



К ОЛОПРОКТОЛОГИЯ

научно-практический медицинский журнал

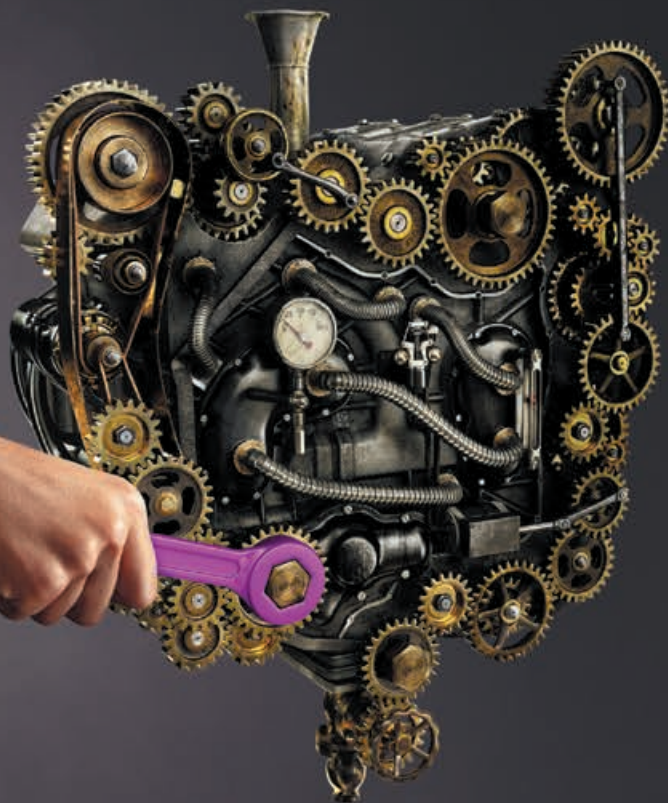
№ 2 (60) 2017

ISSN 2073-7556

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

ТОЧНО В ЦЕЛЬ

Первый и единственный селективный препарат для таргетной терапии ВЗК^{1,2}



- Энтивио® обеспечивает длительную ремиссию у каждого второго пациента с язвенным колитом или болезнью Крона не получавшего ранее ингибиторы ФНО-α³⁻⁶
- Энтивио® обеспечивает длительную ремиссию у каждого третьего пациента с язвенным колитом или болезнью Крона и предшествовавшей неэффективностью терапии ингибиторами ФНО-α^{1,3-6}
- Энтивио® – инновационный биологический препарат для лечения ВЗК, селективно блокирующий воспаление в кишечнике^{2,7}

Торговое наименование: Энтивио®. Рег. уд. №ЛП-003697. **Действующее вещество:** ведолизумаб – 300,0 мг. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** Язвенный колит. Пациенты со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Болезнь Крона.** Пациенты со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Способ применения и дозы:** схема лечения одинакова для язвенного колита и болезни Крона. Препарат Энтивио® 300 мг вводится пациентам в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и через 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. В случае отсутствия терапевтического эффекта к 14-ой неделе у пациентов с язвенным колитом следует рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшего лечения. У пациентов с болезнью Крона с отсутствием клинического ответа на терапию, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг на 10-ой неделе. Пациентам, у которых отмечается клинический ответ на лечение, после 14-ой недели продолжают вводить препарат с интервалом в 8 недель. При отсутствии признаков клинического ответа к 14-ой неделе у пациентов с болезнью Крона курс лечения следует прекратить. У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, у которых наблюдается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг каждую 4-ую неделю. Следует тщательно оценить целесообразность продолжения лечения у пациентов без признаков улучшения после коррекции дозы. Пациентам, у которых наблюдается клинический ответ, можно уменьшить дозу и/или отменить кортикостероиды в соответствии со стандартами лечения. Если поддерживающая терапия прервана и возникает необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом каждые 4 недели. Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению. **Противопоказания:** детский возраст до 18 лет; гиперчувствительность к ведолизумабу или другим компонентам препарата; активная форма тяжелых инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, листериоз, и оппортунистические инфекции, такие как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. **Побочное действие.** Наиболее частые нежелательные реакции ($\geq 1/10$): назофарингит, головная боль, артралгия. Частые нежелательные реакции ($\geq 1/100$, $< 1/10$): бронхит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, синусит, фарингит, парестезия, гипертония, боль в области ротоглотки, заложенность носа, кашель, анальный абсцесс, анальная трещина, тошнота, диспепсия, запор, вздутие живота, метеоризм, геморрой, сыпь, зуд, экзема, эритема, ночная потливость, акне, мышечные спазмы, боль в спине, мышечная слабость, утомляемость, боль в конечностях, пирексия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания.** Перед началом лечения препаратом Энтивио® рекомендуется проведение вакцинации всех пациентов в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Препарат следует применять под строгим наблюдением квалифицированного медицинского персонала, способного осуществлять контроль реакций гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время инфузии и после ее завершения в течение двух часов для первых двух инфузий, и примерно одного часа для последующих инфузий. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Entyvio® Summary of Product Characteristics. Takeda Pharma A/S. 2014. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивио®. Рег. уд. № ЛП-003697. 3. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699-710. 4. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8): 711-21. 5. Клиническая ремиссия на 52 неделе в группе ведолизумаб 300 мг каждые 8 недель в исследовании поддерживающей терапии была у 46% пациентов (n=72) с язвенным колитом, не получавших ранее ингибиторы ФНО-α, у 37% (n=43) пациентов с язвенным колитом и с предшествовавшей неэффективностью терапии ингибиторами ФНО-α. Feagan et al. Am J Gastroenterol. 2012; 107:S609-S610. 6. Клиническая ремиссия на 52 неделе в группе ведолизумаб 300 мг каждые 8 недель в исследовании поддерживающей терапии была у 52% пациентов (n=66) с болезнью Крона, не получавших ранее ингибиторы ФНО-α, у 28% пациентов (n=82) болезнью Крона и предшествовавшей неэффективностью терапии ингибиторами ФНО-α. Hanauer et al. Am J Gastroenterol. 2012; 107:S620-S621. 7. Soler D, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-α4β7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330(3):864-875. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ФНО – фактор некроза опухоли
Дата выпуска рекламы: октябрь 2016 г.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625;
www.takeda.com.ru

ЭНТИВИО®
ВЕДОЛИЗУМАБ

**Ассоциация
колопроктологов
России**



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,
magazine@gnck.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 – 500 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 03.05.2017

Формат 200 × 280 мм

Усл. печ. л. 16,39

Тираж 1000 экз. Заказ № 00123-7

Отпечатано в ООО «Кедр».

119017, Москва, Старомонетный пер., д. 9,
стр. 1

КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

№ 2 (60) 2017

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

Выходит один раз в три месяца
Основан в 2002 году

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Ю.А. ШЕЛЫГИН, чл.-корр. РАН, 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

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

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации научно-практический медицинский журнал «Колопроктология» включен в новый «Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК, для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» (№ 750 по состоянию на 19.04.2016).

Приглашаем авторов публиковать различные материалы клинической направленности: оригинальные статьи, обзоры, лекции, случаи из практики.

**Russian
Association of
Coloproctology**



KOLOPROKTOLOGIA

№ 2 (60) 2017

JOURNAL OF RUSSIAN
ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY

ISSN 2073-7556

Since 2002 year

EDITORIAL OFFICE

Saliyam Adil 2,
Moscow, Russia, 123423

Phone & fax: +7 (499) 199-00-68

E-mail: proctologia@mail.ru,
magazine@gnck.ru

<http://akr-online.ru>

<http://www.gnck.ru>

Editor-in-Chief

Cor. member of RAS, prof. Y.A. Shelygin, Moscow, Russia

Editorial board

Prof. S.I. Achkasov, Moscow, Russia
Prof. L.A. Blagodarny, Moscow, Russia
Cand. med. sci. A.V. Veselov, Moscow, Russia
Prof. O.V. Golovenko, Moscow, Russia
Cand. med. sci. V.N. Kashnikov, Moscow, Russia
Prof. A.M. Kuzminov, Moscow, Russia
Cand. med. sci. A.I. Moskalev, Moscow, Russia
Prof. I.V. Poddubny, Moscow, Russia
Prof. A.V. Pugaev, Moscow, Russia
Dr. med. sci. A.Y. Titov, Moscow, Russia
Dr. med. sci. S.A. Frolov, Moscow, Russia
Prof. I.L. Halif, Moscow, Russia

EDITORIAL ADVISORY BOARD

Prof. S.V. Vasil'ev, Saint-Petersburg, Russia
Prof. V.V. Veselov, Moscow, Russia
Cor. member of RAS, Prof. E.G. Grigor'ev, Irkutsk, Russia
Prof. B.M. Dacenko, Kharkiv, Ukraine
Prof. B.N. Zhukov, Samara, Russia
Prof. M.P. Zaharash, Kiev, Ukraine
Prof. V.R. Isaev, Samara, Russia
Prof. V.N. Ishenko, Vladivostok, Russia
Prof. N.V. Kostenko, Astrakhan, Russia
Prof. V.F. Kulikovskiy, Belgorod, Russia
Prof. A.V. Murav'ev, Stavropol, Russia
Prof. L.P. Orlova, Moscow, Russia
Prof. V.P. Petrov, Saint-Petersburg, Russia
Prof. V.V. Plotnikov, Kurgan, Russia
Prof. Y.M. Stoiko, Moscow, Russia
Prof. V.K. Tatianchenko, Rostov-on-Don, Russia
Cor. member of RAS, Prof. V.M. Timerbulatov, Ufa, Russia
A.A. Tikhonov, Moscow, Russia
V.Z. Totikov, Vladikavkaz, Russia
Prof. M.F. Cherkasov, Rostov-on-Don, Russia
Member of RAS, Prof. V.I. Chissoy, Moscow, Russia
Member of RAS, Prof. N.A. Yaitski, Saint-Petersburg, Russia
Prof. Z. Krivokapič, Belgrade, Serbia
Prof. M. Szczepkowski, Warsaw, Poland
Prof. T. Sřička, Brno, Czech Republic

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И АССОЦИАЦИИ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ КРОНА7

СТАТЬЯ НОМЕРА

Щаева С.Н., Ачкасов С.И.

ОЦЕНКА РАДИКАЛЬНОСТИ ЭКСТРЕННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ. 30

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Веселов В.В., Нечипай А.М., Полторыхина Е.А., Васильченко А.В.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПОЛНОСПЕКТРАЛЬНОЙ КОЛОНОСКОПИИ. 36

Зитта Д.В., Субботин В.М.

РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОГРАММЕ ОПТИМИЗАЦИИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ 47

Муравьев А.В., Линченко В.И., Муравьев К.А., Чумаков П.И., Петросянц С.И., Оверченко Д.Б., Галстян А.Ш., Ефимов А.В.

