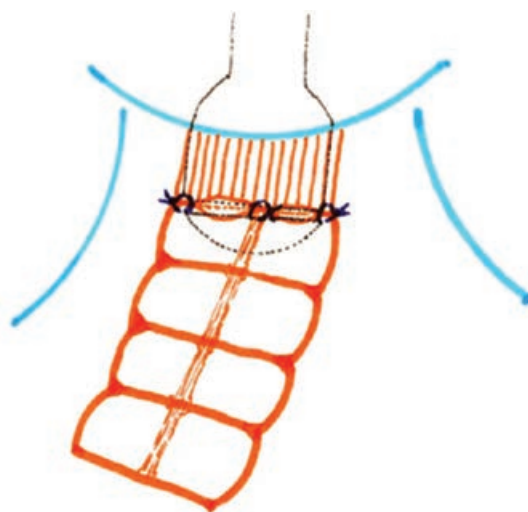


Рисунок 4. «Послабляющие» швы

с укреплением) – у 6 ($P=0,01$). При этом у 6 пациентов из 55 (11%) в контрольной и только у 1 (1%) из 71 в основной группе развилась несостоятельность анастомоза ($p=0,025$). Однако, к ограничению данного исследования стоит отнести тот факт, что в обеих группах низких передних резекций было немного (21 – в основной, 11 – в контрольной) и отдельно анализ данной категории пациентов не приводится.

«Клей»

Интересным также выглядит укрепление колоректального анастомоза при помощи биологических «клеев» (Рис. 5).

В настоящее время известны несколько продуктов данного типа, используемых в хирургии. В их состав могут входить различные вещества: коровий перикард, коллагеновые волокна, нерассасывающийся политетрафторэтилен, рассасывающиеся биологические полимеры. Все чаще появляются исследования применения биорассасывающегося материала Gore Seamguard в хирургии с целью укрепления аппаратного шва. В состав данного материала входит полигликолевая кислота и триметилена карбонат. Он наносится на сшивающий аппарат между браншами перед формированием степлерного анастомоза и после прошивания укрепляет анастомоз. В мультицентровое проспективное исследование Portillo et al. [29] было включено 117 пациентов. При этом низкая передняя резекция была выполнена 49 пациентам. Несостоятельность анастомоза развилась у 4 (8,2%) пациентов, 2 пациентам потребовалось повторное оперативное вмешательство с целью формирования стомы. В рандомизированное мультицентровое исследование Senagore et al. [31] включено 258 пациентов. При этом укрепление линии швов анастомоза биорассасывающимся материалом Gore Seamguard выполнено 123, а анастомоз без

укрепления – 135 пациентам. Несостоятельность анастомоза возникла у 14 (11,4%) и 17 (12,6%) пациентов, соответственно ($P=0,85$). При этом только у 5 пациентов в группе с укреплением шва потребовалось выполнение повторной операции, в группе без укрепления повторные оперативные вмешательства не выполнялись вовсе. Авторы приходят к выводу, что укрепление линии швов анастомоза биорассасывающимся материалом Gore Seamguard не влияет на частоту его несостоятельности, однако, к ограничениям этой работы стоит отнести отсутствие указаний на частоту формирования превентивной стомы в обеих группах, и как это влияло на развитие несостоятельности анастомоза и необходимость повторного оперативного вмешательства.

Трансанальная декомпрессия при помощи дренажа

По методике transanal tube трансанально выше области анастомоза проводится декомпрессионная трубка (дренаж, катетер) толщиной 24-32 Fr, которая выводится через задний проход и фиксируется к перианальной коже (Рис. 6).

Эта трубка снижает внутрипросветное давление на сформированный анастомоз, тем самым предотвращая его несостоятельность. Трубка удаляется через 5-7 дней. В проспективное сравнительное исследование Zhao et al. [36] было включено 158 пациентов, которым выполнена передняя или низкая передняя резекция прямой кишки, из них 81 пациенту операция дополнена трансанальной декомпрессией, при этом превентивная стома не формировалась. В послеоперационном периоде несостоятельность анастомоза выявлена у 2 (2,5%) пациентов в группе transanal tube и у 7 (7,8%) пациентов – в контрольной. Несмотря на небольшую частоту несостоятельности анастомоза достоверная эффективность методики не была доказана ($P=0,16$). В ретроспективном сравнительном исследовании Kim et al. [18] было включено 137 пациен-



Рисунок 5. Укрепление анастомоза при помощи клея

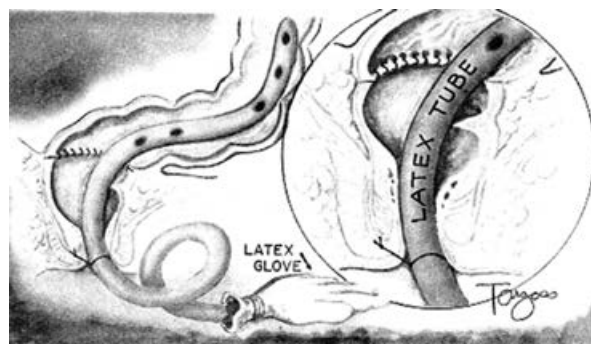


Рисунок 6. Трансанальная декомпрессия при помощи дренажа

тов: 67 – с илеостомой, 35 – с transanal tube, 35 – без проведения обоих методов защиты анастомоза. При этом частота несостоятельности в обеих группах достоверно не различалась и составила 7,5%, 2,9% и 17,1%, соответственно ($P=0,12$). В ретроспективном исследовании Cong et al. [8] эффективность методики не была доказана, так как несостоятельность анастомоза возникла в 15,1% наблюдений (у 8 из 53 пациентов). В другом ретроспективном исследовании De Luca et al. [9] также не доказана эффективность методики, хотя частота несостоятельности была низкой – 8%. Автор приходит к выводу, что данная частота приемлема и метод может быть альтернативой формированию превентивной стомы. Стоит выделить 3 исследования [14,27,33], в которых эффективность transanal tube в отношении снижения частоты несостоятельности колоректального анастомоза была достоверно доказана. Во всех этих исследованиях сравнивались группы пациентов с проведением transanal tube и без проведения. В рандомизированное проспективное исследование Xiao et al. [33] вошло 398 оперированных пациентов с раком прямой кишки, при этом 188 из них трансанально установлена декомпрессионная трубка. Несостоятельность анастомоза в данной группе пациентов возникла у 7 (3,7%) и у 17 (9,3%) – в контрольной ($P=0,028$). Повторное оперативное вмешательство потребовалось 2 и 14 пациентам, соответственно ($P=0,021$). В двух других ретроспективных сравнительных исследованиях Nishigori et al. [27] и Hidaka et al. [14] частота несостоятельности анастомоза составила 2,7% и 4,2%, при этом в контрольной группе – 15,7% ($P=0,04$) и 13,8% ($P<0,05$), соответственно. Если в исследовании Nishigori et al. [27] необходимость в повторном оперативном вмешательстве достоверно не различалась – 1/1 в группе transanal tube и 11/22 – в контрольной группе ($P=0,46$), то в исследовании Hidaka et al. [14] она была достоверно ниже в группе transanal tube – 0/4 и 10/15



Рисунок 7. Трансанальный стент

($P<0,05$), соответственно.

Трансанальная декомпрессия при помощи стента. При выполнении метода transanal stent после формирования колоректального анастомоза в задний проход устанавливается силиконовый стент длиной 4 см на 5-7 дней с целью декомпрессии области сформированного анастомоза (Рис. 7).

По результатам двух проспективных рандомизированных исследований Amin et al. [1] и Bulow et al. [5] при сравнении 2 групп (transanal stent и превентивная стома) методика transanal stent не снижает частоту несостоятельности анастомоза (15% против 7% [5] и 7,3% против 5,7% [1], ($P>0,05$).

Valtrac – методика

Интересна методика предотвращения прохождения кишечного содержимого через сформированный анастомоз путем проведения выше анастомоза специального устройства в виде биофрагментируемого кольца (Valtrac) с презервативом (Рис. 8 а, б). Данное устройство фиксируется внутри кишки на

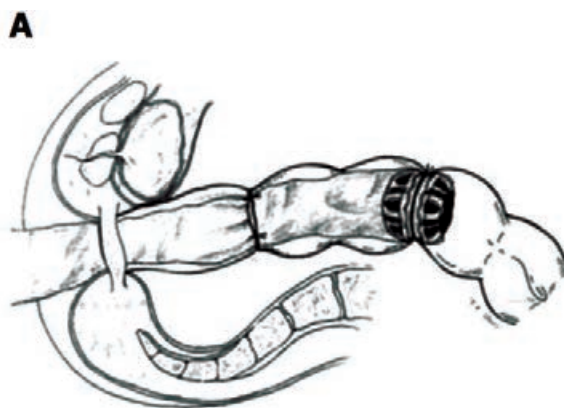


Рисунок 8 (а,в). А – укрепление анастомоза при помощи Valtrac; В – Valtrac – устройство

5 см проксимальнее анастомоза рассасывающимся шовным материалом. Кишечное содержимое проходит внутри презерватива, не соприкасаясь со сформированным анастомозом. В среднем, самостоятельное отхождение устройства наблюдается на 14 день после операции. Нами было обнаружено 2 сравнительных исследования применения данной методики одним автором Ye et al. [34,35], в которых эффективность методики Valtrac не была доказана, так как частота несостоятельности анастомоза не различалась между группами с применением Valtrac+превентивная стома и только с формированием превентивной стомы (4,5% и 5,1%, P=1 [35]; 8,3% и 0%, P=0,5 [34]).

C-seal – методика

Неоднозначным выглядит метод защиты анастомоза при помощи C-seal (биофрагментированный полиуретановый «пакетик») (Рис. 9).

C-seal крепится к головке швующего аппарата и проводится в просвет низводимой кишки. После формирования анастомоза C-seal выворачивается в просвет прямой кишки, при этом прикрывая сформированный анастомоз. Каловые массы проходят через C-seal и, по мнению авторов, тем самым снижая частоту несостоятельности. В среднем, самостоятельное отхождение устройства наблюдается на 11 день после операции. По результатам обнаруженных проспективных исследований [19,26] сложно судить об эффективности методики, поскольку они не носили сравнительный характер и всем пациентам, как правило, формировалась превентивная стома. Так, в исследовании Kolkert et al. [19] несостоятельность анастомоза не возникла ни у одного пациента из 15, а в исследовании Morks et al. [26] развилась у 5 из 37 (15,1%), из них одному потребовалось повторное оперативное вмешательство.

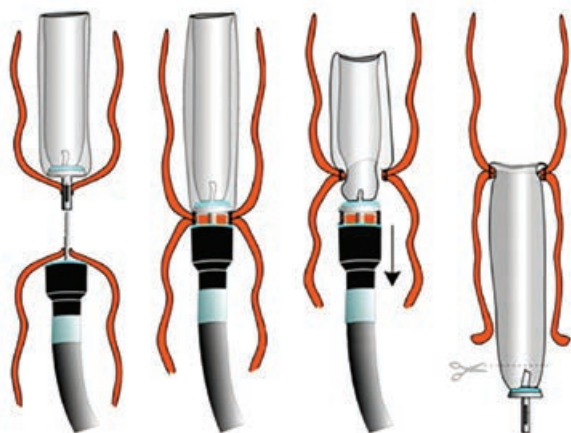


Рисунок 9. C-seal – методика укрепления анастомоза

ДИСКУССИЯ

Результаты рандомизированного исследования RECTODES [22], опубликованные в 2007 году, показали, что формирование превентивной стомы при выполнении низкой передней резекции прямой кишки достоверно снижает как риск несостоятельности анастомоза с 28% до 10,3%, так и частоту проведения повторного оперативного вмешательства с 25,4% до 8,6%. Из этого следует, что превентивная стома не может полностью предотвратить возникновение несостоятельности и, учитывая, достаточно большое число осложнений стомы и осложнений, связанных с ее ликвидацией, данный метод профилактики несостоятельности анастомоза нельзя признать идеальным. В связи с этим, в настоящее время назрела необходимость поиска новых методов профилактики несостоятельности анастомоза без формирования превентивной стомы.

В настоящем обзоре литературы проведен анализ всех обнаруженных методов профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, показан весь спектр проведенных исследований от ретроспективных, сравнительных до проспективных и рандомизированных. Однако, следует отметить ограничения данного обзора литературы. К сожалению, из 23 проанализированных исследований только 15 – сравнительные, 13 – проспективные, и только 4 – рандомизированные. В сравнительных исследованиях, как правило, пациентам основной и контрольной группы на фоне проведения исследуемого метода профилактики все же формируется превентивная стома, что затрудняет анализ эффективности методики. Исследования, посвященные одной методике, могут иметь разные контрольные группы сравнения, разные уровни сформированных анастомозов, что не позволяет выполнить метаанализ и сравнение методов профилактики несостоятельности.

В связи с этим, необходимо проведение новых сравнительных рандомизированных исследований. При анализе планируемых или происходящих научных исследований, зарегистрированных на сайте clinicaltrials.gov, было найдено 5, направленных на изучение методов профилактики несостоятельности колоректального анастомоза без формирования превентивной стомы или выполнения «условного» формирования стомы, ликвидация которой не требует проведения повторного оперативного вмешательства и осуществляется в ближайшем послеоперационном периоде.

В 2013 году в Китае было инициировано 2 мультицентровых исследования (Defunctioning can-

nula ileostomy after lower anterior resection of rectal cancer./ Use of one kind of controllable tube ileostomy in the low rectal cancer (СТИ)). Данные рандомизированные исследования направлены на изучение, описанной выше методики – tube ileostomy, ее влияния на частоту несостоятельности колоректального анастомоза, релапаротомии, а также уровень послеоперационных осложнений. Рандомизированный характер исследований и большое количество пациентов, планируемых для включения в исследования (по 300), позволит определить место методики tube ileostomy в колоректальной хирургии.

В 2015 году было инициировано мультицентровое исследование по изучению влияния трансанального ушивания колоректального анастомоза (Transanal Reinforcement of Low Rectal Anastomosis in Rectal Cancer Surgery (LessStoReS) с вовлечением 140 пациентов. Исследование носит рандомизированный характер и включает 2 группы пациентов. Первой группе пациентов выполняется стандартная низкая передняя резекция прямой кишки с формированием превентивной стомы, второй группе производится трансанальное укрепление анастомоза дополнительными швами, при этом превентивная стома не формируется, однако, возможно формирование ghost ileostomy на усмотрение хирурга. В послеоперационном периоде анализируется частота и характер осложнений, на 30 день после операции выполняется проктография с целью определения частоты несостоятельности, в том числе рентгенологической (без клинических проявлений).

Также были инициированы 2 исследования изучения влияния биорассасывающегося материала Gore Seamguard на частоту несостоятельности кишечных анастомозов (Use of Seamguard to prevent leak and bleeding in gastrointestinal Surgery (2010, Spain)/ Bioabsorbable staple line reinforcement in colorectal, coloanal and ileoanal anastomoses (2008, USA)). К сожалению судьба первого исследования не известна, так как на сайте есть протокол исследования, но пока не приводятся его результаты. Второе исследование завершено в 2014 году, и его результаты приведены выше [31].

В Нидерландах в 2012 году инициировано мультицентровое рандомизированное исследование [4] эффективности проведения методики C-seal в отношении частоты несостоятельности анастомоза. Планируется рандомизация 616 пациентов, которым будет выполнена передняя резекция прямой кишки в 2 группы: с проведением методики C-seal и без. При этом формирование превентивной стомы оставляется на усмотрение хирурга.

Все эти планируемые исследования помогут опре-

делить место вышеописанных методов профилактики несостоятельности колоректального анастомоза в хирургии. Вместе с тем, на основании данных настоящего обзора литературы можно утверждать, что применение описанных методов профилактики сопровождается развитием несостоятельности анастомоза в пределах 15%, что сопоставимо с результатами рандомизированного исследования RECTODES [22], где частота несостоятельности анастомоза при формировании превентивной стомы составила 10%.

Проведенный нами анализ литературы показал, что такие методы профилактики, как antitraction suture [10] и transanal tube [14,27,33] доказали свою достоверную эффективность по сравнению с превентивной стомой. Также проведение метода transanal tube достоверно снижает необходимость в повторном оперативном вмешательстве при возникновении несостоятельности анастомоза [14,33]. Однако, стоит отметить, что данные работы, в основном, носили ретроспективный характер и лишь в одном рандомизированном проспективном исследовании Xiao et al. [33] показана эффективность метода transanal tube.

Учитывая небольшое количество работ, посвященных методикам transanal stent и transanal reinforcement, судить об их эффективности не представляется возможным. Однако, данные методы профилактики возможно являются эффективными в отношении снижения частоты несостоятельности анастомоза и необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования.

Методики Valtrac, C-seal или Seamguard, учитывая необходимость наличия дополнительных устройств в арсенале хирурга, кажутся более затратными, технически трудными и, по результатам проведенных исследований, малоэффективными. Однако, отсутствие рандомизированных исследований данных методик не позволяет с уверенности говорить о их эффективности.

Стоит отметить, что все вышеописанные планируемые исследования направлены на изучение эффективности только одного метода профилактики. Возможно, необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования, направленного на изучение комбинации методов профилактики несостоятельности колоректального анастомоза (например, antitraction suture или transanal reinforcement + transanal tube + формирование «условной» стомы). Это позволит определить альтернативу превентивной стоме в профилактике несостоятельности колоректального анастомоза и свести частоту несостоятельности к минимуму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amin A.I., Ramalingam T., Sexton R. et al. Comparison of transanal stent with defunctioning stoma in low anterior resection for rectal cancer. *Br. J. Surg.* – 2003. – № 90. – p. 581-2.
2. Anderin K., Gustafsson U.O., Thorell A. et al. The effect of diverting stoma on postoperative morbidity after low anterior resection for rectal cancer in patients treated within an ERAS program. *EJSO.* – 2015. – № 41. – p. 724-30.
3. Baek S.J., Kim J., Kwak J. et al. Can transanal reinforcing sutures after double stapling in lower anterior resection reduce the need for a temporary diverting ostomy? *World J. Gastroenterol.* – 2013. – № 19 (32). – p. 5309-13.
4. Bakker I.S., Morks A.N., ten Cate Hoedemaker H.O. et al. The C-seal trial: colorectal anastomosis protected by a biodegradable drain fixed to the anastomosis by a circular stapler, a multi-center randomized controlled trial. *BMC Surgery.* – 2012. – № 12. – p. 23.
5. Bulow S., Bulut O., Christensen I.J. et al. Transanal stent in anterior resection does not prevent anastomotic leakage. *Colorectal Dis.* – 2006. – № 8. – p. 494-6.
6. Cerroni M., Cirocchi R., Morelli U. et al. Ghost ileostomy with or without abdominal parietal split. *World Journal of Surg. Onc.* – 2011. – № 9. – p. 92-6.
7. Chow A., Tilney H.S., Paraskeva P. et al. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *Int. J. Colorectal Dis.* – 2009. – № 24 (6). – p. 711-23.
8. Cong Z-J., Fu C-G., Wang H-T. et al. Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer. *World J. Surg.* – 2009. – № 33. – p. 1292-97.
9. De Luca R., Caliandro C., Ruggieri E. et al. Rectal cancer proctectomy without covering stoma. The «G. Paolo II» Cancer Research Centre experience. *EJSO.* – 2014. – № 40 (11). – p. 115-6.
10. Gadot R., Dunker M., Mearadji A. et al. Reduction of anastomotic failure in laparoscopic colorectal surgery using antitraction sutures. *Surg. Endosc.* – 2011. – № 25. – p. 68-71.
11. Gastinger I., Marusch F., Steinert R. et al. Working Group 'Colon/Rectum Carcinoma'. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br. J. Surg.* – 2005. – № 92 (9). – p. 1137-42.
12. Giuliani D., Willemsen P., Van Elst F. et al. A defunctioning stoma in the treatment of lower third rectal carcinoma. *Acta Chir. Belg.* – 2006. – № 106 (1). – p. 40-3.
13. Gullà N., Trastulli S., Boselli C. et al. Ghost ileostomy after anterior resection for rectal cancer: a preliminary experience. *Langenbecks Arch. Surg.* – 2011. – № 396. – p. 997-1007.
14. Hidaka E., Ishida F., Mukai S. et al. Efficacy of transanal tube for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection for rectal cancers: a retrospective cohort study in a single institution. *Surg. Endosc.* – 2015. – № 29. – p. 863-7.
15. Hua H., Xu J., Chen W. et al. Defunctioning cannula ileostomy after lower anterior resection of rectal cancer. *Dis. Colon Rectum.* – 2014. – № 57. – p. 1267-74.
16. Huser N., Michalski C.W., Erkan M. et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann. Surg.* – 2008. – № 248 (1). – p. 52-60.
17. Kaidar-Person O., Person B., Wexner S.D. Complications of construction and closure of temporary loop ileostomy. *J. Am. Coll Surg.* – 2005. – № 201 (5). – p. 759-73.
18. Kim M-K., Won D-Y., Lee J-K. et al. Comparative study between transanal tube and loop ileostomy in low anterior resection for mid rectal cancer: a retrospective single center trial. *Ann. Surg. Treat. Res.* – 2015. – № 88 (5). – p. 260-8.
19. Kolkert J.L., Havenga K., ten Cate Hoedemaker H.O. et al. Protection of stapled colorectal anastomoses with a biodegradable device: the C-Seal feasibility study. *The American Journal of Surgery.* – 2011. – № 201. – p. 754-758.
20. Marusch F., Koch A., Schmidt U. et al. Value of a protective stoma in low anterior resections for rectal cancer. *Dis. Colon Rectum.* – 2002. – № 45 (9). – p. 1164-71.
21. Matthiessen P., Hallbook O., Andersson M. et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis.* – 2004. – № 6 (6). – p. 462-9.
22. Matthiessen P., Hallbook O., Rutegard J. et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann. Surg.* – 2007. – № 246. – p. 207-14.
23. Miccini M., Bonapasta S.A., Gregori M. et al. Ghost ileostomy: real and potential advantages. *The American Journal of Surgery.* – 2010. – № 200. – p. 55-57.
24. Montedori A., Cirocchi R., Farinella E. et al. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – № 12 (5). – CD006878.
25. Mori L., Vita M., Razzetta F. et al. Ghost ileostomy in anterior resection for rectal carcinoma: is it worthwhile? *Dis. Colon Rectum.* – 2013. – № 56. –

- p. 29-34.
26. Morks A.N., Havenga K., ten Cate Hoedemaker H.O. et al. Thirty-seven patients with C-seal: protection of stapled colorectal anastomoses with a biodegradable sheath. *Int. J. Colorectal Dis.* – 2013. – № 28 (10). – p. 1433-8.
27. Nishigori H., Ito M., Nishizawa Y. et al. Effectiveness of a Transanal Tube for the Prevention of Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Surgery. *World J. Surg.* – 2014. – № 38 (7). – p. 1843-51.
28. Peeters K.C., Tollenaar R.A., Marijnen C.A. et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br. J. Surg.* – 2005. – № 92 (2). – p. 211-6.
29. Portillo G., Franklin M.E. Clinical results using bioabsorbable staple-line reinforcement for circular stapler in colorectal surgery: a multicenter study. *J. Laparoendosc Adv. Surg. Tech. A.* – 2010. – № 20 (4). – p. 323-7.
30. Rondelli F., Balzarotti R., Bugiantella W. et al. Temporary percutaneous ileostomy versus conventional loop ileostomy in mechanical extraperitoneal colorectal anastomosis: A retrospective study. *EJSO.* – 2012. – № 38. – p. 1065-70.
31. Senagore A., Lane F.R., Lee E. et al. Bioabsorbable Staple Line Reinforcement in Restorative Proctectomy and Anterior Resection: A Randomized Study. *Dis Colon Rectum.* – 2014. – № 57 (3). – p. 324-30.
32. Tan W.S., Tang C.L., Shi L. et al. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br. J. Surg.* – 2009. – № 96 (5). – p. 462-72.
33. Xiao L., Zhang W-B., Jiang P-C. et al. Can Transanal Tube Placement after Anterior Resection for Rectal Carcinoma Reduce Anastomotic Leakage Rate? A Single-institution Prospective Randomized Study. *World J. Surg.* – 2011. – № 35. – p. 1367-1377.
34. Ye F., Chen D., Wang D. et al. Use of Valtrac™-Secured Intracolonic Bypass in Laparoscopic Rectal Cancer Resection. *Medicine.* – 2014. – № 93 (29). – p. 224.
35. Ye F., Wang D., Xu X., et al. Use of Intracolonic Bypass secured by a biodegradable anastomotic ring to protect the low rectal anastomosis. *Dis. Colon Rectum.* – 2008. – № 51. – p. 109-115.
36. Zhao W-T., Hu F-L., Li Y-Y. et al. Use of a Transanal Drainage Tube for Prevention of Anastomotic Leakage and Bleeding after Anterior Resection for Rectal Cancer. *World J. Surg.* – 2013. – № 37. – p. 227-232.

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы)

Черданцев Д.В., Поздняков А.А., Шпак В.В., Рябков Ю.В., Попов А.Е.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск
(ректор – д.м.н., профессор И.П. Артюхов)

[Ключевые слова: толстокишечный анастомоз, несостоятельность анастомоза, факторы риска, профилактика, методы диагностики, лечение]

COLORECTAL ANASTOMOTIC FAILURE. CURRENT STATE OF THE PROBLEM (STUDY REVIEW)

Cherdantsev D.V., Pozdnyakov A.A., Shpak V.V., Ryabkov Y.V., Popov A.E.

Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voyno-Yasensky, Ministry of healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk

[Key words: colonic anastomosis, anastomosis failure, risk factors, prevention, diagnosis, treatment]

Адрес для переписки: Поздняков Артём Аркадьевич, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, тел.: +7 (391) 2201395, e-mail: artem-ark@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Осложнения, связанные с наложением анастомоза – одно из самых частых абдоминальных осложнений в колоректальной хирургии. Частота их развития, по данным разных авторов, колеблется в пределах 1,8-20% [41,56]. Одним из наиболее тяжелых осложнений является несостоятельность анастомоза [49,54,56]. Несостоятельность анастомоза ведет не только к росту числа послеоперационных осложнений, но и сопровождается достоверным ростом частоты развития местных рецидивов рака и снижением 5-летней выживаемости [40]. Рядом многоцентровых исследований показано, что летальность, в случае развития несостоятельности толстокишечного анастомоза, достигает 12-32% [11,26,32]. Многие авторы считают частоту развития несостоятельности толстокишечных анастомозов индикатором качества работы колопроктологического отделения [73]. В немалой степени это связано с тем, что развитие несостоятельности анастомоза увеличивает стоимость лечения больных в 1,6-2,9 раза [32].

Частота развития несостоятельности колоректальных анастомозов колеблется от 1,5 до 16%

[68]. В мультицентровом исследовании, включающем 99879 операций с наложением анастомозов на толстой кишке, Hammond J. с соавт. показали, что частота развития несостоятельности колоректального анастомоза составляет 6,54%, толстокишечного анастомоза на левой половине ободочной кишки – 5,82%, на правой половине ободочной кишки – 6,09% [32]. Сравнительные исследования частоты развития несостоятельности толстокишечных анастомозов при открытых и лапароскопических вмешательствах, различных способах наложения анастомоза (степперный, компрессионный или однорядный ручной шов), не выявили достоверных отличий частоты развития этого осложнения [17,51]. При этом в ряде работ отмечается более высокая частота развития стриктур низких колоректальных анастомозов, а также кровотечения из зоны анастомоза после формирования их с применением степлеров в сравнении с однорядными ручными и компрессионными способами наложения анастомозов [4,12,51]. Обращают на себя внимание значительные отличия в частоте несостоятельности у разных авторов. Этот факт может быть объяснен различными подходами в трактовке понятия «несостоятельность».

Удобная классификация, позволяющая четко провести границы между различными клиническими вариантами несостоятельности анастомоза разработана группой авторов из Шанхайского университета. Предложено выделить 3 клинических класса. Класс А – бессимптомно протекающие несостоятельности, не требующие в лечении активных вмешательств.

Класс В – несостоятельности, требующие активных и инвазивных лечебных мероприятий, исключая релапаротомию.

Класс С – для лечения развившейся несостоятельности, требующей релапаротомию [20].

ФАКТОРЫ РИСКА

Основными факторами риска развития несостоятельности анастомоза на сегодняшний день считаются мужской пол, курение, курс предоперационной лучевой терапии, высокий индекс массы тела, гипоальбуминемия, формирование низкого колоректального анастомоза, перфорация стенки кишки или опухоли с подтеканием кишечного содержимого, возникающие интраоперационно технические сложности [8,9,19,33,36,50,53,57,61,78]. Кроме того, доказано влияние НПВС на повышение риска развития несостоятельности колоректального анастомоза [29,46,65]. Экспериментальным путем установлено, что повышение риска несостоятельности связано со снижением синтеза коллагена на фоне лечения НПВС, а угнетение синтеза простагландинов ведет к повышению риска развития микротромбозов [47,48]. Однако серьезными многоцентровыми исследованиями выявлено, что наибольшее влияние на развитие несостоятельности анастомоза оказывают два основных фактора – это нарушения кровоснабжения и дефекты хирургической техники при наложении анастомоза [45,72]. Локализация опухоли на 5-8 см от анального канала ассоциируется с более высоким риском развития несостоятельности анастомоза – 10-20% [35,71].