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ АНАЛЬНЫХ СФИНКТЕРОВ. 52

Фоменко О.Ю., Шельгин Ю.А., Порядин Г.В., Титов А.Ю., Пономаренко А.А., Мудров А.А., Белоусова С.В.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОЙ ДЕФЕКАЦИИ 55

Черкасов М.Ф., Дмитриев А.В., Groшили В.С., Помазков А.А., Старцев Ю.М., Меликова С.Г.

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ 62

Эктов В.Н., Сомов К.А., Куркин А.В., Музальков В.А.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ МИНИИНВАЗИВНЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОРРОЯ 68

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Захаренко А.А., Шлык И.В., Суворов А.Н., Трушин А.А., Тен О.А., Смирнов А.А., Беляев М.А., Блинов Е.В., Натха А.С., Багненко С.Ф.

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕКАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕКЛОСТРИДИАЛЬНОГО АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО КОЛИТА (клинический случай)75

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE ИНФЕКЦИЯ: КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы) 80

Семионкин Е.И., Трушин С.Н., Куликов Е.П., Бизяев С.В., Луканин Р.В.

ОСЛОЖНЕНИЯ КОЛОНОСКОПИИ И ФАКТОРЫ РИСКА
ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЙ (обзор литературы) 89

Титов К.С., Долгопятов И.А., Аскерова З.М., Атрощенко А.О.

ПЕРВИЧНАЯ МЕЛАНОМА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (обзор литературы) . . 94

Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Шубин В.П.

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ
ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ (обзор литературы) 100

Публикационная активность журнала:

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования – 1,570

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования – 1,000

Уважаемые читатели!

Архив журнала «Колопроктология» за 2002-2016 гг.
находится в открытом (бесплатном) доступе на сайтах:

- ♦ Общероссийской общественной организации
«Ассоциация колопроктологов России» – <http://akr-online.ru/>
- ♦ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава
России – <http://www.gnck.ru/>
- ♦ Научной электронной библиотеки – <http://www.elibrary.ru/>

CONTENTS

CLINICAL GUIDE OF RUSSIAN ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY AND RUSSIAN ASSOCIATION OF COLOPROCTOLOGY ON DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CROHN'S DISEASE.....	7
<i>Shaeva S.N., Achkasov S.I.</i> EVALUATION OF EMERGENCY RADICAL SURGICAL INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH COMPLICATED COLORECTAL CANCER	30
<i>Veselov V.V., Nechipai A.M., Poltoryhina E.A., Vasilchenko A.V.</i> FIRST EXPERIENCE IN FULL-SPECTRUM COLONOSCOPY	36
<i>Zitta D.V., Subbotin V.M.</i> LAPAROSCOPY WITHIN MULTIMODAL OPTIMIZATION PROGRAMM IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER	47
<i>Muravyev A.V., Linchenko V.I., Muravyev K.A., Chumakov P.I., Petrosyans C.I., Overchenko D.B., Galstyan A.S., Efimov A.V.</i> POST-TRAUMATIC ANAL SPHINCTER INSUFFICIENCY.....	52
<i>Fomenko O.Yu., Shelygin Yu.A., Poryadin G.V., Titov A.Yu., Ponomarenko A.A., Mudrov A.A., Belousova S.V.</i> FUNCTIONAL STATE OF THE PELVIC FLOOR MUSCLES IN PATIENTS WITH THE PELVIC PROLAPSE	55
<i>Cherkasov M.F., Dmitriev A.V., Groshilin V.S., Pomazkov A.A., Starcev Y.M., Melikova S.G.</i> EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER WITH LIVER METASTASES.....	62
<i>Ektov V.N., Somov K.A., Kurkin A.V., Muzalkov V.A.</i> IMPROVEMENT OF THE METHODOLOGY OF MINIINVASIVE METHOD FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEMORRHOIDS	68
<i>Zakharenko A.A., Suvorov A.N., Shlyk I.V., Trushin A.A., Ten O.A., Smirnov A.A., Belyaev M.A., Blinov E.V., Natha A.S., Bagnenko S.F.</i> APPLICATION OF FECAL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF NO-CLOSTRIDIA ANTIBIOTIC-ASSOCIATED COLITIS	75
<i>Safin A.L., Achkasov S.I., Sukhina M.A., Sushkov O.I.</i> CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION: CLINIC, DIAGNOSTICS AND TREATMENT (review)...	80
<i>Semionkin E.I., Trushin S.N., Kulikov E.P., Bizyaev S.V., Lukanin R.V.</i> COMPLICATIONS OF COLONOSCOPY (review).....	89
<i>Titov K.S., Dolgopyatov I.A., Askerova Z.M., Atroshchenko A.O.</i> GASTRO-INTESTINAL MELFNOMA (review).....	94
<i>Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Shubin V.P.</i> MICROSATELLITE INSTABILITY IN COLORECTAL CANCER (review).....	100



ПРЕЗИДЕНТ
 Ассоциации колопроктологов России
 профессор Юрий Анатольевич Шельгин

<http://akr-online.ru>

Общероссийская общественная организация "Ассоциация колопроктологов России", созданная 3 октября 1991г. по инициативе врачей-колопроктологов РФ, является уникальной в своей сфере и одной из старейших общественных медицинских ассоциаций. На данный момент в Ассоциации состоит более 800 колопроктологов, практически из всех субъектов РФ

ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОРГАНИЗАЦИИ

- совершенствование и улучшение лечебно-диагностической помощи больным с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности;
- профессиональная подготовка, специализация, сертификация и усовершенствование врачей колопроктологов и повышение их профессионального, научного и интеллектуального уровня;
- защита профессиональных и личных интересов врачей-колопроктологов в государственных, общественных и иных организациях в РФ и за рубежом;
- разработка и внедрение новых организационных и лечебно-диагностических технологий и более рациональных форм организации помощи колопроктологическим больным в практику работы региональных колопроктологических центров, отделений и кабинетов;
- издание научно-практического медицинского журнала "Колопроктология", входящего в перечень рецензируемых журналов и изданий ВАК Министерства образования и науки РФ;
- международное сотрудничество с организациями и объединениями колопроктологов и врачей смежных специальностей, участие в организации и работе различных зарубежных конференций;
- организация и проведение Всероссийских Съездов колопроктологов, а также общероссийских межрегиональных и региональных конференций, симпозиумов и семинаров по актуальным проблемам колопроктологии.

Членами Ассоциации могут быть граждане РФ и иностранные граждане, имеющие высшее медицинское образование, прошедшие специализацию по колопроктологии, работающие в области колопроктологии не менее 3-х лет, признающие Устав организации и участвующие в ее деятельности

ПРЕИМУЩЕСТВА ЧЛЕНСТВА В АССОЦИАЦИИ

- более низкие регистрационные взносы на участие в Общероссийских научно-практических мероприятиях;
- бесплатная подписка и рассылка журнала "Колопроктология" (для не имеющих задолженности по уплате членских взносов);
- преимущества при зачислении на цикл повышения квалификации;
- информационная поддержка и юридически-правовая защита членов Ассоциации;
- членам Ассоциации выдается сертификат установленного Правлением образца

ОБУЧЕНИЕ КОЛОПРОКТОЛОГОВ НА БАЗЕ ГНЦК

Профессиональная переподготовка

- Колопроктология
- Эндоскопия

Повышение квалификации

- Колопроктология
- Эндоскопия
- Колоноскопия. Теория и практика выполнения
- Обеспечение анестезиологического пособия колопроктологическим больным
- Лапароскопические технологии в колопроктологии
- Функциональные методы диагностики и лечения болезней толстой кишки
- УЗ-методы диагностики в колопроктологии
- Гастроэнтерология

Заявки на обучение принимаются по адресу:
 123423 г.Москва, ул.Саляма Адила, д.2,
 3 этаж, каб.№90 А, руководитель
 учебно-методического отделения
 Шадина Наталья Евгеньевна

тел.: +7(499)642-54-41, +7(499)199-97-23
e-mail: natalya.shadina@mail.ru, info@gnck.ru



АДРЕС АССОЦИАЦИИ
 123423, г.Москва, ул. Саляма Адила, дом 2

Тел.: 8(499)199-97-23
Факс: 8(499)199-04-09 (для Артамоновой П.Ю.)
E-mail: polinav@mail.ru

Реквизиты для уплаты членских взносов:
 ИНН 7734036405; КПП 773401001; БИК 044525411
 Р/сч. 40703810300350000028
 в Филиал "Центральный" Банка ВТБ (ПАО) г.Москва
 к/сч. 30101810145250000411

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И АССОЦИАЦИИ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ КРОНА

Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С.,
Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А.,
Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуйских Е.Ю.,
Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В.,
Григорьев Е.Г., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н.,
Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А.,
Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В.,
Одинцова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И.,
Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И.,
Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Фролов С.А., Хубезов Д.А.,
Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота
6-МП – 6-меркаптопурин
АЗА – азатиоприн
БК – болезнь Крона
ГКС – глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ИАБК – индекс активности болезни Крона
ИАРА – илеоанальный резервуарный анастомоз
ИФМ – инфликсимаб
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МТ – метотрексат
ММХ – мультиматриксная оболочка
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
РКИ – рандомизированное контролируемое испытание
УДД – уровень достоверности доказательств
УУР – уровень убедительности рекомендаций
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЯК – язвенный колит

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений:	7
1. ВВЕДЕНИЕ	8
1.1 Термины и определение	8
1.2 Этиология и патогенез	8
1.3 Эпидемиология	9
1.4 Целевая аудитория клинических рекомендаций:	9
1.5 Методология составления клинических рекомендаций	9
1.6 Область применения клинических рекомендаций	9
2. КЛАССИФИКАЦИЯ	11
3. ДИАГНОСТИКА	12
3.1 Жалобы и анамнез	12
3.2 Физикальное обследование	13
3.3 Лабораторная диагностика	13
3.4 Инструментальная диагностика	13
3.5 Иная диагностика	14
4. ЛЕЧЕНИЕ	14
4.1 Консервативное лечение	14
4.1.1 Принципы терапии	14
4.1.2 БК илеоцекальной локализации (терминальный илеит, илеоколит), лёгкая атака.	15
4.1.3 БК илеоцекальной локализации (терминальный илеит, илеоколит). Среднетяжёлая атака.	15
4.1.4 БК толстой кишки. Лёгкая атака.	16
4.1.5 БК толстой кишки. Среднетяжёлая атака ..	16
4.1.6 БК тонкой кишки (кроме терминального илеита). Лёгкая атака.	16
4.1.7 БК тонкой кишки (кроме терминального илеита). Среднетяжёлая атака	16
4.1.8 Тяжёлая атака БК (любая локализация)....	16
4.1.9 БК с перианальными поражениями	17
4.1.10 Отдельные аспекты терапии	17
4.2 Хирургическое лечение болезни Крона	18
4.2.1 Показания к хирургическому лечению БК	18
4.2.2 Хирургическое лечение БК тонкой кишки и илеоцекальной зоны.	18
4.2.3 Хирургическое лечение БК толстой кишки	19
4.2.4 Хирургическое лечение БК с поражением верхних отделов ЖКТ	20
4.2.5 Лечение БК с перианальными поражениями (перианальная БК)	20
4.2.6 Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК	21
5. РЕАБИЛИТАЦИЯ	21
6. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	22

ЛИТЕРАТУРА	23
-------------------------	-----------

Приложение 1. Критерии оценки качества медицинской помощи	27
Приложение 2. Шкалы оценки тяжести болезни Крона	28

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Термины и определение

Болезнь Крона (БК) – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений.