На риск развития несостоятельности толстокишечного анастомоза оказывает серьезное влияние вмешательство в условиях ургентной ситуации, особенно на фоне обтурационной толстокишечной непроходимости (13%), по сравнению с плановыми вмешательствами (4%) [64]. Основными факторами риска в этом случае являются перерастяжение стенки толстой кишки, несоответствие диаметров при наложении анастомоза, отсутствие механической подготовки и высокий риск контаминации брюшной полости кишечным содержимым.

ПРОФИЛАКТИКА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА

Выделены основные принципы, соблюдение которых достоверно ведет к снижению риска развития несостоятельности анастомоза: адекватная мобилизация толстой кишки и качественное сопоставление краев анастомоза; адекватное кровоснабжение краев анастомоза; предупреждение инфицирования или фекальной контаминации; в шов анастомоза должны быть захвачены все слои кишечной стенки, особенно важен захват подслизистого слоя; отсутствие натяжения или напряжения в зоне анастомоза (часто необходима мобилизация селезеночного угла); отсутствие дистальной обструкции; качественная предоперационная подготовка просвета кишки; адекватный нутритивный статус больного [19].

Важным фактором снижения частоты несостоятельности низких колоректальных анастомозов и частоты послеоперационных осложнений, в целом, является снижение интраоперационной кровопотери. Многими авторами отмечена необходимость выделения прямой кишки в пределах фасциальных футляров, доказано достоверное снижение интраоперационной кровопотери при тотальной мезоректумэктомии в сравнении со слепым выделением прямой кишки [7].

Отдельно обсуждается вопрос о необходимости дренирования брюшной полости после наложения толстокишечных анастомозов. Большинство авторов приходят к выводу, что установка дренажа при формировании толсто-толстокишечного анастомоза не снижает частоты его несостоятельности и малоэффективна с точки зрения ранней диагностики этого осложнения, обладая чувствительностью в пределах 5% [70]. Кроме того, отказ от установки дренажа в брюшную полость после наложения толстокишечного анастомоза не увеличивал уровень послеоперационной летальности [39].

Однако, при формировании низкого колоректального или колоанального анастомоза, мнения о необходимости дренирования полости таза расходятся. Наряду с мнением о низкой эффективности дренажа полости таза как способа профилактики несостоятельности колоректального анастомоза [9], опубликованы работы, достоверно, на большой выборке показывающие снижение числа несостоятельств и повторных операций в группе больных с дренажами, установленными в полости малого таза. Такой эффект авторы связывают с эффективной эвакуацией отделяемого, накапливающегося

в полости малого таза, а изменение характера отделяемого при развитии несостоятельности анастомоза отмечено в 71,4% [69]. В связи с противоречивыми данными об эффективности дренирования брюшной полости при наложении колоректального анастомоза, на сегодняшний день решение вопроса об использовании этого метода является прерогативой оперирующего хирурга [62].

Дискутабельным остается вопрос о необходимости применения для укрепления линии швов анастомоза материалов на основе фибрин-коллагеновых композиций [15]. Предложены к применению жидкие фибриновые композиции, позволяющие равномерно распределить препарат по поверхности анастомоза и заполнить дефекты кишечной стенки на местах вколов иглы [2]. В качестве альтернативы этим материалам, предложено применение биodeградируемой пленки на основе модифицированной гиалуроновой кислоты (окисленная гиалуроновая кислота с 5-аминосалициловой кислотой), экспериментальным исследованием доказано, что аппликация этой пленки на линию анастомоза сопровождается активизацией процесса регенерации и снижает микробную обсемененность в зоне сформированного соустья [3].

История резекций прямой кишки насчитывает большое число внутрипросветных устройств, предназначенных для защиты линии анастомоза, начиная от простых дренажных и декомпрессионных трубок, и заканчивая биodeградируемыми защитными оболочками C-seal. Marks A.N. и соавторами проведен подробный анализ публикаций, посвященных применению внутрипросветных устройств для защиты линии анастомоза, в результате которого был сделан вывод о недостаточной доказательной базе эффективности предлагаемых методов лечения. Несмотря на то, что ряд предложений расценен как перспективный, отсутствие рандомизированных исследований их эффективности допускает возможность некорректной трактовки полученных результатов лечения [59].

При наложении низких и ультранизких колоректальных анастомозов, методом выбора профилактики тяжелых осложнений вследствие развития несостоятельности анастомоза, является наложение отключающей илеостомы. Илеостома сама по себе не снижает частоты развития несостоятельности, но уменьшает тяжесть развивающихся воспалительных изменений, создает предпосылки для более широкого применения консервативной терапии [8,9,23,58]. Однако, следует учитывать, что наложение илеостомы, а также последующие мероприятия, связанные с ее ликвидацией, так же сопровождаются возможным риском развития осложнений [66].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Интраоперационная диагностика риска несостоятельности, наложенного колоректального анастомоза, является важным этапом хирургического вмешательства. Большое число исследований посвящено анализу проводимого интраоперационно аэрогидротеста или использование внутрикишечного введения метиленовой сини после наложения колоректального анастомоза для исключения технических погрешностей при его выполнении. Этот способ не ведет к полному исключению несостоятельности в послеоперационном периоде, однако отмечается сокращение числа несостоятельств в 3 раза по сравнению с контрольной группой. Так же эффективным методом является интраоперационная колоноскопия, проводимая для контроля за кровотечением и качеством наложения высоко расположенных анастомозов [52,63]. Оценка состояния микроциркуляции в зоне наложения анастомоза – еще один важный фактор риска несостоятельности колоректального анастомоза. Применение лазер-доплерфлоуметрии позволяет выявить критические снижения кровоснабжения зоны анастомоза и, при необходимости, выполнить коррекцию, что ведет к снижению числа несостоятельств до 1% [72]. Одним из методов хирургической профилактики предложена интраоперационная флуоресцентная ангиография, выполняемая путем введения в периферическое сосудистое русло индоцианина зеленого, обладающего аутофлуоресценцией в инфракрасном диапазоне. Это дает возможность визуально оценить кровоснабжение стенки кишки на этапе резекции и наложения анастомоза и ведет к снижению числа несостоятельств до 4% [38,50]. Исследование насыщения тканей кислородом StO₂ свидетельствует о повышенном риске несостоятельности анастомоза в послеоперационном периоде, если этот показатель в зоне анастомоза менее 60% [34]. Так же доказана прогностическая значимость исследования парциального давления кислорода в тканях pO₂, однако пороговое значение четко не определено [42]. Предложен для клинического применения метод определения индекса жизнеспособности тканей в зоне анастомоза. Этот расчетный показатель определяется как отношение интрамурального давления у брыжеечного и противобрыжеечного краев кишки к системному артериальному давлению на плече. Авторами доказано, что снижение этого показателя ниже 1, ведет к росту числа несостоятельств анастомоза [6].

В послеоперационном периоде ведущее значение в диагностике несостоятельности колоректального

анастомоза приобретает комплексное применение клинических, лабораторных и лучевых методов исследования. При оценке клинических методов диагностики большинство работ оценивают чувствительность и специфичность такого способа диагностики несостоятельности. Интересные результаты получены при анализе субъективного прогнозирования несостоятельности анастомоза хирургом после выполнения хирургического вмешательства: чувствительность метода 38-68%, специфичность 46-91% [43]. В целом, исследования, посвященные клинической диагностике несостоятельности колоректального анастомоза, основанные на оценке состояния больного в послеоперационном периоде и характере отделяемого из брюшной полости, отмечают, что этот метод диагностики имеет низкую чувствительность – 24-52% и высокую специфичность – 83-97% [28,31]. Однако, при низких колоректальных анастомозах пальцевое исследование прямой кишки с целью диагностики несостоятельности имеет высокую чувствительность – 98% [67]. Dekker J.W. с соавторами разработали оценочную шкалу, включающую предоперационные показатели и факторы риска в ходе операции. При подсчете по этой шкале, результат для пациентов с несостоятельностью колоректального анастомоза оказался в два раза больше, чем для пациентов без осложнений [22]. Одним из перспективных направлений диагностики несостоятельности колоректального анастомоза является поиск предикторов этого осложнения, выявляемых при лабораторных методах диагностики. Важная роль отводится контролю за уровнем С-реактивного белка, который достоверно повышается за несколько дней до клинического обнаружения несостоятельности колоректального анастомоза [16,60,74,75]. Так же отмечают появление и нарастание нарушений гемостаза к 5-6 суткам послеоперационного периода у больных с несостоятельностью колоректального анастомоза [37]. Перспективным направлением считают исследование отделяемого из брюшной полости на содержание цитокинов: IL-6, IL-10, TNF- α . Большинство исследователей отмечают рост уровня этих медиаторов воспаления с 1-3 суток послеоперационного периода у больных с несостоятельностью колоректального анастомоза [26,76]. Имеются сообщения о клинической значимости в ранней диагностике несостоятельности колоректального анастомоза, обнаружение в диализной жидкости (перитонеальный микродиализ) таких маркеров ишемии, как пируват и лактат [10,25]. Высокие значения чувствительности и специфичности уровня pH перитонеальной жидкости продемонстрировала в своей работе группа исследователей из Китая. Было

показано, что снижение уровня pH ниже 6,798 на третьи послеоперационные сутки обладает высокой чувствительностью – 98,7% и специфичностью – 94,7% при прогнозировании развития несостоятельности колоректального анастомоза [77].

Положительно оценивается эффективность динамического ультразвукового контроля за зоной наложенного анастомоза. Разработан и успешно применяется комплекс диагностических УЗ критериев несостоятельности толстокишечного анастомоза [14].

Ведущее значение при использовании лучевых методов диагностики отводится компьютерной томографии. Множество исследований доказывают эффективность компьютерной томографии при диагностике несостоятельности колоректального анастомоза. При этом учитывается не только выявление дефекта зоны анастомоза (что возможно только в 10% исследований), но и сопутствующие признаки несостоятельности анастомоза: скопление жидкости в зоне анастомоза, появление свободного газа, инфильтрация тканей и т. д. [1,30].

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ РАЗВИТИИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА

Лечебная тактика зависит от срока возникновения и эффективности диагностики несостоятельности анастомоза, распространенности перитонита, объема кишечного содержимого, поступившего через дефект линии швов. При существующей отключенной илеостоме возникновение несостоятельности анастомоза не является абсолютным показанием для повторного оперативного вмешательства. В зависимости от клинической ситуации вариантами лечения могут быть использование антибактериальной терапии, соблюдение диеты и парентеральная терапия или чрезкожное пункционное дренирование. Хирургическое лечение показано при неэффективности консервативных и малоинвазивных методов [24].

Накоплен опыт применения покрытых саморасправляющихся металлических пищеводных стентов для лечения осложнений (стриктуры, несостоятельность анастомоза), эффект от лечения расценен как положительный [21,44,55]. Чрезкожное пункционное дренирование отграниченной полости в зоне несостоятельности толстокишечного анастомоза может быть эффективно в 80% случаев [39], так же этот метод применяется и при несостоятельности низких колоректальных анастомозов,

хотя эффективность его в этом случае оценивается в пределах 48% [69].

Описана тактика выполнения динамической послеоперационной лапароскопии для ранней диагностики несостоятельности анастомозов. В качестве клинических критериев, появление которых может быть расценено как показание для динамической лапароскопии, использовались некупируемые явления энтеральной дискинезии, повышение температуры тела, слабость, периодические ознобы, отсутствие перитонеальных симптомов и кишечного отделяемого по дренажам. Динамическая лапароскопия выполнялась на 4 и 6 сутки. Это позволило выявить несостоятельность анастомоза на ранней стадии и завершить оперативное вмешательство укреплением линии шва или ре-анастомозированием [1].

В случае развития перитонита показано повторное хирургическое вмешательство с разобщением анастомоза и выведением проксимального и дистального фрагментов толстой кишки в виде колостомы, либо, в случае несостоятельности низкого колоректального анастомоза, наложение разгрузочной илеостомы с отграничением и дренированием зоны несостоятельности [5,13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ публикаций свидетельствует о том, что несостоятельность толстокишечных анастомозов остается актуальной проблемой современной колопроктологии. В первую очередь, это обусловлено неутешительными результатами хирургического лечения: летальность достигает 6-35% [18,27].

Основным направлением научного поиска в настоящий момент является выявление достоверных предикторов этого осложнения, позволяющих предпринять эффективные лечебные действия на ранних этапах и добиться снижения, как летальности, так и инвалидизации больных после резекций толстой кишки.

Нерешенным остается вопрос комплексного подхода в диагностике несостоятельности толстокишечного анастомоза и разработки алгоритма, сочетающего применение клинических, лабораторных, инструментальных методов исследований. Кроме того, не в полной мере решены вопросы выбора объема хирургического вмешательства, направленного на устранение развившегося осложнения; зачастую принятие верного решения зависит от интуиции и опыта оперирующего хирурга.

Таким образом, изучение вопросов комплексной диагностики и разработки эффективных методов

лечения несостоятельности толстокишечного анастомоза при раннем выявлении осложнения продолжают оставаться актуальной задачей и требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев Р.В., Бондарев В.И., Маслов Я.Я. и соавт. Динамическая лапароскопия как метод своевременной диагностики несостоятельности анастомоза и предупреждения развития послеоперационного перитонита. Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. – 2012. – т. 16. – № 2. – с. 24.
2. Бордаков В.Н., Доронин М.В., Бордаков П.В. Экспериментальное изучение эффективности лекарственного средства «Фибринолат М». Военная медицина. – 2013. – № 4. – с. 29-32.
3. Ибрагимов Р.М. Опыт применения биоэкспланта на основе модифицированной гиалуроновой кислоты для профилактики несостоятельности анастомозов полых органов (экспериментальное исследование). Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2009. – т. 29. – № 6. – с. 19-23.
4. Котельникова Л.П., Шатрова Н.А., Белякова Я.В. Отдаленные результаты резекций левой половины ободочной и прямой кишок. Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – с. 78.
5. Линёв К.А., Высоцкий А.А. Тактика хирургического лечения несостоятельности швов анастомоза толстой кишки. Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – т. 14. – № 4. – с. 474-477.
6. Нестеров М.И., Рамазанов М.Р., Газиев Р.М. и соавт. Практические результаты применения аппарата для исследования насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови и интрамурального давления при формировании межкишечных анастомозов. Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – с. 542.
7. Половинкин В.В., Волков А.В., Халафян А.А. Продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря при тотальной мезоректумэктоми. Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 2 (80). – с. 54-59.
8. Половинкин В.В., Проханов В.А., Завражнов А.А. и соавт. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза после операций по поводу рака прямой кишки. Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 7. – с. 106-112.
9. Попов Д.Е. Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов у больных раком прямой кишки. Колопроктология. – 2014. – № 2 (48). –

с. 48-56.

10. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Силин Н.Л. и соавт. Внутривентрикулярный микродиализ – методика ранней диагностики послеоперационной висцеральной ишемии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11. – № 3. – с. 39-44.
11. Рычагов Г.П., Барсуков К.Н. Место релапаротомии в хирургии толстой кишки. Хирургия Восточная Европа. – 2012. – № 1. – с. 110-111.
12. Салмин Р.М., Прокопчик Н.И., Жук И.Г. и соавт. Оценка эффективности укрепления зоны толстокишечного анастомоза губкой «ТахоКомб». Новости хирургии. – 2012. – т. 20. – № 3. – с. 3-8.
13. Топузов Э.Г., Ерохина Е.А., Шишкина Г.А. и соавт. Меры предупреждения распространенного перитонита после операций по поводу рака толстой кишки. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – т. 165. – № 3. – с. 24-27.
14. Цивенко А.И., Скалосуб Т.Е., Усенко Л.В. Ультразвуковой мониторинг состояния анастомозов желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде. Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина. – 2008. – № 16 (831). – с. 91-95.
15. Шуркалин Б.К., Горский В.А., Воленко А.В. и соавт. Возможности, результаты и перспективы укрепления кишечных швов фибрин-коллагеновой субстанцией ТахоКомб. Хирургия. – 2004. – № 2. – с. 53-55.
16. Almeida A.B., Faria G., Moreira H. et al. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int. J. Surg.* – 2012; 10:87-91.
17. Bangaru H., Veitla R.M., Pigilam M. et al. Comparative study between staplers and conventional (hand-sewn) anastomosis in gastrointestinal surgery. *Indian J. Surg.* – 2012. – Dec; 74 (6):462-7.
18. Bona S., Molteni M., Rosati R. et al. Introducing an enhanced recovery after surgery program in colorectal surgery: A single center experience. *World J. Gastroenterol.* – 2014; 20 (46):17578-87.
19. Calin M.D., Bălălaşu C., Popa F. et al. Colic anastomotic leakage risk factors. *Journal of Medicine and Life.* – 2013; 6 (4):420-423.
20. Cong Z.J., Hu L.H., Bian Z.Q. et al. Systematic review of anastomotic leakage rate according to an international grading system following anterior resection for rectal cancer. *PLoS One.* – 2013. Sep; 8 (9):e75519.
21. Cooper C.J., Morales A., Othman M.O. Outcomes of the Use of Fully Covered Esophageal Self-Expandable Stent in the Management of Colorectal Anastomotic Strictures and Leaks. *Diagn. Ther. Endosc.* – 2014; 2014:187541
22. Dekker J.W., Liefers G.J., de Mol van Otterloo J.C. et al. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J. Surg. Res.* – 2011; 166:e27-e34.
23. den Dulk M., Smit M., Peeters K.C. et al. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. *Lancet Oncol.* – 2007; 8:297-303.
24. DiMaio C.J., Dorfman M.P., Gardner G.J. et al. Covered esophageal self-expandable metal stents in the nonoperative management of postoperative colorectal anastomotic leaks. *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2012; 76 (2):431-5.
25. Ellebaek Pedersen M., Qvist N., Bisgaard C. et al. Peritoneal microdialysis. Early diagnosis of anastomotic leakage after low anterior resection for rectosigmoid cancer. *Scand. J. Surg.* – 2009; 98:148-54.
26. Fouda E., El Nakeeb A., Magdy A. et al. Early detection of anastomotic leakage after elective low anterior Resection. *J. Gastrointest. Surg.* – 2011; 15:137-44.
27. Fracalvieri D., Biondo S., Saez J. et al. Management of colorectal anastomotic leakage: differences between salvage and anastomotic takedown. *The American Journal of Surgery.* – 2012; 204 (5):671-6.
28. Ghariani B., Houissa H., Sebai F. Early diagnosis of anastomotic dehiscence after colonic surgery. *Tunis Med.* – 2011; 89:174-8.
29. Gorissen K.J., Benning D., Berghmans T. et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *Br. J. Surg.* – 2012; 99:721-7.
30. Gouya H., Oudjit A., Leconte M. et al. CT antegrade colonography to assess proctectomy and temporary diverting ileostomy complications before early ileostomy takedown in patients with low rectal endometriosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2012; 198:98-105.
31. Haase O., Langelotz C., Scharfenberg M. et al. Reduction of heart rate variability after colorectal resections. *Langenbecks Arch. Surg.* – 2012; 397:793-9.
32. Hammond J., Lim S., Wan Y. The Burden of Gastrointestinal Anastomotic Leaks: an Evaluation of Clinical and Economic Outcomes. *J. Gastrointest. Surg.* – 2014. – Jun; 18 (6):1176-85.
33. Hayden D.M., Pinzon M.C., Francescatti A.B. et al. Patient factors may predict anastomotic complications after rectal cancer surgery Anastomotic complications in rectal cancer. *Annals of Medicine and Surgery.* – 2015; 4:11-6.
34. Hirano Y., Omura K., Tatsuzawa Y. et al. Tissue oxygen saturation during colorectal surgery measured by near-infrared spectroscopy: pilot study to predict

- anastomotic complications. *World J. Surg.* – 2006; 30:457-61.
35. Hirst N.A., Tiernan J.P., Millner P.A. et al. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Colorectal Disease.* – 2014; 16 (2):95-109.
36. Ionescu D., Tibrea C., Puia C. Preoperative hypoalbuminemia in colorectal cancer patients undergoing elective surgery – a major risk factor for postoperative outcome. *Chirurgia (Bucur).* – 2013. – Nov-Dec; 108 (6):822-8.
37. Iversen L.H., Thomsen G.H., Thorlacius-Ussing O. Systemic coagulation activation and anastomotic leakage after colorectal cancer surgery. *Dis. Colon Rectum.* – 1999; 42:56-65.
38. Jafari M.D., Wexner S.D., Martz J.E. et al. Perfusion Assessment in Laparoscopic Left-Sided/Anterior Resection (PILLAR II): A Multi-Institutional Study. *J. Am. Coll Surg.* – 2015. – Jan; 220 (1):82-92.
39. Jesus E.C., Karliczek A., Matos D. et al. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004; (4):CD002100.
40. Jung S.H., Yu C.S., Choi P.W. et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis. Colon Rectum.* – 2008; 51:902-8.
41. Kang C.Y., Halabi W.J., Chaudhry O.O. et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg.* – 2013; 148:65-71.
42. Karliczek A., Benaron D.A., Baas P.C. et al. Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy for prediction of anastomotic leakage in colorectal anastomoses. *Colorectal Dis.* – 2010; 12:1018-25.
43. Karliczek A., Harlaar N.J., Zeebregts C.J. et al. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int. J. Colorectal Dis.* – 2009; 24:569-76.
44. Kim P.H., Song H.Y., Park J.H. et al. Safe and effective treatment of colorectal anastomotic stricture using a well-defined balloon dilation protocol. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* – 2012; 23 (5):675-80.
45. Kingham T.P., Pachter H.L. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J. Am. Coll Surg.* – 2009; 208: 269-78.
46. Klein M., Gogenur I., Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data. *BMJ.* – 2012; 345:e6166.
47. Klein M., Krarup P.M., Kongsbak M.B. et al. Effect of postoperative diclofenac on anastomotic healing, skin wounds and subcutaneous collagen accumulation: a randomized, blinded, placebo-controlled, experimental study. *Eur Surg Res.* – 2012; 48:730-8.
48. Klein M. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal anastomotic leakage. NSAIDs and anastomotic leakage. *Dan. Med. J.* – 2012; 59:B4420.
49. Krarup P.M., Jorgensen L.N., Andreasen A.H. et al. Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis.* – 2012; 14:e661-7.
50. Kudzusz S., Roesel C., Schachtrupp A. et al. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2010; 395:1025-30.
51. Kwag S.J., Kim J.G., Kang W.K. et al. Niti CAR 27 Versus a Conventional End-to-End Anastomosis Stapler in a Laparoscopic Anterior Resection for Sigmoid Colon Cancer. *Ann. Coloproctol.* – 2014; Apr; 30 (2):77-82.
52. Kwon S., Morris A., Billingham R. et al. Routine leak testing in colorectal surgery in the surgical care and outcomes assessment program. *Arch. Surg.* – 2012; Apr; 147 (4):345-51.
53. Lai C.C., You J.F., Yeh C.Y. et al. Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. *Int. J. Colorectal Dis.* – 2011; 26 (4):473-81.
54. Leichtle S.W., Mouawad N.J., Welch K.B. et al. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy. *Dis. Colon Rectum.* – 2012; 55:569-75.
55. Mahajan A., Rothermich M., Gaidhane M. et al. Esophageal self-expandable metal stent for an anastomotic colorectal stricture. *Endoscopy.* – 2011; 43 (2):415-6.
56. Mak T.W., Lee J.F., Futaba K. et al. Robotic surgery for rectal cancer: A systematic review of current practice. *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2014; 6 (6):184-93.
57. Montedori A., Cirocchi R., Farinella E. et al. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane database of systematic reviews.* – 2010; (5):CD006878.
58. Montedori A., Cirocchi R., Farinella E. et al. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010; CD006878.
59. Morks A.N., Havenga K., Ploeg R.J. Can intraluminal devices prevent or reduce colorectal anastomotic leakage: A review *World J. Gastroenterol.* – 2011; Oct; 17 (40):4461-9.
60. Platt J.J., Ramanathan M.L., Crosbie R.A. et al. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* –

- 2012; 19:4168-77.
61. Polese L., Vecchiato M., Frigo A.C. et al. Risk factors for colorectal anastomotic stenoses and their impact on quality of life: what are the lessons to learn? *Colorectal Dis.* – 2012; 14:e124-8.
62. Puleo F.J., Mishra N., Hall J.F. Use of intra-abdominal drains. *Clin. Colon Rectal Surg.* – 2013. – Sep; 26 (3):174-7.
63. Ricciardi R., Roberts P.L., Marcello P.W. et al. Anastomotic leak testing after colorectal resection: what are the data? *Arch. Surg.* – 2009; 144:407-11; discussion 411-2.
64. Ruggiero R., Sparavigna L., Docimo G. et al. Department of General Surgery, Second University of Naples, XT Division of General Surgery, Post-operative peritonitis due to anastomotic dehiscence after colonic resection. Multicentric experience, retrospective analysis of risk factors and review of the literature. *Ann. Ital. Chir.* – 2011; Sep-Oct; 82 (5):369-75.
65. Rutegård J., Rutegård M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery: A risk factor for anastomotic complications? *World J. Gastrointest. Surg.* – 2012; Dec; 4 (12):278-80.
66. Seo S.I., Yu C.S., Kim G.S. et al. The role of diverting stoma after an ultra-low anterior resection for rectal cancer. *Ann. Coloproctol.* – 2013; Apr; 29 (2):66-71.
67. Tang C.L., Seow-Choen F. Digital rectal examination compares favourably with conventional water-soluble contrast enema in the assessment of anastomotic healing after low rectal excision: a cohort study. *Int. J. Colorectal Dis.* – 2005; 20:262-6.
68. Thornton M., Joshi H., Vimalachandran C. et al. Management and outcome of colorectal anastomotic leaks. *Int. J. Colorectal Dis.* – 2011; 26:313-20.
69. Tsujinaka S., Kawamura Y.J., Konishi F. et al. Pelvic drainage for anterior resection revisited: use of drains in anastomotic leaks. *ANZ J. Surg.* – 2008; 78 (6):461-5.
70. Tsujinaka S., Konishi F. Drain vs no drain after colorectal surgery. *Indian J. Surg. Oncol.* – 2011; 2 (1):3-8.
71. Van-Boeckel P.G.A., Dua K.S., Weustenetal B.L.A.M. Fully covered self-expandable metal stents (SEMS), partially covered SEMS and self-expandable plastic stents for the treatment of benign esophageal ruptures and anastomotic leaks. *BMC Gastroenterology.* – 2012; vol. 12, article 19.
72. Vignali A., Gianotti L., Braga M. et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis. Colon Rectum.* – 2000;43:76-82.
73. Vonlanthen R., Slankamenac K., Breitenstein S. et al. The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. *Ann. Surg.* – 2011; 254:907-13.
74. Warschkow R., Beutner U., Steffen T. et al. Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Ann. Surg.* – 2012; 256:245-50.
75. Woeste G., Müller C., Bechstein W.O. et al. Increased serum levels of C-reactive protein precede anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J. Surg.* – 2010; 34:140-6.
76. Yamamoto T., Umegae S., Matsumoto K. et al. Peritoneal cytokines as early markers of peritonitis following surgery for colorectal carcinoma: a prospective study. *Cytokine.* – 2011; 53:239-42.
77. Yang L., Huang X.E., Xu L. et al. Acidic pelvic drainage as a predictive factor for anastomotic leakage after surgery for patients with rectal cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2013; 14 (9):5441-7.
78. Yang L., Huang X.E., Zhou J.N. Risk assessment on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: an analysis of 753 patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14 (7):4447-53.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ – ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА (обзор литературы)

Шелыгин Ю.А.,^{1,2} Головенко О.В.,² Головенко А.О.,¹ Сухина М.А.¹

¹ ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва (директор – д.м.н., профессор Ю.А. Шелыгин)

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, кафедра колопроктологии, г. Москва (ректор – академик РАМН, д.м.н., профессор Л.К. Мошетова)

[Ключевые слова: Clostridium difficile, псевдомембранозный колит, трансплантация фекальной микробиоты, антибиотико-ассоциированная диарея]

FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION – PERSPECTIVES OF USE IN BOWEL DISEASES (REVIEW)

Shelygin U.A., Golovenko O.V., Golovenko A.O., Sukhina M.A.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

[Key words: Clostridium difficile, pseudomembranous colitis, fecal microbiota transplantation, antibiotic-associated diarrhea]

Адрес для переписки: Головенко Алексей Олегович, ФГБУ ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих Минздрава России, ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423, тел.: (499) 199-26-15, e-mail: drgolovenko@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотико-ассоциированная диарея – частое осложнение лекарственной терапии, развивающееся у 5-25% пациентов, принимающих антибиотиков. Первое время ее развитие связывали с золотистым стафилококком, однако, уже в 1978 г. было показано, что большинство случаев диареи при приеме антибактериальных средств обусловлено инфекцией *Clostridium difficile*, представляющей анаэробную грампозитивную бактерию, присутствующую в составе просветной микрофлоры у 2-5% здорового взрослого населения и у 15-40% пациентов, часто получающих антибиотики [43]. Прием клиндамицина, ампициллина, амоксициллина и цефалоспоринов угнетает рост штаммов кишечной палочки, подавляющих жизнедеятельность *C. difficile*, что приводит к ее быстрому размножению и выработке бактериальных токсинов, обуславливающих различные клинические проявления. Наиболее тщательно охарактеризованными токсинами являются энтеротоксин (токсин А) и цитотоксин (токсин В). Токсин А, стимулируя гуанилатциклазу, способствует секреции жидкости в просвет кишечника и запускает развитие

диареи. Токсин В и, в меньшей степени, токсин А, связываются со специфическими рецепторами энтероцитов и, катализируя изменения мембранных белков (Rho-ГТФаз), проникают внутрь клетки, препятствуют нормальной полимеризации актина, повреждают цитоскелет и нарушают целостность эпителиального барьера [65].