Обострение (рецидив, атака) БК – появление типичных симптомов заболевания у больных БК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

Ремиссия БК – исчезновение типичных проявлений заболевания (УДД 5, УУР D) [1].

Ремиссия БК, клиническая – отсутствие симптомов БК (соответствует значению Индекса активности БК <150 (см. ниже)).

Ремиссия БК, эндоскопическая – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании [2].

1.2. Этиология и патогенез

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе БК, не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с БК. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию ВЗК, является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей [4]. Также при ВЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно, Bacteroidetes и Firmicutes. При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развивается под

действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно, инфекцию *C. difficile*.

Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th1- и Th17-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 13 и 23, молекул клеточной адгезии. Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК, но не для ЯК, саркоидных гранулем, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток.

При БК могут поражаться любые отделы желудочно-кишечного тракта – от полости рта до ануса. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев БК поражает илеоцекальный отдел. БК, в отличие от язвенного колита (ЯК), не может быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами [5].

1.3. Эпидемиология

Согласно зарубежным данным, заболеваемость БК составляет от 0,3 до 20,2 на 100 000 человек, распространенность достигает 322 на 100 000 человек [6]. Данные о распространенности БК в Российской Федерации ограничены. Распространенность БК выше в северных широтах и на Западе. Заболеваемость и распространенность БК в Азии ниже, однако, увеличивается. Европеиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60-70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин.

1.4. Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врачи терапевты
2. Врачи общей практики (семейные врачи)
3. Гастроэнтерологи
4. Колопроктологи
5. Хирурги
6. Эндоскописты
7. Медицинские работники со средним медицинским образованием
8. Организаторы здравоохранения
9. Врачи-эксперты медицинских страховых организаций (в том числе, при проведении медико-экономической экспертизы).

1.5. Методология составления клинических рекомендаций

Рекомендации составлены на основании данных литературы, Европейского доказательного консенсуса по диагностике и лечению БК, представленного Европейским обществом по изучению язвенного колита и болезни Крона [94].

Клинические рекомендации отражают мнение экспертов по ключевым вопросам. В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждого пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за его лечение. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области не реже, чем каждые 3 года. Состав Рабочей группы, участвующей в обновлении рекомендаций, определяется руководителями ООО «Российская гастроэнтерологическая ассоциация» и Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России».

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей амбулаторного звена. Полученные комментарии тщательно систематизировались и обсуждались на совещаниях экспертной группы. Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии на Всероссийском съезде колопроктологов 26 августа 2016 г. в г. Астрахань. Проект рекомендаций был повторно рецензирован независимыми экспертами и врачами амбулаторного звена. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами экспертной группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

1.6. Область применения клинических рекомендаций

Клинические рекомендации предназначены врачам-терапевтам, врачам общей практики (семейным врачам), гастроэнтерологам, колопроктологам, хирургам, эндоскопистам, организаторам здравоохранения, медицинским работникам со средним медицинским образованием, врачам-экспертам медицинских страховых организаций, в том числе, при проведении медико-экономической экспертизы. Консервативное лечение может проводиться

Таблица 1. Уровни достоверности доказательств (Оксфордский центр доказательной медицины) [95]

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1 уровня	Систематический обзор гомогенных РКИ
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное РКИ (с узким ДИ)
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный или отрицательный результат позволяет исключить/установить диагноз	Исследование «Все или ничего»
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований >2 уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества; т. е. с <80% пациентов, прошедших контрольное наблюдение)
2c	нет	Исследование «исходов»; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований «случай-контроль»
3b	Исследование с непоследовательным набором или без проведения исследования «золотого стандарта у всех испытуемых»	Отдельное исследование «случай-контроль»
4	Исследование «случай-контроль» или исследование с некачественным или не независимым «золотым» стандартом	Серия случаев (и когортные исследования или исследования «случай-контроль» низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»

Таблица 2. Уровни убедительности рекомендаций (Оксфордский центр доказательной медицины) [95]

A Согласующиеся между собой исследования 1 уровня
B Согласующиеся между собой исследования 2 или 3 уровня или экстраполяция на основе исследований 1 уровня
C Исследования 4 уровня или экстраполяция на основе уровня 2 или 3
D Доказательства 4 уровня или затруднительные для обобщения или некачественные исследования любого уровня

в амбулаторных условиях при участии гастроэнтеролога и/или врача-колопроктолога. Наблюдение и лечение диагностически сложных случаев должно проводиться в специализированных центрах по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. Стационарное лечение проводится в специализированных гастроэнтерологических и колопроктологических отделениях (в исключительных случаях – в терапевтических отделениях при наличии специализированных гастроэнтерологических коек и специалиста, имеющего профессиональную переподготовку по специальности «гастроэнтерология», и, соответственно, в хирургических отделениях при наличии специализированных колопроктологических коек и специалиста, имеющего профессиональную переподготовку по специальности «колопроктология»).

Инициация генно-инженерной терапии, а также поддерживающая генно-инженерная терапия, может быть проведена в условиях дневного стационара, в таких случаях применяется КСГ 109

«Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов», или круглосуточного стационара в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «гастроэнтерология», включенной в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи базовой программы обязательного медицинского страхования, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет субвенции из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования. В стационарных условиях при оказании специализированной медицинской помощи необходимо применение КСГ 295 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов в случае отсутствия эффективности базисной терапии».

Учитывая особенности кратности введения биологических препаратов, при проведении медико-экономической экспертизы и экспертизы качества медицинской помощи неприменим критерий

отклонения от стандарта лечения (случай для проведения 100% экспертизы) «Повторная госпитализация по одному заболеванию в течение 90 дней после завершения первого случая лечения (по реестрам одной медицинской организации)». Частота госпитализации определяется схемой введения конкретного биологического препарата и варьирует от 1 раза в 2 недели до 1 раза в 8 недель. Количество госпитализаций более чем 1 в течение 90 дней после завершения первого случая лечения (по реестрам одной медицинской организации) при проведении генно-инженерной терапии не может быть причиной для установления дефекта оказания медицинской помощи и подвергаться штрафным санкциям.

При хирургическом лечении в условиях круглосуточного стационара применяется КСГ 75 – операции на кишечнике и анальной области (уровень 3), или, в зависимости от метода лечения и характера течения заболевания, оказывается высокотехнологичная медицинская помощь по профилю «Абдоминальная хирургия», включенной в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи базовой программы обязательного медицинского страхования, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет субвенции из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ

Для классификации БК по локализации поражения применяется Монреальская классификация (Табл. 3) [7]. Поражение верхних отделов ЖКТ редко встречается в изолированном виде и, как правило, дополняет терминальный илеит, колит или илеоколит.

Таблица 3. Монреальская классификация болезни Крона по локализации поражения

Терминальный илеит	± Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта ± Поражение аноректальной зоны
Колит	
Илеоколит	

По распространенности поражения выделяют:

1. Локализованную БК:

- Поражение протяженностью менее 30 см. Обычно используется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны (<30 см подвздошной кишки + правый отдел толстой кишки);
- Возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки.

2. Распространенную БК:

- Поражение протяженностью более 100 см (сумма всех пораженных участков).

По характеру течения выделяют [8]:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);
2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии);
3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии).

Тяжесть заболевания в целом определяется: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, протяженностью поражения, рефрактерностью к лечению, в частности, развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует определять *тяжесть текущего обострения (атаки)* (УДД 1b, УУР В), для чего используются простые критерии, разработанные Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [9], индекс Харви-Брэдшоу, а также индекс активности БК (индекс Беста [10]; CDAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях в виду сложности его расчета. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки БК (Приложение 2). Использование той или иной системы оценки тяжести определяется рутинной практикой конкретного лечебного учреждения.

Болезнь Крона также классифицируется в зависимости от *фенотипического варианта* (формы) как:

1. Нестриктурирующая, непенетрирующая (аналоги в русскоязычной литературе – просветная, инфильтративно-воспалительная, неосложненная, в англоязычной литературе – luminal);
2. Стриктурирующая (стенозирующая);
3. Пенетрирующая (свищевая).

Перианальные поражения (свищи; анальные трещины, перианальные абсцессы) могут дополнять любой из указанных фенотипических вариантов, а также быть самостоятельным проявлением БК.

Классификация БК, в зависимости от ответа на гормональную терапию, совпадает с таковой для ЯК. Выделяют:

1. Гормональная резистентность:
 - а. В случае тяжелой атаки – отсутствие положительной динамики клинических и лабораторных показателей, несмотря на системное введение ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней; *или*
 - б. В случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, в течение 2 недель.

2. Гормональная зависимость:
а. Увеличение активности болезни при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения; или

б. Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

При *формулировании диагноза* следует отразить, фенотипический вариант, локализацию поражения с перечислением пораженных сегментов ЖКТ, характер течения заболевания, фазу течения (ремиссия или обострение), тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также наличие внекишечных или кишечных и перианальных осложнений. При наличии у больного свищей и стриктур одновременно или в разные периоды заболевания, диагноз болезни Крона, согласно Монреальской классификации, формулируется как «свищевая», так как это более тяжелое осложнение, но в диагнозе также обязательно должна фигурировать стриктура как осложнение. Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. Болезнь Крона: илеоколит с поражением терминального отдела подвздошной кишки, слепой и восходящей ободочной кишки, пенетрирующая форма, осложненная инфильтратом брюшной полости, наружным кишечным свищом и перианальными поражениями (передняя и задняя анальные трещины), среднетяжелая атака, хроническое рецидивирующее течение.
2. Болезнь Крона: терминальный илеит, стенозирующая форма (стриктура терминального отдела подвздошной кишки без нарушения кишечной проходимости) хроническое рецидивирующее течение, ремиссия.
3. Болезнь Крона в форме колита с поражением восходящей, сигмовидной и прямой кишки, хроническое непрерывное течение, тяжелая атака. Перианальные проявления в виде заднего экстрасфинктерного свища прямой кишки, осложненного параректальным затеком. Гормональная зависимость.
4. Болезнь Крона с поражением подвздошной, тощей и 12-перстной кишки, хроническое рецидивирующее течение, тяжелая атака, осложненная инфильтратом брюшной полости и стриктурой тощей кишки с нарушением кишечной проходимости. Резекция илеоцекального отдела в 1999 г. по поводу стриктуры терминального отдела подвздошной кишки.