Инфекция *Clostridium difficile*, представляя собой разновидность антибиотико-ассоциированной диареи, обуславливает наиболее тяжелую ее форму – псевдомембранозный колит – дифтеритическое воспаление толстой кишки, сопровождающееся появлением диффузной гиперемии, отека слизистой оболочки кишки с утолщением ее стенки и образованием очагов характерного фибринозного налета («псевдомембран») в виде бляшек желтовато-белого цвета. Инфекция *C. difficile*, не всегда являясь причиной антибиотико-ассоциированной диареи, обнаруживается у 90-100% больных псевдомембранозным колитом [53].

Рисунок 1 иллюстрирует современное понимание терминов «антибиотико-ассоциированная диарея», «инфекция *C. difficile*», «псевдомембранозный колит», которые не следует воспринимать как синонимы: псевдомембранозный колит является раз-

новидностью инфекции *C. difficile*, которая, в свою очередь, относится к одному из видов антибиотико-ассоциированной диареи, которую способна вызывать и неклостридиальная кишечная флора. Заболеваемость инфекцией *Clostridium difficile* (ИКД) за последние 10-15 лет увеличивается в эпидемическом масштабе. В США с 1996 по 2003 г. число случаев ИКД возросло в 2 раза с 98 000 до 178 000 случаев, а по данным выписок из клиник – с 31 до 61 случая на 100 000 пациентов [51], при этом летальность увеличилась с 1,2% в 2000 г. до 2,3% – в 2004 г. [78]. К 2010 г. в госпиталях США и в лечебных учреждениях для хронических больных ежегодно регистрировалось от 500 000 до 700 000 случаев ИКД, а дополнительные расходы на лечение составили, приблизительно, 3,2 млрд. долларов [53]. Во многом вспышка ИКД связана с распространением более вирулентных штаммов этого патогенного микроорганизма [2,37,40].

В настоящее время «первая линия терапии» ИКД включает, если это возможно, отмену антибиотика, вызвавшего диарею, и, в зависимости от тяжести заболевания, назначение метронидазола, ванкомицина, или фидаксомицина [22,65]. Большинство пациентов с ИКД первоначально отвечают на это лечение, но частота рецидивов составляет 15-30% [7]. У пациентов с одним рецидивом вероятность второго рецидива составляет почти 40%, а после второго рецидива риск третьего рецидива возрастает до 65% [39]. Рецидивы обычно лечатся повторными курсами метронидазола, перорального ванкомицина или пролонгированными курсами ванкомицина по интермиттирующей схеме [65]. Высокая частота рецидивов ИКД обуславливает необходимость поиска альтернативных методов лечения, из которых трансплантация фекальной микробиоты представляется самым рациональным и прямым путем [4].

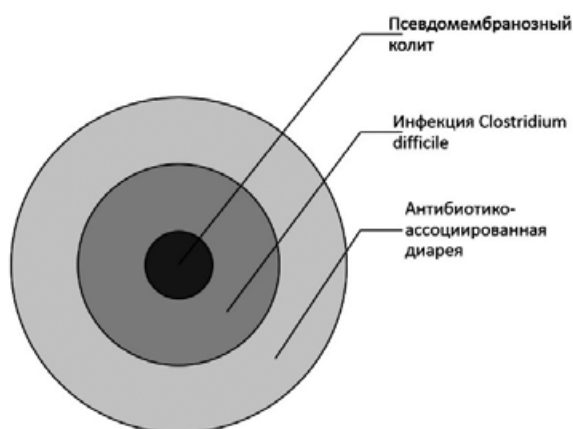


Рисунок 1. Взаимосвязь терминов, применяемых для описания антибиотико-ассоциированной диареи

Трансплантация фекальной микрофлоры (ТФМ) – это инфузия фекальной суспензии от здорового человека в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) другого человека с целью восстановления стабильного микробного сообщества в кишечнике [73]. ТФМ – не новый терапевтический метод. Пероральное назначение суспензии фекалий человека пациентам с пищевыми отравлениями и тяжелой диареей было впервые описано Ge Hong в IV веке н. э. в Китае [76]. В 16 веке Li Shizhen использовал различные продукты из стула для лечения диареи, лихорадки, боли, рвоты и запора [76]. В 17 веке ТФМ использовалась в ветеринарии [14]. Первым об использовании фекальных клизм у людей для лечения псевдомембранозного энтероколита сообщали в 1958 г. Eiseman et al. [27]. К сожалению, этот опыт был забыт вплоть до 1978 г., когда удалось доказать связь инфекции *Clostridium difficile* с возникновением антибиотико-ассоциированного псевдомембранозного колита [31,40].

В последние годы резко возрос интерес к ТФМ при заболеваниях, в основе которых лежит дисбиоз. Дисбиоз является следствием глобального роста резистентности микроорганизмов к антибиотикам [16]. Дисбиозу отводится важная роль в патогенезе воспалительных [62] и функциональных заболеваний кишечника [10,20,23], метаболического синдрома [68,77], психических расстройств [38], аутоиммунных заболеваний [49], аллергической патологии [59] и опухолей [32].

Одной из причин дисбиоза и последующего развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) может быть применение антибиотиков в течение 2-5 лет до установления диагноза язвенного колита или болезни Крона [64]. Есть все основания считать, что восстановление нормального баланса кишечной флоры посредством ТФМ может оказывать лечебный эффект при ВЗК [11,16]. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника (СРК) развивается почти у 30% больных, перенесших острые гастроэнтериты, что свидетельствует о значительной роли нарушений кишечной микробиоты в патогенезе СРК [24,25,56]. Пробиотики могут восстанавливать нарушенный микробиоценоз у пациентов с СРК [56,29]. Донорский стул, таким образом, может рассматриваться как самый совершенный пробиотик [4].

Научная основа применения ТФМ при заболеваниях ЖКТ

В последние годы отмечается существенный прогресс в изучении резидентной кишечной микробиоты благодаря таким научным проектам как Human Microbiome Project [69] и European-based Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT)

[55]. Результаты этих исследований показали, что микробиота кишечника имеет во много раз больший геном, чем все клетки тела человека [55].

Микробиота играет решающую роль в гомеостазе здоровых людей, участвуя в метаболизме нутриентов, защите от оппортунистических патогенов, развитии иммунной системы и регуляции барьерной функции кишечника [5,43,67].

Специфический баланс кишечного микробного многообразия человека имеет индивидуальные колебания, которые зависят от санитарных условий, социального статуса и генетики [28,74].

В настоящее время общепризнано, что нарушение нормального баланса кишечной микробиоты при лечении антибиотиками приводит к ИКД [44]. У больных с двумя и более рецидивами ИКД отмечается более выраженное снижение видового многообразия микрофлоры и редукция фило типов Bacteroidetes и Firmicutes в сравнении с пациентами с первым эпизодом антибиотико-ассоциированной диареи или ИКД [21].

Результаты экспериментальных исследований на животных подтверждают взаимосвязь возникновения ИКД с приемом антибиотиков и последующим развитием дисбиоза. Lawley et al. [48] разработали модель ИКД у мышей, которым вводили антибиотик клиндамицин, а затем инфицировали штаммом *S.difficile* 027/VI, выделенным у пациентов с ИКД. В итоге у мышей развивалось хроническое заболевание с персистирующим дисбиозом, редукцией многообразия микрофлоры ЖКТ и постоянной ИКД. Гомогенизированные фекалии от здоровых мышей, которые использовались при проведении ТФМ, устраняли ИКД и позволяли восстановить нормальную жизнедеятельность мышей. Несмотря на то, что экспериментальная модель на мышах не полностью отражает патологические процессы, происходящие в организме человека, она убедительно подтверждает роль антибиотиков в уменьшении колонизационной резистентности – совокупности механизмов, поддерживающих стабильность популяционного и количественного состава компонентов нормального микробиоценоза. Это создает благоприятные условия для последующей инвазии патогенных бактерий. Данная патогенетическая модель применима не только для ИКД, но и для других оппортунистических инфекций. По-видимому, существует множество механизмов, формирующих терапевтические эффекты донорских фекалий. Одним из эффектов ТФМ является подавление роста патогенных микроорганизмов за счет выработки бактериоцинов [70].

Однако модель ИКД плохо применима для других заболеваний, в патогенезе которых важная роль отводится дисбиозу [16]. Например, при идиопа-

тическом язвенном колите (ЯК) ремиссия не наступает после первой процедуры ТФМ, что обычно наблюдается при ИКД. Этот факт отражает наличие при ЯК более резистентного и хронического дисбиоза, который требует более длительного назначения ТФМ для восстановления целостности поврежденной слизистой оболочки кишечника [66].

Специфические инфекционные агенты, такие как *Mycobacterium paratuberculosis* и инвазивная *E.coli*, рассматривались в качестве этиологических факторов болезни Крона (БК), однако, доказать их этиологическую роль пока не удалось [62]. Согласно альтернативной гипотезе, которая сейчас широко распространена, считается, что ВЗК возникают в результате постоянной антигенной стимуляции непатогенными комменсалами, ведущей к чрезмерному увеличенному длительному иммунному ответу у генетически предрасположенных людей [62].

Дисбиоз, то есть дисрегуляция протективных и условно-патогенных комменсалов является механизмом, с помощью которого кишечная флора, по-видимому, приводит к развитию ВЗК [61]. Обычно у пациентов с ВЗК имеется избыточное количество Enterobacteriaceae и недостаток *Faecalibacterium prausnitzii* и Firmicutes (особенно, Lachnospiraceae и Bacteroidetes). Кроме того, у больных ВЗК отмечается уменьшение на 30-50% биологического разнообразия кишечной микробиоты [30,62,67].

По-видимому, ТФМ оказывает терапевтический эффект за счет восстановления баланса микробиоты [15,47]. Микрофлора фекалий фактически является специфическим органом, поэтому ТФМ можно рассматривать как вариант трансплантации органов, несмотря на отсутствие иммунных реакций отторжения [15].

С помощью метода исследования полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ; Restriction fragment length polymorphism, RFLP) и методов генетического секвенирования было показано, что в течение 2 недель после ТФМ количественный и качественный состав бактерий фекалий реципиента и донора становятся идентичными. Отмечается доминирование *Bacteroides* spp, и эти изменения сохраняются в течение более 30 дней после ТФМ [34,46].

Методология трансплантации фекальной микробиоты

А. Способы введения фекалий в кишечник

До 1989 г. для ТФМ чаще всего использовалась ретенционная клизма [9]. Реже применялись аль-

тернативные методы введения фекалий – с помощью назогастрального зонда [1], колоноскопа [54] или лечебных клизм, которые выполнял сам пациент [63]. К 2012 г. было проведено более 400 процедур ТФМ. У 75% больных ТФМ осуществлялась с помощью колоноскопа или ретенционной клизмы, у 25% пациентов введение материала выполнялось через назогастральный или назоудоденальный зонд, либо через гастроскоп [17,35]. Нет единого мнения о наиболее эффективном способе ТФМ, хотя большинство авторов отдают предпочтение колоноскопии перед ретенционными клизмами. При использовании клизм вводимый субстрат достигает только левого изгиба ободочной кишки [54], в то время как с помощью колоноскопа материал можно доставить в терминальный отдел подвздошной кишки [17].

Б. Подготовка суспензии фекалий

Пациентам, которым планируется ТФМ в связи с рецидивирующей ИКД, за 2-3 дня до процедуры обычно рекомендуют прекратить прием антимикробных препаратов, которые были назначены для лечения ИКД. За сутки до проведения ТФМ всем пациентам рекомендуется очищение кишечника с помощью полиэтиленгликоля или любого другого из существующих методов подготовки.

Чаще всего для ТФМ использовали донорский стул, полученный в течение 8 часов после дефекации. Реже применяли замороженный стул от стандартизированных доноров, полученный через 1-8 недель после дефекации. Фекалии размораживались и вводились в кишечник с помощью колоноскопа. При рецидивирующей ИКД эффективность замороженных фекалий была такой же, как и свежего стула [35]. Наличие социальных или родственных связей между донором и реципиентом не влияло на исход лечения [18,33].

Оптимальное количество фекалий для ТФМ не установлено. Однако, как следует из последних обзоров, рецидивы ИКД были в 4 раза чаще у больных, которым вводилось менее 50 г стула [33]. Стул чаще всего переводился в суспензию с помощью небактериостатического физиологического раствора. Иногда использовались вода и другие разбавители (в том числе, йогурт и молоко). При этом существенных различий в клинической эффективности (скорость устранения патологических симптомов и частота рецидивов), в зависимости от вида разбавителя, не отмечено [33]. Донорский стул смешивался с разбавителем до консистенции, которая позволяла инъецировать состав в биопсийный канал колоноскопа. До аспирации в шприц суспензия фильтровалась через марлевые подушечки или сетчатый фильтр с целью удаления крупных

частиц материала. Объем суспензии стула, используемый для ТФМ, колебался от 200 мл до 500 мл или более. Создавалось впечатление, что терапевтический ответ на ТФМ возрастал при увеличении объема вводимой суспензии [33].

В. Скрининг доноров

Безопасность процедуры для реципиента является «краеугольным камнем» при назначении ТФМ. Критериями исключения для донора является широкий спектр заболеваний и социальных факторов: лечение антибиотиками в течение 3 месяцев, предшествующих процедуре; прием иммуносупрессоров или химиотерапевтических препаратов; носительство ВИЧ, гепатита В или С; активные инфекционные заболевания; патологическое ожирение; воспалительные и функциональные заболевания кишечника; аллергические заболевания; злокачественные новообразования ЖКТ или полипоз; сексуальное поведение, связанное с высоким риском инфицирования; прием запрещенных препаратов; недавнее пребывание в местах заключения или регионах с эндемической диареей. Кровь донора должна быть исследована на ВИЧ, гепатит А, В и С. Стул донора необходимо исследовать на наличие патогенной микрофлоры (посев кала); гельминтов и простейших; токсина *C.Difficile*; антигена лямблий; антигенов *Cryptosporidium* и *Helicobacter pylori* (если используется пероральный путь введения) [9].

Г. Юридические аспекты проведения ТФМ

«Триумфальное шествие» ТФМ в США было остановлено в сентябре 2013 г. управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), которое объявило, что фекальная микробиота должна рассматриваться как исследуемый новый лекарственный препарат или биологическая субстанция (Investigational New Drug, IND). Это решение резко сузило круг потенциальных медицинских центров, готовых применять ТФМ. В настоящее время требуется специальное разрешение FDA для проведения этой процедуры, выполнение множества юридических процедур, в частности заполнение информированного согласия пациентом [42].