3. ДИАГНОСТИКА

Однозначных диагностических критериев БК не

существует, и диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [11,12].

Общепринятыми являются критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones, включающие определение шести ключевых признаков заболевания [13].

1. Поражение от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение;
2. Прерывистый характер поражения;
3. Трансмуральный характер поражения: язвы-трещины, абсцессы, свищи;
4. Фиброз: стриктуры;
5. Лимфоидная ткань (гистология): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления;
6. Муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки;
7. Наличие саркоидной гранулемы.

Диагноз БК считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении гранулем в сочетании с любым другим признаком.

3.1. Жалобы и анамнез

К наиболее частым клиническим симптомам БК относятся хроническая диарея (более 6 недель), в большинстве случаев, без примеси крови, боль в животе, лихорадка и анемия неясного генеза, симптомы кишечной непроходимости, а также перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки).

У значительной доли больных могут обнаруживаться внекишечные проявления заболевания [14] (Табл. 4).

Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса (в англоязычной литературе их часто называют «сопутствующими аутоиммунными заболеваниями»), имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни.

Клиническая картина на ранних этапах развития заболевания может быть не выражена, что замедляет диагностику. В этой связи при постановке диагноза у значительной части больных обнару-

Таблица 4. Внекишечные проявления болезни Крона

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:	Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания:	Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями:
Артропатии (артралгии, артриты) Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) Поражение слизистых (афтозный стоматит) Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)	Анкилозирующий спондилит (сакроилеит) Первичный склерозирующий холангит (редко) Остеопороз, остеомалация Псориаз	Холелитиаз Стеатоз печени, стеатогепатит Тромбоз периферических вен, тромбоз легочной артерии Амилоидоз

живаются симптомы, связанные с осложнениями БК. К осложнениям БК относят: наружные свищи (кишечно-кожные), внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные), инфильтрат брюшной полости, межкишечные или интраабдоминальные абсцессы, стриктуры ЖКТ (с нарушением кишечной проходимости и без таковой), анальные трещины, парапроктит (при анарктальном поражении), кишечное кровотечение (редко).

При сборе анамнеза следует провести подробный опрос пациента со сбором информации о характере начала заболевания, поездках в южные страны, непереносимости пищевых продуктов, приеме лекарственных препаратов (включая антибиотики и НПВС), курении и семейном анамнезе.

3.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование в обязательном порядке должно включать осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопию (УДД 5, УУР D). При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления БК, включая лихорадку, дефицит питания, наличие инфильтрата брюшной полости, наружных кишечных свищей, перианальных проявлений (трещин, свищей), а также внекишечные проявления.

3.3. Лабораторная диагностика

Необходимым минимумом лабораторной диагностики является исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, гемокоагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты (УДД 2b, УУР B)). При остром начале диареи выполняется анализ кала для исключения острой кишечной инфекции, исследование токсинов А и В, *S. difficile* (при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре для исключения псевдомембранозного колита). Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала [15,16] (УДД 2b, УУР B). При постановке диагноза выполня-

ется анализ кала на яйца глистов и паразиты. Чувствительным маркером воспаления является фекальный кальпротектин, применяемый также в качестве способа мониторинга активности заболевания.

Лабораторные проявления БК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемии хронического заболевания, В12- или фолат-дефицитная), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии). Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопропротеинемию (в частности, гипоальбуминемию). При необходимости дифференциальной диагностики анемии целесообразно исследовать уровень фолиевой кислоты, витамина В12, сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки, ферритина.

3.4. Инструментальная диагностика

Диагностика БК, преимущественно, основана на инструментальных методах исследования. Для подтверждения диагноза необходимы следующие мероприятия:

- обзорная рентгенография брюшной полости (при симптомах кишечной непроходимости) (УДД 5, УУР D);
- колоноскопия с илеоскопией (УДД 5, УУР D);
- эзофагогастродуоденоскопия (УДД 3a, УУР C);
- МРТ, КТ с контрастированием кишечника (диагностика свищей, абсцессов, инфильтратов);
- фистулография (при наличии наружных свищей);
- при невозможности провести МРТ или КТ допустимо рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью (после исключения признаков непроходимости) (УДД 5, УУР D);
- биопсия слизистой оболочки кишки в зоне поражения (УДД 5, УУР D);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (УДД 5, УУР D) [17];

- трансректальное ультразвуковое или МР-исследование прямой кишки и анального канала (при перианальных поражениях) (УДД 5, УУРД).

Диагноз должен быть подтвержден:

- эндоскопическим и морфологическим методом; и/или
- эндоскопическим и рентгенологическим методом.

При необходимости проводят следующие дополнительные исследования:

- капсульная эндоскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки и при отсутствии стриктур). Следует помнить, что задержка капсулы в кишечнике наблюдается у 13% пациентов [18]. В настоящее время у больных БК до проведения капсульной эндоскопии рекомендуется выполнять рентгенологические исследования (пассаж бария по кишечнику, КТ-энтерография) или МР-энтерографию для оценки наличия стриктур тонкой кишки [19,20];
- баллонная энтероскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки).

Эндоскопическими критериями диагностики БК являются регионарное (прерывистое) поражение слизистой оболочки, симптом «бульжной мостовой» (сочетание глубоких продольно ориентированных язв и поперечно-направленных язв с островками отечной гиперемизированной слизистой оболочкой), линейные язвы (язвы-трещины), афты, а в некоторых случаях – стриктуры и устья свищей. *Рентгенологические проявления* БК включают регионарное, прерывистое поражение, стриктуры, «бульжную мостовую», свищи и межкишечные или интраабдоминальные абсцессы.

Морфологическими признаками БК служат:

- Глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой;
- Саркоидные гранулемы (скопления эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток), которые обычно обнаруживаются в стенке резецированного участка и только в 15-36% случаев – при биопсии слизистой оболочки);
- Фокальная (дискретная) лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;
- Трансмуральная воспалительная инфильтрация с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки;
- Поражение подвздошной кишки со структурными изменениями ворсин, мукоидной или псевдопилорической метаплазией крипт и хроническим активным воспалением [21];
- Прерывистое поражение – чередование пораженных и здоровых участков кишки (при исследовании резецированного участка кишки).

В отличие от ЯК, крипт-абсцессы при БК формируются редко, а секреция слизи остается нормальной.

3.5. Иная диагностика

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются, преимущественно, с целью проведения *дифференциальной диагностики* с рядом заболеваний [22]. К ним относят: язвенный колит, острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз, паразитозы), антибиотико-ассоциированные поражения кишечника (в т. ч., инфекция *C. difficile*) [23], туберкулез кишечника, системные васкулиты, неоплазии толстой и тонкой кишки, дивертикулит, аппендицит, эндометриоз, солитарную язву прямой кишки, ишемический колит, актиномикоз, лучевые поражения кишечника и синдром раздраженного кишечника.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Консервативное лечение

4.1.1 Принципы терапии

Лечебные мероприятия при БК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетотерапию [24].

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью и локализацией поражения ЖКТ, наличием внекишечных проявлений и кишечных осложнений (стриктуры, абсцесс, инфильтрат), длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений БК [25,26].

Целями терапии БК являются индукция ремиссии и ее поддержание без постоянного приема ГКС, профилактика осложнений, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку хирургическое лечение не приводит к полному излечению пациентов с БК, даже при радикальном удалении всех пораженных сегментов кишечника, необходимо проведение противорецидивной терапии, которую следует начать не позднее 2 недель после перенесенного оперативного вмешательства [27].

Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с БК, условно подразделяются на:

1. Средства для индукции ремиссии: системные ГКС (преднизолон и метилпреднизолон) и топические (будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн,

6-меркаптопурин, метотрексат), биологические генно-инженерные препараты: моноклональные антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол) и моноклональные антитела к интегринам, селективно действующие только в ЖКТ (ведолизумаб), а также антибиотики и салицилаты.

2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства): иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин), биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол и ведолизумаб) и 5-аминосалициловая кислота и ее производные.

3. Вспомогательные симптоматические средства: парентеральные препараты железа для коррекции анемии, препараты для коррекции белково-электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза (препараты кальция) и др.

Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, а также назначаться более 12 недель [28].

4.1.2 БК ileocecalной локализации (терминальный илеит, илеоколит), лёгкая атака.

В качестве терапии первой линии используется будесонид (9 мг/сут. в течение 8 недель с последующим снижением по 3 мг в неделю до полной отмены) (УДД 2а, УУР В) [24,29,30]. Терапевтический эффект будесонида следует оценивать через 2-4 недели. Эффективность месалазина при БК ограничена (УДД 1а, УУР В) (24-второй ЕССО консенсус). В случае первой атаки при достижении клинической ремиссии (ИАБК \leq 150) допустима поддерживающая противорецидивная терапия месалазином или сульфасалазином не менее 2 г/сут., однако доказательной базы для этого положения пока нет. При отсутствии терапевтического ответа на будесонид лечение проводится как при среднетяжёлой атаке БК.

4.1.3 БК ileocecalной локализации (терминальный илеит, илеоколит), Среднетяжёлая атака.

Для индукции ремиссии применяют ГКС (преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг перорально) (УДД 1а, УУР А)[29] или топические (будесонид 9 мг/сут.) (УДД 1а, УУР А) [24]. При наличии системных внекишечных проявлений и/или инфильтрата брюшной полости препаратами выбора являются системные ГКС в сочетании с антибиотиками. Рекомендуется раннее (одновременно с ГКС) назначение иммуносупрессоров (АЗА 2-2,5 мг/кг, 6-МП 1,5 мг/кг), а при их непереносимости или неэффективности – метотрексат (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю) [24]. Эффективность ГКС или комбинированной терапии оценивается через

2-4 недели. При достижении клинической ремиссии (ИАБК $<$ 150) начинают снижение дозы ГКС до полной отмены на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами (Табл. 5). Будесонид в дозе 9 мг в течение 8 недель с последующим снижением 3 мг в неделю. Снижение системных ГКС проводят по приведенной ниже схеме. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель [30].

После отмены ГКС поддерживающая терапия проводится тиопуринами (АЗА/6МП) не менее 4 лет (УДД 1а, УУР А) [31,32]. На настоящий момент данных о влиянии массы тела пациента на фармакокинетику и фармакодинамику ГКС не получено [33], поэтому выбор дозы ГКС должен определяться активностью заболевания, но не массой тела пациента.

В случае угрозы септических осложнений могут быть добавлены антибиотики (УДД 5, УУР D) [24].