Согласно инструкции FDA, процедуру ТФМ разрешается проводить больным ИКД, у которых отсутствует эффект от стандартной терапии без использования исследуемых новых препаратов (IND). От лечащего врача пациент должен получить адекватное информированное согласие. Как минимум, такое согласие должно включать формулировку, что использование ТФМ для лечения ИКД пока изучается и ведется дискуссия о потенциальных рисках ТФМ. Фекальная суспензия для

ТФМ должна быть получена от донора, который известен пациенту или лицензированной организации, предоставляющей медицинские услуги. И, наконец, донор и стул донора должны быть отобраны и исследованы под руководством квалифицированного специалиста. FDA также требует применять инструкцию для исследуемых новых препаратов в случае использования ТФМ при всех других заболеваниях ЖКТ и заболеваниях, не относящихся к ЖКТ [42]. В других странах, в том числе Российской Федерации, нормативные документы, регулирующие выполнение ТФМ, пока отсутствуют.

Рецидивирующая инфекция *Clostridium difficile*

В настоящее время выводы об эффективности ТФМ при ИКД основываются, главным образом, на результатах серий клинических наблюдений из различных медицинских учреждений [45,50,52,57,58,60,75]. В систематическом обзоре Gough E. [33] обобщены результаты лечения 317 пациентов из 8 стран и 27 центров [33]. От рецидивирующей ИКД и псевдомембранозного колита были излечены от 81% до 100% (в среднем, 92%) пациентов. У 89% пациентов симптомы исчезли уже после первой процедуры.

Dodin M. et al. [26] на основании анализа 36 литературных источников сообщили, что куммулятивный показатель эффективности лечения у 583 больных с ИКД, которым была выполнена ТФМА, составил 90% [26].

В ходе мультицентрового исследования, в котором участвовали 77 больных с рецидивирующей ИКД из 5 центров, излечение было достигнуто у 98%. Средняя длительность анамнеза составила 11 месяцев. У большинства пациентов (74%) диарея исчезла в течение 3 дней. Процедура ТФМ выполнялась посредством колоноскопии [18]. О немедленном исчезновении симптомов и длительном отсутствии диареи после ТФМ при рецидивирующей ИКД также сообщали другие авторы [14,33,57,75]. Некоторые авторы после ТФМ наблюдали у реципиентов стойкое восстановление популяции нормальных комменсальных микроорганизмов [34,46].

При рецидивирующей ИКД проведение ТФМ с помощью колоноскопа или ретенционной клизмы было более эффективным по сравнению с введением материала через назогастральный зонд или гастроскоп [33].

Возможно, покажется странным, но пациенты рассматривали ТФМ как вполне приемлемый метод лечения. Так 97% пациентов с рецидивирующей ИКД, принимавшие участие в мультицентровом исследовании, сообщили о готовности еще раз

подвергнуться процедуре ТФМ, если у них будет повторный эпизод ИКД, а 53% заявили, что они выберут ТФМ, а не антибиотики в качестве «первой линии» терапии [18].

Стандартизованные замороженные донорские фекальные бактериальные препараты использовались для лечения рецидивирующей ИКД с таким же клиническим эффектом, как и свежие фекальные образцы [35]. В последнем руководстве 2013 г. по диагностике, лечению и профилактике ИКД рекомендуется проводить ТФМ больным с третьим рецидивом ИКД в случае неэффективности интермиттирующего курса лечения ванкомицином [65]. В последнем систематическом обзоре Bagdasarian N. et al. [6], посвященном диагностике и лечению ИКД у взрослых, проведен анализ 4682 публикаций из баз Ovid MEDLINE и Cochrane с января 1978 г. по октябрь 2014 г., из них 196 обзоров литературы. В заключении систематического обзора авторы дают следующие рекомендации: диагностические тесты на ИКД должны выполняться только у пациентов, имеющих симптомы заболевания; стратегия лечения должна основываться на тяжести заболевания, характере предшествующей ИКД и индивидуальных факторах риска. Ванкомицин является препаратом выбора при тяжелой или осложненной ИКД без или в сочетании с дополнительной терапией. Метронидазол подходит для легких форм заболевания. Фидаксомин является терапевтическим выбором для больных с рецидивирующей ИКД или высоким риском рецидивов. ТФМ купирует симптомы рецидивирующей ИКД, но ее роль при первичной и тяжелой ИКД не выяснена [6].

Воспалительные заболевания кишечника

Borody T.J. et al. [13] сообщили об успешном опыте лечения 6 больных язвенным колитом (ЯК) с помощью ТФМ. Исследуемая группа включала 3 мужчин и 3 женщин. Возраст больных колебался от 25 до 53 лет. Длительность анамнеза ЯК у всех пациентов была около 5 лет. У всех больных отмечались тяжелые рецидивирующие симптомы ЯК. Диагноз ЯК был подтвержден при колоноскопии и гистологическом исследовании. Донорами фекальной флоры были здоровые взрослые люди, которые прошли тщательное обследование на паразитарные и бактериальные инфекции. Пациенты были подготовлены к ТФМ с помощью перорального лаважа полиэтиленгликолем. Фекальная суспензия вводилась в толстую кишку посредством ретенционных клизм ежедневно в течение 5 дней. Через неделю после окончания процедур ТФМ отмечено исчезновение некоторых симптомов ЯК. Полное купирование всех симптомов было достигнуто

у всех больных через 4 месяца после курса ТФМ. К этому времени были отменены все препараты, которые ранее использовались для лечения ЯК. Клиническая, эндоскопическая и гистологическая ремиссия сохранялась от 1 года до 13 лет без использования каких-либо медикаментов, в том числе, ТФМ.

ТФМ может быть эффективным способом лечения рефрактерного ЯК, однако требуются неоднократные инфузии для сохранения ремиссии. ТФМ может дать более выраженный терапевтический ответ у больных, которые связывают начало ЯК с дисбактериозом, вызванным приемом антибиотиков или сопутствующей кишечной инфекцией [16].

Информация об эффективности ТФМ при болезни Крона пока только накапливается и необходимы контролируемые исследования для того, чтобы установить ее роль, если она вообще существует [4].

Функциональные расстройства кишечника

Информация об использовании ТФМ при функциональных расстройствах кишечника крайне скудна. Andrews P. et al. сообщили об успешном опыте использования ТФМ у 45 больных с хроническим запором, которым первое введение фекальной суспензии осуществлялось через колоноскоп, а последующие введения – с помощью ретенционных клизм. У 89% больных отмечено облегчение дефекации, метеоризма и абдоминальной боли. Нормальная дефекация без использования слабительных сохранялась у 18 (60%) из 30 пациентов, с которыми удалось установить контакт через 9-19 месяцев [3].

Безопасность ТФМ

Отдаленные результаты ТФМ у 77 больных с рецидивирующей ИКД были изучены в мультицентровом исследовании, включавшем 5 центров [18]. Пациенты наблюдались в течение 3 мес. после ТФМ. У некоторых больных отмечались транзиторные жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта или нарушение частоты стула в течение нескольких дней после ТФМ: отсутствие стула, спастические боли в животе, урчание и метеоризм. Аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, синдром Шегрена, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и периферическая нейропатия) возникли у 4 из 77 больных, хотя точная взаимосвязь между началом аутоиммунных заболеваний и ТФМ не была очевидной, и детальная информация об этих заболеваниях недостаточная [18].

Безопасность ТФМ изучалась в ретроспективном мультицентровом исследовании (16 центров)

у больных с иммунной недостаточностью [42]. Под наблюдением находились 75 взрослых и 5 детей, которым проводилась ТФМ в связи с рефрактерной (11%), рецидивирующей (55%) или тяжелой ИКД (34%). 79% больных находились на амбулаторном лечении в момент проведения ТФМ. Причиной иммунодефицита у 3 больных была ВИЧ инфекция, у 19 – трансплантация органа, у 7 – онкологические заболевания, у 36 – иммуносупрессивная терапия по поводу ВЗК, и у 15 – другие заболевания или терапия. Средняя длительность периода наблюдения после ТФМ составила 11 месяцев (диапазон 3-46 мес.). Частота излечения от ИКД после одной процедуры ТФМ составила 78%. У 62 больных не было рецидивов ИКД в течение ближайших 12 мес. после ТФМ. 12 больным потребовалась повторная ТФМ, из них у 8 в дальнейшем не было рецидивов ИКД. Таким образом, итоговая частота излечения от ИКД в этой популяции составила 89%. Серьезные побочные эффекты в течение 12 недель после ТФМ отмечены у 12 (15%) больных, из них 10 больных были госпитализированы с различными показаниями. Констатированы 2 летальных исхода в течение 12 недель после ТФМ. У одного больного смерть наступила из-за нарушения дыхания при выполнении седации, назначенной для проведения колоноскопической ТФМ, второй летальный исход не был связан с ТФМ. Ни в одном случае не было зарегистрировано новых инфекционных или других заболеваний, обусловленных ТФМ. Три пациента сообщили о незначительном дискомфорте в животе, который купировался самостоятельно. У 5 (14%) больных с ВЗК после ТФМ возник рецидив заболевания. Трех пациентам с ЯК была выполнена колэктомия в течение 100 дней после ТФМ в связи с тяжелым течением ЯК.

Таким образом, эти два достаточно крупных мультицентровых исследования демонстрируют высокую эффективность ТФМ в отношении ИКД и незначительное количество серьезных побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существуют серьезные научные предпосылки для всестороннего изучения ТФМ при инфекционных, воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника.

Фекалии здорового человека являются биологически активной комплексной смесью живых микроорганизмов с огромным терапевтическим потенциалом в отношении множества заболеваний: инфекции *Clostridium difficile* [21,34,46], воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

[11,12-14], а также метаболических нарушений – ожирения и диабета [72,73].

Главное преимущество ТФМ по сравнению с другими способами манипуляции микрофлорой кишечника, например, использованием антибиотиков, пребиотиков и пробиотиков, заключается в том, что ТФМ обеспечивает реципиента полным спектром микроорганизмов здорового человека. С помощью ТФМ можно лечить плохо изученные дисбиотические состояния, не дожидаясь, пока будет расшифрован весь комплекс структурных и функциональных патогенетических хитросплетений дисбиоза [16].

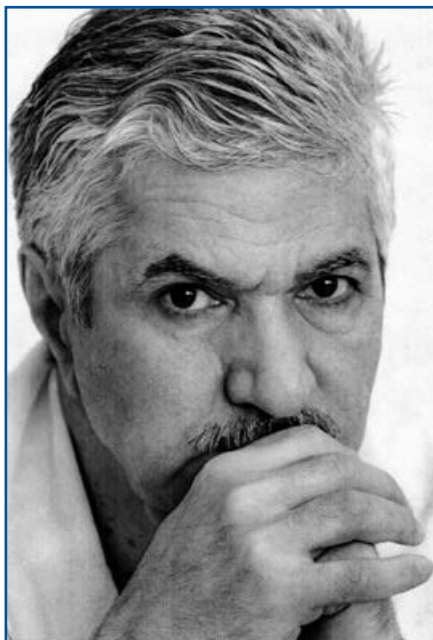
ЛИТЕРАТУРА

1. Aas J., Gessert C.E., Bakken J.S. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin. Infect. Dis.* – 2003; 36:580-585.
2. Ananthakrishnan A.N. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* – 2011; 8:17-26.
3. Andrews P., Borody T.J., Shortis N.P. et al. Bacteriotherapy for chronic constipation – long term follow-up. *Gastroenterology.* – 1995;108:A563.
4. Aroniadis O.C., Brandt L.J. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2013. Jan;29 (1):79-84.
5. Bäckhed F., Fraser C.M., Ringel Y. et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe.* – 2012; 12: 611-622.
6. Bagdasarian N., Rao K., Malani P.N. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA.* – 2015, Jan 27;313 (4):398-408.
7. Bakken J.S. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* – 2009; 15:285-289.
8. Bennet J.D. Brindkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet.* – 1989; 1:164.
9. Bakken J.S., Borody T., Brandt L.J. et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin. Gastroenterol. and Hepatol.* – 2011; 9:1044-1049.
10. Bercik P., Wang L., Verdu E.F. et al. Visceral hyperalgesia and intestinal dysmotility in a mouse model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology.* – 2004;127 (1):179-187.
11. Borody T.J., George L., Andrews P.J. et al. Bowel flora alteration: a potential cure of inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med. J. Aust.* – 1989; 150:604.
12. Borody T.J., Leis S., McGrath K. et al. Treatment of chronic constipation and colitis using human probiotic infusions: In: *Probiotics, prebiotics and new foods conference, Universita Urbaniana, Rome.* – September 2-4, 2001.
13. Borody T.J., Warrne E.F., Leis S. et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J. Clin. Gastroenterol.* – 2003; 37:42-47.
14. Borody T.J., Warren E.F., Leis S.M. et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004; 38:475-483.
15. Borody T.J., Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011; 9:88-96.
16. Borody T.J., Brandt L.J., Paramsothy S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2014, Jan;30 (1):97-105.
17. Brandt L.J., Reddy S.S. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J. Clin. Gastroenterol.* – 2011;45:S159-S167.
18. Brandt L.J., Aroniadis O.C., Mellow M. et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.* – 2012; 107:1079-1087.
19. Brandt L.J., Aroniadis O.C., Greenberg A. et al. Safety of fecal microbiota transplantation (FMT) in immunocompromised (Ic) patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Am. J. Gastroenterol.* – 2013; 108 (suppl 1): A1840.
20. Caenepeel P., Janssens J., Vantrappen G. et al. Interdigestive myoelectric complex in germ-free rats. *Dig. Dis. Sci.* – 1989;34 (8):1180-1184.
21. Chang J.Y., Antonopoulos D.A., Kalra A. et al. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J. Infect. Dis.* – 2008; 197:435-438.
22. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect. Control and Hosp Epidemiol.* – 2010; 31:431-455.
23. Collins S., Verdu E., Denou E. et al. The role of pathogenic microbes and commensal bacteria in irritable bowel syndrome. *Dig. Dis.* – 2009;27 (suppl 1):85-89.
24. Collins S.M., Chang C., Mearin F. Postinfectious chronic gut dysfunction: from bench to bedside. *Am. J. Gastroenterol. Suppl.* – 2012; 1:2-8.
25. Dunlop S.P., Jenkins D., Neal K.R. et al. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterol.* – 2003; 125:1651-1659.

26. Dodin M., Katz D.E. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Int. J. Clin. Pract.* – 2014; 68: 363-368.
27. Eiseman B., Silen W., Bascom G.S. et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* – 1958; 44:854-859.
28. Flint H.J. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr. Rev.* – 2012; 70 Suppl 1: S10-S13.
29. Foxx-Orenstein A.E., Chey W. Manipulation of the gut microbiota as a novel treatment strategy for gastrointestinal disorders. *Am. J. Gastroenterol. Suppl.* – 2012; 1:41-46.
30. Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R.A. et al. Molecular-phylogenetic characterization of the microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007; 104:13780-13785.43,44.
31. Freeman J., Bauer M.P., Baines S.D. et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010; 23: 529-549.
32. Gold J.S., Bayar S., Salem R.R. Association of *Streptococcus bovis* bacteremia with colonic neoplasia and extracolonic malignancy. *Arch. Surg.* – 2004; 139: 760-765.
33. Gough E., Shaikh H., Manges A.R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* – 2011; 53:994-1002.
34. Grehan M.J., Borody T.J., Leis S.M. et al. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010; 44:551-561.
35. Hamilton M.J., Weingarden A.R., Sadowsky M.J. et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.* – 2012; 107:761-767.
36. Hamilton M.J., Weingarden A.R., Unno T. et al. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut. Microbes.* – 2013; 4:12: 335-35.
37. He M., Miyajima F., Roberts P. et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nature genetics.* – 2013; 45:109-13.
38. Hornig M. The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness. *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013; 25: 488-795.
39. Huebner E.S., Surawicz C.M. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Gastroenterol. Hepatol.* – 2006; 2:203-208.
40. Kelly C.P., La Mont J.T. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N. Engl. J. Med.* – 2008; 359: 1932-1940.
41. Kelly C.R., Ihunnah C., Fischer M. et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am. J. Gastroenterol.* – 2014 Jul;109 (7):1065-71.
42. Kelly C.R., Kunde S.S., Khoruts A. Guidance on preparing an investigational new drug application for fecal microbiota transplantation studies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014 Feb;12 (2):283-8.
43. Khanna S., Pardi D.S., Aronson S.L. et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* – 2012; Jan. 107 (1):89-95.
44. Khanna S., Tosh P.K. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin. Proc.* – 2014; 89: 107-114.
45. Khan M.A., Sofi A.A., Ahmad U. et al. Efficacy and safety of, and patient satisfaction with, colonoscopic-administered fecal microbiota transplantation in relapsing and refractory community- and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014 Sep;28 (8):434-8.
46. Khoruts A., Dicksved J., Jansson J.K. et al. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea. *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010; 44:354-360.
47. Kyne L., Farrell R.J., Kelly C.P. *Clostridium difficile*. *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2001; 30:753-777.
48. Lawley T.D., Clare S., Walker A.W. et al. Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice. *PLoS. Pathog.* – 2012; 8:e1002995.
49. Luckey D., Gomez A., Murray J. et al. Bugs & us: the role of the gut in autoimmunity. *Indian. J. Med. Res.* – 2013 Nov;138 (5):732-43.
50. Lund-Tonnesen S., Berstad A., Schreiner A. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea treated with homologous feces. *Tidsskr.Nor. Laegeforen.* – 1998; 118:1027-1030.
51. McDonald L.C., Owings M., Jernigan D.B. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals. *Emerg. Infect. Dis.* – 2006; 12:409-415.
52. MacConnachie A.A., Fox R., Kennedy D.R. et al. Faecal transplant for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a UK case series. *Q. J. Med.* – 2009; 102:781-784.
53. O'Brien J.A., Lahue B.J., Caro J.J. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect. Control*

- Hosp. Epidemiol. – 2010; 31:431-455.
54. Persky S., Brandt L.J. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. *Am. J. Gastroenterol.* – 2000; 95:3283-3285.
55. Qin J., Li R., Raed J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* – 2010; 464:59-65.
56. Ringel Y., Quigley E.M.M., Lin H. Using probiotics in gastrointestinal disorders. *Am. J. Gastroenterol. Suppl.* – 2012; 1:34-40.
57. Rohlke F., Surawicz C.M., Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent- *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010; 44:567-570.
58. Russell G., Kaplan J., Ferraro M.J. et al. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Paediatrics.* – 2010; 126:e239-e242.
59. Russell S.L., Finlay B.B. The impact of gut microbes in allergic diseases. *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2012; 28: 563-569.
60. Rubin T.A., Fessert C.E., Aas J. Stool transplantation for older patients with *Clostridium difficile* infection. *JAGS.* – 2009.
61. Sartor RB, Mazmanian SK. Intestinal microbes in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol. Suppl.* – 2012; 1:15-21.
62. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C. et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* – 2010; 90 (3):859-904.
63. Silverman M.S., Davis I., Pillai D.R. Success of self-administered home fecal transplantation for chronic *Clostridium difficile* infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010; 8:471-473.
64. Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* – 2011; 106:2133-2142.
65. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am. J. Gastroenterol.* – 2013 Apr; 108 (4):478-98.
66. Swidsinski A., Weber J., Loening-Baucke V. et al. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J. Clin. Microbiol.* – 2005; 43:3380-3389.
67. Tappenden K.A., Deutsch A.S. The physiological relevance of the intestinal microbiota-contributions to human health. *J. Am. Coll. Nutr.* – 2007; 26: 679S-683S.
68. Tilg H., Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J. Clin. Invest.* – 2011; 121: 2126-2132.
69. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. The human microbiome project. *Nature.* – 2007; 449:804-810.
70. Tvede M., Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet.* – 1989; i:1156-1160.
71. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* – 2013; 368:407-15.
72. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* – 2012; 143: 913-916.
73. Xu M.Q., Cao H.L., Wang W.Q. et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J. Gastroenterol.* – 2015 Jan 7; 21 (1):102-11.
74. Yatsunenkov T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* – 2012; 486: 222-227.
75. Yoon S.S., Brandt L.J. Treatment of refractory/ recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy. A case series of 12 patients. *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010; 22:562-566.
76. Zhang F., Luo W., Shi Y. et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol.* – 2012; 107:1755.
77. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat. Rev. Microbiol.* – 2013; 11: 639-647.
78. Zilberberg M., Shorr A.F., Kollef M.H. Increase in adult *Clostridium difficile* related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg. Infect. Dis.* – 2008; 14:929-931.

ЮБИЛЕЙ 60 ЛЕТ



ВЕЛИЕВ ТИМУР ИДАЯТОВИЧ

К 60-летию со дня рождения Велиев Тимур Идаятович родился 18 сентября 1955 года в городе Баку. После окончания школы служил в рядах вооружённых сил в Алтайском крае. С 1975 г. по 1981 г. учился в Алтайском государственном медицинском институте.

С 1981 г. по 1985 г. работал врачом-хирургом в Железнодорожной больнице под руководством профессора И.И. Неймарка. С 1985 г. по 1987 г. учился в клинической ординатуре под руководством профессора Я.Н. Шойхета и Ю.М. Дедерера. С 1985 года по настоящее время работает в краевом колопроктологическом отделении на базе городской больницы № 4 города Барнаула. Врач высшей категории по колопроктологии и эндоскопии. В 2001 году прошёл стажировку в Лондоне в госпитале Святого Марка. В 2003 году защитил кандидатскую диссертацию. Был участником съездов и конференций по колопроктологии в городах: Самаре, Москве, Санкт-Петербурге, Ташкенте, Белгороде, Одессе, Астрахани, Ставрополе, Кемерово, Смоленске. Член Ассоциации колопроктологов России, Великобритании и Ирландии.

С 2008 года по рекомендации научного Совета Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности назначен главным внештатным колопроктологом Алтайского края. Является руководителем специализации по колопроктологии в Алтайском государственном медицинском университете. Научные изыскания Велиева Т.И. посвящены проблемам органосохраняющих операций и эндоскопическому удалению опухолей толстой кишки. Вместе с коллегами разработаны и внедрены новые методы лечения доброкачественных и злокачественных опухолей толстой кишки.

Автор 38 научных работ. Его лекции и занятия для врачей отличаются высокой научностью, эрудицией и в то же время просты и доступны для понимания. Сотни пациентов благодарны Велиеву Т.И. за его трудолюбие, высокий профессионализм, доброжелательность и истинное милосердие.

Ученики, пациенты и коллеги поздравляют Тимура Идаятовича с 60-летним юбилеем и желают крепкого здоровья и успехов в дальнейшей работе на благо жителей Алтайского края.

ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2015 ГОДУ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Claudio Fiocchi
ЭТИОПАТОГЕНЕЗИС OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО: ГОЛОВЕНКО А.О.) 1 (51), 5-20
- Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Фоменко О.Ю.
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО МЕГАРЕКТУМ 3 (53), 10-16
- Батищев А.К., Титов А.Ю., Костарев И.В., Орлова Л.П.
ПОДКОЖНОЕ ИССЕЧЕНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО КОПЧИКОВОГО ХОДА: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ, НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 2 (52), 11-17
- Белоус С.С., Халиф И.Л., Конович Е.А., Широких К.Е.
ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА 4 (54), 11-18
- Васильев С.В., Смирнова Е.В., Попов Д.Е., Семенов А.В., Савичева Е.С.
СРАВНЕНИЕ ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ТЕСТА COLON VIEW HV AND HV/HT С ГВАЯКОВЫМ ТЕСТОМ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ 3 (53), 17-22
- Веселов В.В., Ачкасов С.И., Ваганов Ю.Е.,
Скридлевский С.Н., Меркулова Е.С., Мгвралашвили Д.А.
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РУБЦОВЫХ СТРИКТУР МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ 1 (51), 21-26
- Веселов В.В., Скридлевский С.Н., Ачкасов С.И., Москалев А.И., Ваганов Ю.Е., Жданкина С.В.
ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И ЭНДОСОНОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ 3 (53), 23-28
- Гладышев Д.В., Коваленко С.А., Моисеев М.Е.,
Гнедаш С.С., Карачун А.М., Котив Б.Н., Шелегетов Д.С.
РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫЕ ОПЕРАЦИИ В ХИРУРГИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ 3 (53), 29-33
- Домарев Л.В., Русских А.Е., Шитиков Е.А.
КАПСУЛЬНАЯ КОЛОНОСКОПИЯ. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 1 (51), 27-31
- Завьялов Д.В., Кашин С.В.
ПРОПУЩЕННЫЕ НЕОПЛАЗИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ 1 (51), 32-37
- Захарченко А.А., Галкин Е.В., Винник Ю.С., Кузнецов М.Н., Полевец К.О.
ДЕЗАРТЕРИЗАЦИЯ ВНУТРЕННИХ ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ УЗЛОВ. НУЖНА ЛИ КОРРЕКЦИЯ ВЕНОЗНОГО КОМПОНЕНТА ПАТОГЕНЕЗА? 3 (53), 34-45
- Зитта Д.В., Терёхина Н.А., Субботин В.М.
КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ ОПТИМИЗАЦИИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ПЛАНОВОЙ КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ 2 (52), 18-24
- Захарченко А.А., Соляников А.С., Винник Ю.С., Попов А.В.
ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ОБТУРАЦИОННОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ 1 (51), 38-45
- Киргизов И.В., Минаев С.В., Гладкий А.П., Шишкин И.А., Шахтарин А.В., Апросимов М.Н.
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ВИДЕОАССИСТИРОВАННАЯ АНОРЕКТОПЛАСТИКА У ДЕТЕЙ С ВЫСОКОЙ АТРЕЗИЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ 3 (53), 46-51
- Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Харатегзов Д.А.
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ 4 (54), 19-23
- Кочатков А.В., Негардинов А.З., Лядов В.К.
ЗАКРЫТИЕ ПРЕВЕНТИВНОЙ ИЛЕОСТОМЫ ПОСЛЕ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ: 48 ЧАСОВ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ 4 (54), 24-27
- Лукашевич И.В., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Савушкин А.В.
РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ РЕЗЕКЦИЮ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) 3 (53), 52-59
- Матвеев И.А., Гиберт Б.К.
АДГЕЗИВНЫЙ ПРОЦЕСС БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПОСЛЕ ЭКСТРЕННЫХ ОБСТРУКТИВНЫХ РЕЗЕКЦИЙ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ, ВЫПОЛНЕННЫЕ РАЗЛИЧНЫМИ МОДИФИКАЦИЯМИ 2 (52), 25-30

Панфилова В.Н., Жигалова Е.Г., Корешкова Н.Д., Терентьева О.А., Баннова О.В., Петрова М.Н. ПОДГОТОВКА ДЕТЕЙ К КОЛОНОСКОПИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАВАЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ	4 (54), 28-32
Полякова Н.А., Орлова Л.П., Тихонов А.А., Черножукова М.О. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УЛЬТРАЗВУКОВОГО И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НЕПОЛНЫХ ВНУТРЕННИХ СВИЩЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ	1 (51), 46-51
Помазкин В.И. ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ НА БРЮШНОЙ СТЕНКЕ ПРИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ	1 (51), 52-55
Помазкин В.И. О ВЛИЯНИИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ НА ОТДАЛЕННЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	3 (53), 60-64
Расулов А.О., Гордеев С.С., Ткачев С.И., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Тамразов Р.И., Мадьяров Д.М., Джумабаев Х.Э., Козлов Н.А. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТРОНИДАЗОЛА В СХЕМЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	1 (51), 56-63
Рыбаков Е.Г., Пикунов Д.Ю., Будтуев А.С., Фоменко О.Ю. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА ФОРМИРОВАНИЯ БОКО-КОНЦЕВОГО И ПРЯМОГО АНАСТОМОЗА ПРИ НИЗКОЙ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ	4 (54), 4-10
Сварич В.Г., Киргизов И.В., Абайханов Р.И., Шишкин И.А. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ДЕТЕЙ С УЛЬТРАКОРОТКОЙ ЗОНОЙ АГАНГЛИОЗА	3 (53), 65-67
Селиванов А.В., Бутырский А.Г. ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗДЕЛЬНОЙ ЗАКРЫТОЙ ГЕМОРОИДЭКТОМИИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОРОЯ	3 (53), 68-72
Титов А.Ю., Костарев И.В., Фоменко О.Ю., Мудров А.А. ОПЫТ ВИДЕОАССИСТИРУЕМЫХ ОПЕРАЦИЙ С УШИВАНИЕМ ВНУТРЕННЕГО СВИЩЕВОГО ОТВЕРСТИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСТРАСФИНКТЕРНЫХ И ВЫСОКИХ ТРАНССФИНКТЕРНЫХ СВИЩЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ	3 (53), 73-79
Тотиков В.З., Тотиков З.В., Миндзаева Е.Г., Слепушкин В.Д. ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ НЕКОТОРЫХ ИНТРА- И РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ	2 (52), 31-36
Хачатурова Э.А., Савушкин А.В., Губко А.В., Мусин И.И., Ерошкина Т.Д., Каменева А.В. ОСОБЕННОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА	2 (52), 37-43
Шельгин Ю.А., Бирюков О.М., Титов А.Ю., Фоменко О.Ю., Мудров А.А. СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ПРЕДИКТОРЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕКТОЦЕЛЕ?	1 (51), 64-69
Шельгин Ю.А., Титов А.Ю., Абрицова М.В. МОДИФИЦИРОВАННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВНУТРЕННЕГО ГЕМОРОЯ	2 (52), 4-10
Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Веселов В.В., Белоусова С.В., Алешин Д.В., Вязьмин Д.О. НОРМАТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДАВЛЕНИЯ В АНАЛЬНОМ КАНАЛЕ ПРИ НЕПЕРФУЗИОННОЙ МАНОМЕТРИИ	3 (53), 4-9
Щаева С.Н., Соловьев В.И. РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ, ОСЛОЖНЕННОМ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ	2 (52), 44-48
Щукина О.Б., Собко В.Ю., Горбачева Д.Ш., Григорян В.В., Насыхова Ю.А., Васильев С.В. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА	4 (54), 33-40
ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ	
Андрейцева О.И., Тупикин К.А., Широков В.С., Калинин Д.В., Чжао А.В. АНГИОДИСПЛАЗИЯ КИШЕЧНИКА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)	1 (51), 70-76
Гиберт Б.К., Матвеев И.А., Хасия Д.Т. ОСОБЕННОСТИ ОСВОЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИ АССИСТИРОВАННЫХ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЭКСТРЕННЫХ ОБСТРУКТИВНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ В РЕГИОНАЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЕ	3 (53), 80-83
Наврұзов С.Н., Наврұзов Б.С., Ахмедов М.А., Рахманов С.Т., Умурзаков С.К. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ, ТОТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ КРОНА ТОЛСТОЙ КИШКИ	1 (51), 77-81