Таблица 5. Схема снижения дозы системных глюкокортикостероидов при среднетяжелой атаке болезни Крона

Неделя	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	60	48
2	60	48
3	50	40
4	45	36
5	40	32
6	35	28
7	30	24
8	25	20
9	20	16
10	15	12
11	10	8
12	5	4

Для больных с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3-6 месяцев после отмены кортикостероидов на фоне АЗА/6-МП) показана биологическая терапия в виде индукционного курса (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол или ведолизумаба) [34,35], с последующим переходом на длительное (многолетнее) поддерживающее лечение. Дозы биологических препаратов назначают в соответствии с инструкцией по применению. Отсутствие ответа на биологическую терапию определяется в течение 12 недель (УДД 3, УУР С) [24]. После достижения ремиссии любым из биологических препаратов следует перейти к поддерживающей терапии (с иммуносупрессорами или без них) по схеме, указанной в инструкции по применению [36,37]. Для повышения эффективности лечения инфлик-

симабом рекомендуется комбинировать с иммуносупрессорами. Для адалимумаба и цертолизумаба пэггола целесообразность такой комбинации не доказана. Анти-ФНО препараты демонстрируют сходную эффективность и профиль безопасности, в связи с чем, выбор препарата определяется лечащим врачом. Потеря ответа на анти-ФНО терапию может привести к нарастанию активности заболевания, осложнениям и обсуждению вопроса о хирургическом лечении (УДД 5, УУР D).

Тактика противорецидивной терапии после хирургического лечения описана в «Разделе 4.2.6. Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК».

4.1.4 БК толстой кишки. Лёгкая атака.

При лечении легкой атаки БК толстой кишки может быть эффективен сульфасалазин в дозе 4 г (УДД 1b, УУР A) или пероральный месалазин 4-4,8 г (таблетки, таблетки ММХ, гранулы). Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии (ИАКБ \leq 150) поддерживающая терапия проводится также сульфасалазином 2 г или месалазином 1,5-2 г (не менее 4 лет) [38]. При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой БК (УДД 1a, УУРB).

4.1.5. БК толстой кишки. Среднетяжёлая атака.

Показана терапия системными ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг перорально (УДД 1a, УУР A). Одновременно назначаются иммуносупрессоры: АЗА (2 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю). В случае угрозы септических осложнений показаны антибиотики. Эффективность терапии ГКС оценивают через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии (ИАКБ $<$ 150) на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены (Табл. 5). Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. Поддерживающая терапия иммуносупрессорами проводится не менее 4 лет (УДД 1a, УУР A) [40].

При развитии стероидорезистентности, стероидозависимости или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3-6 месяцев после отмены системных ГКС на фоне АЗА/6-МП) показана терапия биологическими препаратами или хирургическое лечение (УДД 1b, УУР A) [41-42].

Тактика противорецидивной терапии после хирургического лечения описана в «Разделе 4.2.6.

Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК».

4.1.6 БК тонкой кишки (кроме терминального илеита). Лёгкая атака.

Препаратом выбора является месалазин с этилцеллюлозным покрытием 4 г/сут., прием которого в этой же дозе продолжается и в качестве поддерживающей терапии не менее 2 лет (УДД 2b, УУР B).

4.1.7 БК тонкой кишки (кроме терминального илеита). Среднетяжёлая атака

При таком варианте БК назначаются: преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг (УДД 1a, УУР A) в комбинации с иммуносупрессорами: АЗА (2-2,5 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю). При наличии инфильтрата брюшной полости назначаются антибиотики: метронидазол + фторхинолоны парентерально 10-14 дней (УДД 1a, УУР A) [43]. При необходимости назначают нутритивную поддержку (энтеральное или зондовое питание).

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами в течение не менее чем 4 лет [44]. Неэффективность терапии ГКС или развитие гормональной зависимости является показанием к назначению биологических препаратов.

Лечение тяжёлой атаки описано в разделе 4.1.8, но обязательным дополнением является нутритивная поддержка (энтеральное зондовое питание) [45].

4.1.8 Тяжёлая атака БК (любая локализация).

Тяжелая атака БК любой локализации требует проведения интенсивной противовоспалительной терапии в специализированном стационаре.

- При первой атаке лечение следует начинать с системных ГКС (УДД 1a, УУР A) в комбинации с иммуносупрессорами (АЗА (2-2,5 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг, а при непереносимости тиопуринов – метотрексат 25 мг/нед. п/к или в/м) или без них (УДД 1a, УУР A). Внутривенно вводят ГКС (преднизолон 75 мг/сут. или метилпреднизолон 60 мг/сут.) в течение 7-10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС. Снижение дозы ГКС осуществляется по схеме (Табл. 6). Поддерживающая терапия проводится также как при среднетяжелой БК (см. раздел 4.1.3)
- Для некоторых пациентов с редким рецидивированием заболевания допустимы повторные курсы ГКС терапии в сочетании с иммуносупрессорами [24]
- При отсутствии эффекта от ГКС, развитии стероидорезистентности, стероидозависимости или

при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3-6 месяцев после отмены системных ГКС на фоне тиопуринов) показаны биологические препараты разных групп (анти-ФНО: инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол или анти-интегриновые антитела: ведолизумаб).

- При рецидиве заболевания лечение рекомендуется сразу начинать с биологических препаратов в комбинации с иммуносупрессорами или без них. ГКС назначают только при невозможности применения биологических препаратов (УДД 1а, УУР В) [24].
- Обсуждаются возможности хирургического лечения (УДД 5, УУР D).
- Антибактериальная терапия (УДД 5, УУР D):
 - о 1 линия – метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней;
 - о 2 линия – цефалоспорины в/в 7-10 дней [46,47];
 - о 3 линия – рифаксимин в дозе 800-1200 мг в течение 14 дней.

Данные, полученные при проведении систематических обзоров и мета-анализов диктуют необходимость дальнейших исследований для оценки целесообразности применения антибиотиков в лечении БК [48].

- Инфузионная терапия: регидратация, коррекция белково-электролитных нарушений.
- Коррекция анемии: гемотрансфузии (эритромаасса) при анемии ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа парентерально (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, железа (III) гидроксид декстрана, железо карбоксимальтозат).
- Энтеральное питание (зондовое) у истощённых пациентов.
- При достижении клинической ремиссии ГКС в комбинации с тиопуринами дальнейшее лечение (поддерживающая терапия) проводится АЗА/6-МП. В случае ремиссии, достигнутой любым из биологических препаратов, поддерживающее лечение проводится тем же препаратом строго в соответствии с инструкцией к препарату. Инфликсимаб можно комбинировать с АЗА. При невозможности проведения длительной терапии биологическими препаратами профилактика рецидива проводится тиопуринами.

В ряде случаев при тяжёлой острой атаке БК любой локализации может быть назначена ГКС терапия высокими дозами 125 мг, эквивалентной преднизолону парентерально. Данная терапия проводится не более 7 дней с последующим переводом на пероральные ГКС по приведённой выше схеме (Табл. 6) после введения последовательно 100 мг внутривенно в первый день снижения дозы, затем 75 мг, а затем – 50 мг.

Таблица 6. Схема снижения дозы системных глюкокортикостероидов при тяжёлой атаке болезни Крона

Неделя	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	75 (в/в введение)	60 (в/в введение)
2	75 (приём per os)	60 (приём per os)
3	65	52
4	55	44
5	45	36
6	35	28
7	30	24
8	25	20
9	20	16
10	15	12
11	10	8
12	5	4

4.1.9 БК с перианальными поражениями

Перианальные проявления при БК часто требуют хирургического лечения, поэтому рассматриваются в Разделе 4.2.5 «Хирургическое лечение перианальной БК».

4.1.10 Отдельные аспекты терапии

При проведении гормональной терапии постепенное снижение дозы стероидов до полной отмены является строго обязательным. Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель. В период терапии ГКС показан сопутствующий прием препаратов кальция, витамина Д (профилактика остеопороза), ингибиторов протонной помпы, контроль уровня глюкозы крови.

При назначении иммуносупрессоров (АЗА, 6-МП, метотрексата) следует помнить, что их действие, обусловленное терапевтической концентрацией препарата в организме, развивается, в среднем, в течение 3 месяцев – для тиопуринов и 1 месяца – для метотрексата [49]. В период терапии рекомендуется ежемесячный контроль уровня лейкоцитов и печёночных проб.

Перед проведением биологической терапии обязательной является консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантифероновый тест, а при невозможности проведения – проба Манту, диаскин-тест). Строгое соблюдение доз и графика введения [50] является обязательным. Нерегулярное введение биологических препаратов повышает риск аллергических реакций и неэффективности лечения.

Биологическую терапию (особенно при назначении инфликсимаба) для большей эффективности необходимо сочетать с иммуносупрессивной (азатиоприн) терапией [51]. Проведение хирургиче-

ского вмешательства на фоне терапии иммуносупрессорами и биологическими препаратами, как правило, не требует изменения противорецидивной терапии.

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО препаратов, схожие с оригинальными биологическими лекарственными средствами по эффективности и безопасности, однако их взаимозаменяемость с оригинальными препаратами в настоящее время не доказана. С учетом отсутствия клинических испытаний у пациентов с ВЗК, доказавших безопасность и эффективность чередования или полного переключения с оригинального препарата на биоаналоги и наоборот, подобный терапевтический подход не рекомендован.

4.2. Хирургическое лечение болезни Крона

Большинство пациентов с БК в течение жизни переносят хотя бы одно оперативное вмешательство на ЖКТ. Невозможность радикального излечения пациентов с БК нередко приводит к повторным резекциям, увеличивая риск синдрома короткой кишки. Современная тактика хирургического лечения БК направлена на выполнение ограниченных резекций, а при возможности – проведение органосохраняющих вмешательств (стриктуропластика, дилатация стриктур) [52].

4.2.1 Показания к хирургическому лечению БК

Показаниями к оперативному вмешательству при БК служат острые и хронические осложнения, а также неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития [53].

Острые осложнения БК

К ним относят кишечное кровотечение, перфорацию кишки и токсическую дилатацию ободочной кишки.

При *кишечном кровотечении* экстренное хирургическое вмешательство показано при невозможности стабилизировать гемодинамику пациента, несмотря на переливания эритроцитарной массы и проведения интенсивной гемостатической терапии [54]. Кишечное кровотечение констатируют при потере более 100 мл крови/сутки, по данным объективных лабораторных методов (сцинтиграфия, определение гемоглобина в каловых массах гемоглобинцианидным методом) или при объеме каловых масс с визуально определяемой примесью крови более 800 мл/сутки. В подобных случаях выполняется резекция пораженного участка кишечника (с наложением анастомоза или без такового) с обязательной интраоперационной энтеро- или колоноскопией [55].

Перфорация тонкой кишки в свободную брюшную

полость является достаточно редким осложнением и обычно возникает либо дистальнее, либо проксимальнее участка кишки с наличием стриктуры. При выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости, по данным обзорной R-графии) показано экстренное хирургическое вмешательство, которое в подобной ситуации может быть ограничено резекцией пораженного отдела с формированием анастомоза или стомы [56]. В случае экстренной операции следует избегать формирования первичного анастомоза без протекции при помощи двухствольной илеостомы [57].

Перфорация толстой кишки при БК встречается крайне редко. Операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеостомы.

Токсическая дилатация ободочной кишки является редким осложнением при БК и представляет собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6,0 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипомагниемия, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. О развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение АД). Операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с одноствольной илеостомией.

Хронические осложнения включают стриктуры, инфильтрат брюшной полости, внутренние или наружные кишечные свищи и наличие неоплазии [58].

Неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития

О неэффективности консервативной терапии свидетельствует наличие гормональной зависимости и резистентности (см. Раздел 1.5. «Классификация БК»). Проявлением неадекватной лекарственной терапии является также задержка физического развития, чаще всего возникающая при поражении верхних отделов ЖКТ.

4.2.2 Хирургическое лечение БК тонкой кишки и илеоцекальной зоны.

Подобная локализация имеется приблизительно у 1/3 всех пациентов с БК и часто осложняется формированием стриктуры подвздошной кишки или илеоцекального клапана. Операцией выбора является резекция илеоцекального отдела с форми-

рованием илео-асцендоанастомоза [59,60].

При выявлении стриктуры после первого курса консервативного лечения (т. е. применения ГКС) в качестве первого этапа лечения показана резекция пораженного участка кишки, а не повторный курс консервативной (гормональной) терапии.

При наличии активной БК с формированием абсцесса брюшной полости требуется назначение антибиотиков, а также дренирования абсцесса или резекции пораженного участка. Дренирование может осуществляться хирургическим путем или в специализированных центрах и при наличии достаточной квалификации, – путем чрезкожного дренирования. Последний вариант может применяться только при отсутствии стриктуры пораженного участка, что определяет необходимость резекции пораженного отдела.

При наличии непротяженных стриктур тощей или подвздошной кишки, включая стриктуры анастомоза после предшествовавшей резекции, альтернативой резекции является выполнение стриктуропластики, позволяющей избежать обширных резекций тонкой кишки. Выполнение данного вмешательства возможно при длине стриктуры не более 10 см. Противопоказаниями к стриктуропластике служат наличие инфильтрата, абсцесса, злокачественных образований в стенке кишки или активное кровотечение и выраженное воспаление пораженного участка.

При отсутствии инфильтрата и абсцесса предпочтительней выполнение хирургического вмешательства на тонкой кишке и илео-цекальной зоне лапароскопическим способом [61,62]. Одномоментное формирование двух анастомозов не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и частоты рецидива заболевания [63]. Предпочтительной методикой формирования анастомоза на тонкой кишке является наложение аппаратного анастомоза по типу «бок-в-бок», что уменьшает вероятность его несостоятельности [64] и последующего развития стриктуры.

4.2.3 Хирургическое лечение БК толстой кишки

Ограниченное поражение толстой кишки при БК (менее трети толстой кишки) не требует колэктомии. В этом случае можно ограничиться резекцией пораженного сегмента с формированием кишечного анастомоза в пределах здоровых тканей [65,66]. При наличии поражения в восходящем отделе ободочной кишки проксимальная граница резекции должна располагаться на уровне средних ободочных сосудов с сохранением последних. Правосторонняя гемиколэктомия показана при выявлении необратимых воспалительных процессов в восходящей и (или) поперечной ободочной

кишке. В этой ситуации также возможно выполнение расширенной правосторонней гемиколэктомии. При левостороннем поражении выполняется резекция левых отделов с формированием колоректального анастомоза, а при вовлечении в воспалительный процесс также и поперечной ободочной кишки возможно формирование асцендоректального анастомоза.

При протяженной БК толстой кишки с тяжелыми клиническими проявлениями, операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с наложением одноствольной илеостомы. Дистальную часть толстой кишки возможно не резецировать при условии отсутствия в ней выраженного воспаления и вывести на переднюю брюшную стенку в виде одноствольной сигмостомы, либо погрузить ушитый конец под тазовую брюшину.

Альтернативной операцией является колпроктэктомия с формированием концевой одноствольной илеостомы. Данное вмешательство выполняется только у пациентов с выраженной активностью воспалительного процесса в прямой кишке или тяжелыми перианальными проявлениями, поскольку делает невозможным дальнейшее восстановление анальной дефекации. При этом, по возможности, следует избегать брюшно-промежностной экстирпации в связи с крайне низкими репаративными возможностями и риском формирования обширных промежностных ран, которые в дальнейшем длительно заживают вторичным натяжением, что инвалидизирует больных и ограничивает их социальную активность.

При отсутствии тяжелых клинических проявлений у пациентов с тотальным поражением толстой кишки при минимальной активности воспалительных изменений в прямой кишке, адекватной функции держания кишечного содержимого и отсутствии перианальных поражений, операцией выбора является колэктомия с формированием илео-ректального анастомоза [67].

Возможность формирования илео-анального резервуарного анастомоза (ИАРА) при БК толстой кишки является спорной в связи с высокой частотой осложнений и частым возникновением показаний к удалению резервуара. В то же время, средняя продолжительность жизни пациентов после формирования ИАРА без постоянной илеостомы достигает 10 лет, что имеет значение для молодых работоспособных пациентов [68]. Основные проблемы, угрожающие пациенту с ИАРА на фоне болезни Крона, это развитие перианальных поражений и болезни Крона тонкокишечного резервуара.

Операция «отключения» транзита кишечного содержимого по толстой кишке путем формирования двуствольной илеостомы или колостомы

показана только у крайне истощенных пациентов и у беременных женщин. Данный вид хирургического лечения является временным. Учитывая, что при ЯК отключение пассажа по толстой кишке не является эффективным, необходимо проведение точной дифференциальной диагностики между БК толстой кишки и ЯК.

Все перечисленные хирургические вмешательства возможно безопасно выполнить с использованием лапароскопических технологий [69].

При выявлении непротяженной стриктуры толстой кишки возможно выполнение эндоскопической дилатации [70], однако, данная манипуляция связана с более высоким риском рецидива заболевания по сравнению с резекцией пораженного участка кишечника [71,72]. Выполнение стриктуропластики при стриктурах толстой кишки не рекомендуется.

4.2.4 Хирургическое лечение БК с поражением верхних отделов ЖКТ

Вовлечение в воспалительный процесс участка кишечника проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки часто приводит к формированию множественных стриктур и межкишечных свищей, что обуславливает неблагоприятный прогноз БК. В качестве хирургического лечения возможно формирование обходного анастомоза, стриктуропластика и резекция пораженного участка. Прибегать к формированию обходного тонкокишечного анастомоза следует лишь в исключительных случаях из-за высокого риска развития синдрома избыточного бактериального роста в отключенной части тонкой кишки и малигнизации. Обширные резекции способствуют формированию синдрома короткой тонкой кишки [73]. При наличии единичных или множественных непротяженных стриктур операцией выбора может быть стриктуропластика в различных вариантах [74].

Стриктуры гастродуоденальной зоны (как правило, 12-перстной кишки) поддаются баллонной дилатации. Также эффективным является выполнение стриктуропластики.

4.2.5 Лечение БК с перианальными поражениями (перианальная БК)

Перианальные проявления развиваются у 26-54% больных, страдающих БК [75-77], и чаще встречаются при поражении толстой кишки. Наиболее точными методами диагностики являются МРТ малого таза (с контрастированием), местный осмотр под обезболиванием и, в условиях специализированного центра, УЗИ ректальным датчиком. Фистулография обладает меньшей точностью при диагностике перианальных свищей, чем МРТ.

Целью обследования при перианальных проявлениях БК является, в первую очередь, исключение острого гнойного процесса в параректальной области, требующего срочного хирургического лечения. Подход к хирургическому вмешательству на перианальной области должен быть индивидуален для каждого пациента [78,79].

Перианальные проявления при БК исключают возможность применения салицилатов для поддержания ремиссии и требуют назначения иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) и/или биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, ведолизумаб) в стандартных дозах. Перианальные проявления БК также требуют назначения метронидазола 0,75 г/сут. и/или ципрофлоксацин 1 г/сут. [80]. Антибиотики назначаются длительно (до 6 мес. или до появления побочных эффектов). Эффективно подключение к терапии метронидазола в виде свечей и мазей.

При наличии трещин анального канала хирургическое вмешательство не рекомендуется, а отдается предпочтение вышеописанной местной консервативной терапии.

Простые свищи, не сопровождающиеся какими-либо симптомами, не требуют хирургического вмешательства. Показано динамическое наблюдение на фоне вышеописанной консервативной терапии. При наличии симптомов возможна ликвидация свища при помощи фистулотомии [81] или его адекватное дренирование при помощи установки латексных дренажей-сетонов. Показанием к установке сетонов в большинстве случаев является вовлечение части сфинктера в свищевой ход. При отсутствии воспаления слизистой оболочки прямой кишки возможно выполнение низведения слизистой-мышечного лоскута прямой кишки с пластикой внутреннего свищевого отверстия [82].

Лечение *сложных свищей* включает установку латексных дренажей-сетонов в комбинации с агрессивной медикаментозной терапией. Учитывая высокую эффективность биологической терапии при надлежащем дренировании сложных свищей, оправдано её раннее назначение (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, ведолизумаб). Тем не менее, сложные перианальные свищи, с высокой частотой приводящие к развитию гнойных осложнений, часто являются показанием к отключению пассажа по толстой кишке путем формирования двустольной илеостомы.

Ректовагинальные свищи в большинстве случаев требуют хирургического вмешательства. Лишь в отдельных ситуациях при наличии низкого свища между прямой кишкой и преддверием влагалища возможно проведение только консервативного

Таблица 7. Шкала эндоскопической активности послеоперационного рецидива болезни Крона по Rutgeerts [88] (при резекции терминального отдела подвздошной кишки или илеоцекальной резекции)

Оценка	Определение
i0	Нет признаков воспаления
i1	≤5 афтозных язв
i2	>5 афтозных язв с нормальной слизистой оболочкой между ними или протяженные участки здоровой слизистой оболочки между более выраженными изъязвлениями или поражения, ограниченные подвздошно-толстокишечным анастомозом
i3	Диффузный афтозный илеит с диффузно-воспаленной слизистой оболочкой
i4	Диффузное воспаление с крупными язвами, «булыжной мостовой» и/или сужением просвета

лечения. В остальных случаях показано оперативное лечение под прикрытием илеостомы. При наличии активного поражения прямой кишки адекватная противовоспалительная терапия до операции увеличивает эффективность вмешательства. Наиболее неблагоприятным фактором, повышающим вероятность постоянной илеостомы или колостомы, является наличие *стриктуры нижнеампулярного отдела прямой кишки или стеноза анального канала*. В большинстве случаев данные осложнения требуют выполнения проктэктомии или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. В отдельных ситуациях, при отсутствии активного воспаления в вышележащих отделах кишечника, возможно бужирование стриктуры.