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Титов А.Ю., Мудров А.А., Полякова Н.А., Трубачева Ю.Л., Белов Д.М., Абрицова М.В.
СИНДРОМ МАЙЕРА-РОКИТАНСКОГО-КЮСТЕРА-ХАУЗЕРА С ДЕФЕКТОМ РЕКТОВАГИНАЛЬНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) 4 (54), 41-45

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеев М.В., Шельгин Ю.А., Рыбаков Е.Г.
МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 4 (54), 46-56
- Елигулашвили Р.Р., Зароднюк И.В.
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ СВИЩЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 2 (52), 49-56
- Кашников В.Н., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Гусев А.В.
ОСЛОЖНЕНИЯ ТОНКОКИШЕЧНЫХ РЕЗЕРВУАРОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 3 (53), 84-91
- Расулов А.О., Гордеев С.С., Иванов В.А., Тамразов Р.И., Джумабаев Х.Э.
КОЛОПЛАСТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 3 (53), 92-99
- Хомяков Е.А.
ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 2 (52), 57-67
- Черданцев Д.В., Поздняков А.А., Шпак В.В., Рябков Ю.В., Попов А.Е.
НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 4 (54), 57-64
- Шельгин Ю.А., Головенко О.В., Головенко А.О., Сухина М.А.
ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ – ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 4 (54), 65-73
- Щукина О.Б., Харитидис А.М.
ЗАЖИВЛЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ – СОВРЕМЕННАЯ ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 1 (51), 82-88

СПИСОК АВТОРОВ, ПУБЛИКОВАВШИХСЯ В 2015 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ»

Claudio Flocchi	1 (51), 5-20	Кит О.И.	4 (54), 19-23
Абайханов Р.И.	3 (53), 65-67	Коваленко С.А.	3 (53), 29-33
Абрицова М.В.	2 (52), 4-10; 4 (54), 41-45	Козлов Н.А.	1 (51), 56-63
Алексеев М.В.	4 (54), 46-56	Колесников В.Е.	4 (54), 19-23
Алешин Д.В.	3 (53), 4-9; 3 (53), 10-16	Конович Е.А.	4 (54), 11-18
Андрейцева О.И.	1 (51), 70-76	Корешкова Н.Д.	4 (54), 28-32
Апросимов М.Н.	3 (53), 46-51	Костарев И.В.	2 (52), 11-17; 3 (53), 73-79
Ахмедов М.А.	1 (51), 77-81	Котив Б.Н.	3 (53), 29-33
Ачкасов С.И.	1 (51), 21-26; 3 (53), 10-16; 3 (53), 23-28; 3 (53), 52-59; 3 (53), 84-91	Кочатков А.В.	4 (54), 24-27
Белов Д.М.	4 (54), 41-45	Кузнецов М.Н.	3 (53), 34-45
Белоус С.С.	4 (54), 11-18	Кузьмичев Д.В.	1 (51), 56-63
Белюсова С.В.	3 (53), 4-9	Лукашевич И.В.	3 (53), 52-59
Баннова О.В.	4 (54), 28-32	Лядов В.К.	4 (54), 24-27
Батищев А.К.	2 (52), 11-17	Мамедли З.З.	1 (51), 56-63
Бирюков О.М.	1 (51), 64-69	Мадьяров Д.М.	1 (51), 56-63
Будтуев А.С.	4 (54), 4-10	Матвеев И.А.	2 (52), 25-30; 3 (53), 80-83
Бутырский А.Г.	3 (53), 68-72	Меркулова Е.С.	1 (51), 21-26
Ваганов Ю.Е.	1 (51), 21-26; 3 (53), 23-28	Минаев С.В.	3 (53), 46-51
Васильев С.В.	3 (53), 17-22; 4 (54), 33-40	Миндзаева Е.Г.	2 (52), 31-36
Веселов В.В.	1 (51), 21-26; 3 (53), 4-9; 3 (53), 23-28	Моисеев М.Е.	3 (53), 29-33
Винник Ю.С.	1 (51), 38-45; 3 (53), 34-45	Москалев А.И.	3 (53), 23-28
Вязьмин Д.О.	3 (53), 4-9	Мтвралашвили Д.А.	1 (51), 21-26
Галкин Е.В.	3 (53), 34-45	Мудров А.А.	1 (51), 64-69; 3 (53), 73-79; 4 (54), 41-45
Геворкян Ю.А.	4 (54), 19-23	Мусин И.И.	2 (52), 37-43
Гиберт Б.К.	2 (52), 25-30; 3 (53), 80-83	Наврузов Б.С.	1 (51), 77-81
Гладкий А.П.	3 (53), 46-51	Наврузов С.Н.	1 (51), 77-81
Гладышев Д.В.	3 (53), 29-33	Насыхова Ю.А.	4 (54), 33-40
Гнедаш С.С.	3 (53), 29-33	Негардинов А.З.	4 (54), 24-27
Головенко О.В.	4 (54), 65-73	Орлова Л.П.	1 (51), 46-51; 2 (52), 11-17
Головенко А.О.	4 (54), 65-73	Панфилова В.Н.	4 (54), 28-32
Горбачева Д.Ш.	4 (54), 33-40	Петрова М.Н.	4 (54), 28-32
Гордеев С.С.	1 (51), 56-63; 3 (53), 92-99	Пикунов Д.Ю.	4 (54), 4-10
Григорян В.В.	4 (54), 33-40	Полякова Н.А.	1 (51), 46-51; 4 (54), 41-45
Губко А.В.	2 (52), 37-43	Поздняков А.А.	4 (54), 57-64
Гусев А.В.	3 (53), 84-91	Полевец К.О.	3 (53), 34-45
Джумабаев Х.Э.	1 (51), 56-63; 3 (53), 92-99	Помазкин В.И.	1 (51), 52-55; 3 (53), 60-64
Домарев Л.В.	1 (51), 27-31	Попов А.В.	1 (51), 38-45
Елигулашвили Р.Р.	2 (52), 49-56	Попов А.Е.	4 (54), 57-64
Ерошкина Т.Д.	2 (52), 37-43	Попов Д.Е.	3 (53), 17-22
Жданкина С.В.	3 (53), 23-28	Расулов А.О.	1 (51), 56-63; 3 (53), 92-99
Жигалова Е.Г.	4 (54), 28-32	Рахманов С.Т.	1 (51), 77-81
Завьялов Д.В.	1 (51), 32-37	Русских А.Е.	1 (51), 27-31
Зароднюк И.В.	2 (52), 49-56	Рыбаков Е.Г.	4 (54), 4-10, 4 (54), 46-56
Захарченко А.А.	1 (51), 38-45; 3 (53), 34-45	Рябков Ю.В.	4 (54), 57-64
Зитта Д.В.	2 (52), 18-24	Савичева Е.С.	3 (53), 17-22
Иванов В.А.	3 (53), 92-99	Савушкин А.В.	2 (52), 37-43; 3 (53), 52-59
Калинин Д.В.	1 (51), 70-76	Сварич В.Г.	3 (53), 65-67
Каменева А.В.	2 (52), 37-43	Селиванов А.В.	3 (53), 68-72
Карачун А.М.	3 (53), 29-33	Семенов А.В.	3 (53), 17-22
Кашин С.В.	1 (51), 32-37	Скридлевский С.Н.	1 (51), 21-26; 3 (53), 23-28
Кашников В.Н.	3 (53), 84-91	Слепушкин В.Д.	2 (52), 31-36
Киргизов И.В.	3 (53), 46-51; 3 (53), 65-67	Смирнова Е.В.	3 (53), 17-22
		Собко В.Ю.	4 (54), 33-40
		Солдаткина Н.В.	4 (54), 19-23

Соловьев В.И.	2 (52), 44-48	Харагезов Д.А.	4 (54), 19-23
Соляников А.С.	1 (51), 38-45	Харитидис А.М.	1 (51), 82-88
Субботин В.М.	2 (52), 18-24	Хасия Д.Т.	3 (53), 80-83
Сухина М.А.	4 (54), 65-73	Хачатурова Э.А.	2 (52), 37-43
Сушков О.И.	3 (53), 52-59; 3 (53), 84-91	Хомяков Е.А.	2 (52), 57-67
Тамразов Р.И.	1 (51), 56-63; 3 (53), 92-99	Черданцев Д.В.	4 (54), 57-64
Терентьева О.А.	4 (54), 28-32	Черножукова М.О.	1 (51), 46-51
Терёхина Н.А.	2 (52), 18-24	Чжао А.В.	1 (51), 70-76
Титов А.Ю.	1 (51), 64-69; 2 (52), 11-17; 2 (52), 4-10; 3 (53), 73-79; 4 (54), 41-45	Шахтарин А.В.	3 (53), 46-51
Тихонов А.А.	1 (51), 46-51	Шелегетов Д.С.	3 (53), 29-33
Ткачев С.И.	1 (51), 56-63	Шельгин Ю.А.	2 (52), 4-10; 1 (51), 64-69; 3 (53), 4-9; 4 (54), 46-56
Тотилов В.З.	2 (52), 31-36	Широков В.С.	1 (51), 70-76
Тотилов З.В.	2 (52), 31-36	Широких К.Е.	4 (54), 11-18
Трубачева Ю.Л.	4 (54), 41-45	Шитиков Е.А.	1 (51), 27-31
Тупикин К.А.	1 (51), 70-76	Шишкин И.А.	3 (53), 46-51; 3 (53), 65-67
Умурзаков С.К.	1 (51), 77-81	Шпак В.В.	4 (54), 57-64
Фоменко О.Ю.	1 (51), 64-69; 3 (53), 4-9; 3 (53), 10-16; 3 (53), 73-79, 4 (54), 4-10	Щаева С.Н.	2 (52), 44-48
Халиф И.Л.	4 (54), 11-18	Щукина О.Б.	1 (51), 82-88, 4 (54), 33-41



Электронный абонемент ЦНМБ

Электронный библиотечный абонемент ЦНМБ – первый проект в России, реализующий право библиотек по свободному предоставлению во временное пользование документов, хранящихся в фондах библиотеки, через интернет в полном соответствии с российским законодательством по охране авторского права (статьи 1270, 1274 и 1275 IV части ГК РФ).

Цель проекта – предоставить читателям возможность искать, заказывать и просматривать через Интернет полные тексты любых документов из фонда Центральной научной медицинской библиотеки, крупнейшей медицинской библиотеки Европы с фондом более 4 млн. единиц хранения.

В ЭБА доступны медицинские издания известных ученых и специалистов с 17 века по настоящее время, в том числе: книги, авторефераты, диссертации, периодические издания, редкие книги и другие виды литературы - переводы, депонированные рукописи.

На сайте Электронного абонемента ЦНМБ возможно оформление подписки на услуги ЭБА ЦНМБ для двух типов пользователей: коллективные абоненты и индивидуальные абоненты.

Так же можно оформить подарочные абонементы для врачей.

Работа с ЭБА возможна с любого устройства, подключенного к Интернет, и не требует специальных программ для чтения документов.

<http://www.emll.ru>

e-mail: cnmb.mba@yandex.ru

телефон: 8(499)120-54-33

Coloplast® Care



Программа поддержки стомированных пациентов в России
«Колопласт — забота о Вас»

Центр поддержки пациентов компании «Колопласт»

8 800 700 11 26

Звонок бесплатный

ДЕТРАЛЕКС®

очищенная микронизированная флавоноидная фракция

В КОРНЕ ИНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ГЕМОРРОЕ



Состав*. Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 500 мг; диосмин 450 мг (90%), флавоноиды в пересчете на гесперидин 50 мг (10%). **Показания к применению***. Терапия симптомов венозно-лимфатической недостаточности: ощущение тяжести в ногах; боль; «утренняя усталость» ног. Симптоматическая терапия острого геморроя. **Способ применения и дозы***. Внутрь. Рекомендуемая доза при венозно-лимфатической недостаточности – 2 таблетки в сутки: 1 таблетка в середине дня и 1 таблетка вечером. Рекомендуемая доза при остром геморрое – 6 таблеток в сутки: по 3 таблетки утром и по 3 таблетки вечером в течение 4 дней, затем по 4 таблетки в сутки: по 2 таблетки утром и по 2 таблетки вечером в течение последующих 3 дней. **Противопоказания***. Повышенная чувствительность к активным компонентам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Не рекомендуется прием препарата кормящим женщинам. **Особые указания***. При обострении геморроя назначение препарата ДЕТРАЛЕКС® не заменяет специфического лечения других анальных нарушений. В том случае, если симптомы не исчезают после рекомендуемого курса терапии, следует провести проктологическое обследование и пересмотреть применяемую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами***. Не отмечалось. **Беременность и период кормления грудью***. Беременность. Эксперименты на животных не выявили тератогенных эффектов. До настоящего времени не было сообщений о каких-либо побочных эффектах при применении препарата беременными женщинами. **Кормление грудью**. Из-за отсутствия данных относительно выведения препарата в молоко кормящим женщинам не рекомендуется прием препарата. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций***. Не влияет. **Побочное действие**. Часта: диарея, диспепсия, тошнота, рвота. Нечасто: колиты. Редко: головокружение, головная боль, общее недомогание, сыпь, зуд, крапивница. **Передозировка***. **Фармакологические свойства***. ДЕТРАЛЕКС® обладает венотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. **Форма выпуска***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. По 15 таблеток в блистере (ПВХ/Ал). По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 15 таблеток в блистере (ПВХ/Ал). По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата или получите консультацию специалиста.
Представительство АО «Лаборатории Сервье»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701
Регистрационный номер: П N011469/01.
На правах рекламы.

При остром геморрое – до 6 таблеток в день

Флеботропный препарат №1 в мире и в России^{1,2,3}

1. Данные IMS по объемам продаж в 2012 году; 2. Данные COMCON, апрель, 2012; 3. Данные GFK, опрос хирургов, февраль 2012.