4.2.6 Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК

Даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника, хирургическое вмешательство не приводит к полному исцелению: в течение 5 лет клинически значимый рецидив отмечается у 28-45% пациентов, а в течение 10 лет – у 36-61%, что диктует *необходимость продолжения противорецидивной терапии после операции по поводу БК* [83,84]. К факторам, достоверно повышающим риск послеоперационного рецидива, относятся: курение, две и более резекции кишки в анамнезе, протяженные резекции тонкой кишки в анамнезе (>50 см), перианальные поражения, пенетрирующий фенотип [85].

В зависимости от сочетания факторов риска, а также от эффективности, ранее проводившейся противорецидивной терапии, пациенты после операции должны быть стратифицированы на группы с различным риском послеоперационного рецидива. В группе низкого риска рецидива БК целесообразно назначение месалазина (4 г) или сульфасалазина (4 г). Пациенты из группы промежуточного риска являются кандидатами на проведение терапии азатиоприном (2,0-2,5 мг/кг/сут) или 6-меркаптопурином (1,5 мг/кг/сут.) [86]. Пациентам с высоким риском рецидива целесообразно еще до проведения контрольного эндоскопического

исследования начать курс биологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, ведолизумаб) [87].

Противорецидивную терапию рекомендуется начинать через 2 недели после оперативного вмешательства. Спустя 6-12 месяцев всем оперированным пациентам с БК показано проведение контрольного обследования, в первую очередь, эндоскопического (Табл. 7). При невозможности визуализировать зону анастомоза следует констатировать наличие или отсутствие рецидива, основываясь на сочетании данных рентгенологического обследования (как правило, КТ) и неинвазивных маркеров воспаления – С-реактивного белка, фекального кальпротектина и др.

При отсутствии признаков воспаления или обнаружении минимальных (i1 по шкале Rutgeerts) воспалительных изменений проводимая терапия должна быть продолжена. Наличие более выраженных воспалительных изменений (i2-i4) указывает на неэффективность проводимой терапии и должно служить показанием к усилению терапии: подключению иммуносупрессоров у пациентов, ранее их не получавших или к проведению биологической терапии (адалимумабом [89], инфликсимабом [90], цертолизумаба пэголом, ведолизумабом) у пациентов, находящихся на поддерживающей терапии азатиоприном/6-меркаптопурином. В дальнейшем, вне зависимости от характера течения заболевания и клинической манифестации БК, следует не реже 1 раза в 1-3 года выполнять контрольное эндоскопическое исследование, следуя этому же алгоритму выбора противорецидивного средства [91].

5. РЕАБИЛИТАЦИЯ

Специфические меры реабилитации пациентов с БК отсутствуют. Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику осложнений консервативной терапии и нежелательных последствий хирургического лечения.

Поскольку в подавляющем большинстве случаев терапия БК сопряжена с применением иммуно-

супрессоров, основным способом реабилитации пациентов является *профилактика оппортунистических инфекций*. К факторам риска развития оппортунистических инфекций относят: прием преднизолона 20 мг в сутки и более в течение 2 недель, прием иммуносупрессоров (азатиоприна, 6-меркаптопурина, метотрексата) и биологических препаратов, возраст старше 50 лет, сопутствующие заболевания (хронические заболевания легких, алкоголизм, органические заболевания головного мозга, сахарный диабет). В соответствии с Европейским консенсусом по профилактике, диагностике и лечению оппортунистических инфекций при ВЗК [92], такие пациенты подлежат обязательной вакцинопрофилактике. Необходимым минимумом вакцинопрофилактики является:

- рекомбинантная вакцина против HBV;
- поливалентная инактивированная пневмококковая вакцина;
- трехвалентная инактивированная вакцина против вируса гриппа.

Для женщин до 26 лет, при отсутствии вируса на момент скрининга рекомендуется вакцинация от вируса папилломы человека.

Планирование беременности необходимо осуществлять в период ремиссии ВЗК, что позволяет улучшать исходы беременности. Применение беременными большинства препаратов для лечения ВЗК сопряжено с низким риском неблагоприятного воздействия на плод, за исключением метотрексата, талидомида и асакола. Отмена анти-ФНО или переход на монотерапию возможны лишь у ограниченного числа пациенток с низким риском реактивации ВЗК. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами, не противопоказанными при беременности (см. инструкцию по применению препарата), может быть продолжено, если польза для матери превышает потенциальные риски для плода.

Уменьшение *рисков, связанных с назначением ГКС*, достигается строгим соблюдением принципов гормональной терапии. Глюкокортикостероиды не могут применяться в качестве поддерживающей терапии. Прочие меры профилактики нежелательных явлений, связанных с терапией ГКС и прочими препаратами описаны в разделе 4.1.10.

Мерой реабилитации *оперированных больных* служит надлежащий мониторинг за возможными послеоперационными осложнениями. Помимо осложнений, связанных непосредственно с хирургическим лечением (несостоятельность, стриктуры анастомоза, гнойно-септические осложнения и пр.), к таковым относят: синдром короткой тонкой кишки, мальабсорбцию желчных кислот, кальция, витамина В12 и фолиевой кислоты (с развитием

анемии, не связанной с воспалением и дефицитом железа), синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Пациентам, которым в результате хирургического лечения была сформирована кишечная стома, может потребоваться консультация и наблюдение специалистом по реабилитации стомированных пациентов.

6. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Болезнь Крона характеризуется прогрессирующим поражением кишечника. На момент установления диагноза осложнения (стриктуры, свищи) обнаруживаются лишь у 10-20% больных, в то время как в течение 10 лет подобные осложнения развиваются у >90% пациентов. В течение 10 лет хирургическое вмешательство в связи с осложнениями и/или неэффективностью консервативной терапии выполняется у половины пациентов с БК, а у 35-60% в течение 10 лет после операции развивается рецидив заболевания. Гормональная зависимость при БК в течение 10 лет хотя бы раз констатируется у 30% больных [93].

В связи с прогрессирующим характером заболевания пациенты, страдающие БК, должны получать постоянную (пожизненную терапию) и проходить регулярный (пожизненный) мониторинг активности заболевания. Контроль активности заболевания позволяют не только инструментальные методы исследования, но и лабораторные методы анализа маркеров воспаления, в первую очередь, уровня фекального кальпротектина, концентрация которого в стуле коррелирует со степенью язвенного поражения ЖКТ.

Периодичность и объем диспансерного наблюдения определяется индивидуально, но у большинства пациентов целесообразно:

- Каждые 3 месяца выполнять исследование уровня С-реактивного белка высокочувствительным методом, а также исследование уровня фекального кальпротектина;
- Каждые 3 месяца (а у пациентов, получающих иммуносупрессоры – ежемесячно) выполнять общий анализ крови;
- Каждые 6 месяцев выполнять УЗИ кишечника (при доступности экспертного исследования);
- Ежегодно выполнять рентгенологическое или МР-исследование кишечника для исключения стриктурирующих и иных осложнений;
- Ежегодно выполнять местный осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки для исключения перианальных осложнений, а также УЗИ ректальным датчиком (при доступности экспертного исследования).

Рутинное (ежегодное) эндоскопическое исследование при отсутствии клинических показаний (сомнений в диагнозе, необходимости исключения сопутствующих состояний, нарастания клинических проявлений, подозрений на осложнения) в большинстве случаев не требуется. При отсутствии показаний, связанных с болезнью Крона, периодичность (илео) колоноскопии определяется клиническими рекомендациями по раннему выявлению злокачественных новообразований толстой кишки. В то же время, при динамическом нарастании уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка, фекального кальпротектина) рекомендуется выполнять (илео) колоноскопию для оценки активности заболевания. Наконец, особенностью диспансерного учета пациентов, подвергшихся резекции участка кишечника по поводу болезни Крона, является обязательное проведение контрольного эндоскопического исследования через 6 месяцев после операции.

Особенности диспансерного наблюдения за пациентами, получающими иммуносупрессоры и/или биологические препараты (мониторинг оппортунистических инфекций и иных осложнений) описаны в разделе 5.

Прогностически неблагоприятными факторами при БК являются курение, дебют заболевания в детском возрасте, перианальные поражения, пенетрирующий фенотип заболевания и распространенное поражение тонкой кишки. С пациентом-курильщиком в обязательном порядке должна быть проведена беседа о необходимости прекращения табакокурения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sandborn W.J., Feagan B.G., Hanauer S.B., Lochs H., Löfberg R., Modigliani R. et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. – 2002; 122: 512-30.
2. Reinisch W., Rutgeerts P., Panaccione R., D'Haens G., Thakkar R., Yu A. Identifying appropriate dichotomizing points for SES-CD to predict long-term clinical remission for adalimumab – treated patients with Crohn's disease. *J. Crohns Colitis*. – 2010; 4: P045
3. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Миклош. – 2008.
4. Khor B., Gardet A., Xavier R.J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. – 2011; 474: 307-17.
5. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. ГЭОТАР

Медиа. – 2008. – 754 с.

6. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. – 2011; 140: 1785-94.
7. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I.D., Bernstein C.N., Brant S.R. 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.* – 2005; 19 (Suppl A): 5-36.
8. Cosnes J., Cattan S., Blain A., Beaugerie L., Carbonnel F., Parc R. et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2002; 8: 244-50.
9. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. Фарматека. – 2009. – № 13. – с. 38-44.
10. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F. Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976. – Mar; 70 (3): 439-44.
11. Horsthuis K., Bipat S., Bennink R.J., Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: metaanalysis of prospective studies. *Radiology*. – 2008; 247 (1): 64-79.
12. Чашкова Е.Ю., Владимирова А.А., Неустроев В.Г. и соавт. Воспалительные заболевания толстой кишки – аспекты диагностики. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 4-2. – с. 209-221.
13. Lennard-Jones J.E. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1989; 170: 2-6.
14. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. – 2011. – № 15. – с. 44-49.
15. Issa M., Ananthakrishnan A.N., Binion D.G. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008; 14: 1432-42.
16. Nguyen G.C., Kaplan G.G., Harris M.L. et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am. J. Gastroenterol.* – 2008; 103: 1443-50.
17. Воробьев Г.И., Орлова Л.П., Самсонова Т.В., Капуллер Л.Л., Михайлова Т.Л., Халиф И.Л. Возможности ультразвукового исследования в диагностике болезни Крона. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 1. – с. 29-36.
18. Cheifetz A.S., Kornbluth A.A., Legnani P. et al. the risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am. J.*

- Gastroenterol. – 2006; 101: 2218-22.
19. Spada C., Riccioni M.E., Costamagna G. Patients with known small bowel stricture or with symptoms of small bowel obstruction secondary to Crohn's disease should not perform video capsule endoscopy without previously tested for small bowel patency. *Am. J. Gastroenterol.* – 2007; 102: 1542-3.
20. Spada C., Shah S.K., Riccioni M.E. et al. Video capsule endoscopy in patients with known or suspected small bowel stricture previously tested with the dissolving patency capsule. *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007; 42: 576-82.
21. Тертычный А.С., Андреев А.И., Гебоэс К. Современные подходы к морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий. *Архивпатологии.* – 2011. – т. 73. – №1. – с. 40-47.
22. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology.* – 1999; 116 (6): 1461-3.
23. Корнеева О.И., Ивашкин В.Т. Антибиотико-ассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2007. – т. 17. – № 3. – с. 65-71.
24. Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2010; 4, 28-58.
25. Carter M.J., Lobo A.J., Travis S.P. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* – 2004; 53 (Suppl 5): V1-V16.
26. Simms L., Steinhart A.H. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001: CD002913.
27. Tay G.S., Binion D.G., Eastwood D., Otterson M.F. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery.* – 2003; 34: 565-72 discussion 572-3.97.
28. Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M., Modigliani R., Thomsen O.O. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003 (4): CD000301.
29. Benchimol E.I., Seow C.H., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008; 2: CD006792.
30. Ho G.T., Chiam P., Drummond H., Loane J., Arnott I.D., Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006; 24: 319-30.
31. Lémann M., Mary J.Y., Duclos B. et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* – 2006; 130: 1054-61.
32. Sandborn W., Sutherland L., Pearson D. et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000 (2): CD000545.
33. Frey B.M., Frey F.J. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin. Pharmacokinet.* – 1990 Aug; 19 (2): 126-46.
34. Sandborn W.J., Feagan B., Radford-Smith G. et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* – 2004; 53: 1485-93.
35. Feagan B., Sandborn W.J., Baker J.P. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005; 21: 373-84.
36. Pearson D.C., May G.R., Fick G.R., Sutherland L.R. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000 (2): CD000067.
37. Prefontaine E., Sutherland L.R., MacDonald J.K. et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009; 1: CD000067.
38. Bresci G., Petrucci A., Banti S. 5-aminosalicylic acid in the prevention of relapses of Crohn's disease in remission: a longterm study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* – 1991; 11: 200-2.
39. Lémann M., Mary J.Y., Duclos B., et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* – 2006; 130: 1054-61.
40. Malchow H., Ewe K., Brandes J.W. et al. European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* – 1984; 86: 249-66.
41. Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W. et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut.* – 2008; 57 Suppl. II: A1.
42. Behm B.W., Bickston S.J. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009; 1: CD006893.
43. Alfadhli A.A., McDonald J.W., Feagan B.G. Methotrexate for induction of remission in refractory

- Crohn's disease (Cochrane Review). Cochrane Database Syst. Rev. – 2003 (1); CD003459.
44. Candy S., Wright J., Gerber M. et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*. – 1995; 37: 674-9.
45. D'Haens G., Baert F., van Assche G. et al. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. – 2008; 371: 660-7.
46. Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C., Abreu M.T., Abadir A., Abadir A. et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. – 2011; 106: 661-73.
47. Ohkusa T., Kato K., Terao S., Chiba T., Mabe K., Murakami K. et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am. J. Gastroenterol*. – 2010; 105: 1820-9.
48. Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C. et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. – 2011; 106: 661-73.
49. Scand J. *Gastroenterol. Suppl*. – 1998; 225: 92-9. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. Sandborn WJ.
50. Rutgeerts P., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. – 2004; 126: 402-13.
51. Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W. et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut*. – 2008; 57 Suppl. II: A1.
52. Strong S.A., Koltun W.A., Hyman N.H., Buie W.D. Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum*. – 2007; 50: 1735-46.
53. Справочник по колопроктологии под редакцией проф. Шельгина Ю.А., проф. Благодарного Л.А. «Литтерра». – 2012. – с. 460-522.
54. Хачатурова Э.А., Ерошкина Т.Д., Блинова О.В. и соавт. Коррекция нарушений метаболизма в раннем послеоперационном периоде при тяжелых формах неспецифического язвенного колита и болезни Крона. «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». – 2003. – т. 8. – № 4. – с. 63-68.
55. Korzenik J.R. Massive lower gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Curr. Treat Options Gastroenterol*. – 2000; 3: 211-6.
56. Bundred N.J., Dixon J.M., Lumsden A.B., Gilmour H.M., Davies G.C. Free perforation in Crohn's colitis. A ten-year review. *Dis. Colon Rectum*. – 1985; 28: 35-7.
57. Werbin N., Haddad R., Greenberg R., Karin E., Skornick Y. Free perforation in Crohn's disease. *Isr. Med. Assoc. J*. – 2003; 5: 175-7.
58. Papi C., Festa V., Fagnani C., Stazi A., Antonelli G., Moretti A. et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig. Liver Dis*. – 2005; 37: 247-53.
59. Poggioli G., Stocchi L., Laureti S., Selleri S., Marra C., Magalotti C. et al. Conservative surgical management of terminal ileitis: side-to-side enterocolic anastomosis. *Dis Colon Rectum*. – 1997; 40: 234-7.
60. Melton G.B., Fazio V.W., Kiran R.P., He J., Lavery I.C., Shen B. et al. Long-term outcomes with ileal pouch-anal anastomosis and Crohn's disease: pouch retention and implications of delayed diagnosis. *Ann. Surg*. – 2008; 248: 608-16.
61. Варданян А.В., Кашников В.Н., Болихов К.В., Халиф И.Л. Лапароскопическая илеостомия при болезни Крона. Журнал «Колопроктология». – 2011. – №3 (37). – с. 20-23.
62. Воробьев Г.И., Болихов К.В., Варданян А.В. Место лапароскопической илеостомии в лечении болезни Крона толстой кишки (обзор литературы). Колопроктология. – 2009. – №3 (29). – с. 52-58.
63. Sagar P.M., Dozois R.R., Wolff B.G. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum*. – 1996; 39: 893-8.
64. Simillis C., Purkayastha S., Yamamoto T., Strong S.A., Darzi A.W., Tekkis P.P. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum*. – 2007; 50 (10): 1674-87.
65. Stocchi L., Milsom J.W., Fazio V.W. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery*. – 2008; 144: 622-7.
66. Tekkis P.P., Purkayastha S., Lanitis S., Athanasiou T., Heriot A.G., Orchard T.R. et al. A comparison of segmental vs. subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. – 2006; 8: 82-90.
67. Vorobiev G.I., Bolikhov K.V., Romanov R.I., Vardanyan A.V., Laparoscopic ileostomy as the stage of surgical treatment complicated Crohn's disease of the colon. *Proktologia*. – 2008, 9, p. 145.
68. Byrne C.M., Solomon M.J., Young J.M., Selby W., Harrison J.D. Patient preferences between surgical and medical treatment in Crohn's disease. *Dis. Colon*

- Rectum. – 2007; 50: 586-97.
69. Воробьев Г.И., Михайлова Т.Л., Болихов К.В., Варданян А.В. Эффективность илеостомии в лечении пациентов с тяжелой формой болезни Крона толстой кишки. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» (Василенковские чтения). – М., 2010. – с. 34.
70. Tichansky D., Cagir B., Yoo E., Marcus S.M., Fry R.D. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. – 2000; 43: 911-9.
71. Reese G.E., Purkayastha S., Tilney H.S., von Roon A., Yamamoto T., Tekkis P.P. Strictureplasty vs. resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis*. – 2007; 9: 686-94.
72. Yamamoto T., Fazio V.W., Tekkis P.P. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis. Colon Rectum*. – 2007; 50: 1968-86.
73. Caprilli R., Gassull M.A., Escher J.C. et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. – 2006; 55 Suppl 1: i36-58.
74. Dietz D.W., Laureti S., Strong S.A., Hull T.L., Church J., Remzi F.H. et al. Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. *J. Am. Coll. Surg*. – 2001; 192: 330-7.
75. Щукина О.Б. Перианальная болезнь Крона: диагностика и медикаментозная терапия. *Фарматека*. – 2008. – № 13. – с. 22-30.
76. Keighley M.R., Allan R.N. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int. J. Colorectal Dis*. – 1986; 1: 104-7.
77. Tang L.Y., Rawsthorne P., Bernstein C.N. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2006; 4: 1130-4.
78. Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Кашников В.Н., Болихов К.В., Варданян А.В. Илеостомия в лечении болезни Крона толстой кишки с перианальными поражениями. «Колопроктология». – 2011. – №3 (37). – с. 133.
79. Vardanyan A.V., Khalif I.L., Kashnicov V.N., Mikhailova T.L., Bolikhov K.V. Ileostomy effectiveness in the treatment of the patients with the severe form of perianal Crohn's disease. *Falk Symposium 179*, September 30 – October 1, 2011. Brussel, Belgium, p. 56.
80. Prantera C., Zannoni F., Scribano M.L. et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am. J. Gastroenterol*. – 1996; 91: 328-32.
81. van Dongen L.M., Lubbers E.J.C. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Arch. Surg*. – 1986; 121: 1187-90.
82. Yamamoto T., Allan R.N., Keighley M.R. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J. Surg*. – 2000; 24: 1258-62.
83. Rutgeerts P., Geboes K., Vantrappen G., Beyls J., Kerremans R., Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. – 1990; 99: 956-63.
84. Loftus Jr.E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. – 2004; 126 (6): 1504-17.
85. Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В. Профилактика послеоперационных рецидивов болезни Крона. *Колопроктология*. – 2012. – №4. – с. 40-48.
86. Peyrin-Biroulet L. et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. – 2009. 104 (8): p. 2089-96.
87. Regueiro M., Schraut W., Baidoo L., Kip K.E., Sepulveda A.R., Pesci M. et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. – 2009; 136: 441-50.
88. Terdiman J.P. Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2008. 6 (6): p. 616-20.
89. Papamichael K. et al., Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J. Crohns Colitis*. – 2012. 6 (9): p. 924-31.
90. Regueiro M. et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. – 2009. 136 (2): p. 441-50 e1; quiz 716.
91. Loly C., Belaiche J., Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol*. – 2008; 43: 948-54.
92. Rahier J.F. et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. – 2009. 3 (2): p. 47-91.
93. Froslic K.F., Jahnsen J., Moum B.A., Vatn M.H. Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. – 2007; 133: 412-22.
94. Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2010; 4, 7-27.

Приложение 1. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества			
1	Проводилась ли илеоколоноскопия в течение госпитализации или в течение 6 мес. до госпитализации?	5	D
2	В случае отсутствия эффекта от системной глюкокортикостероидной терапии, внесена ли в диагноз «гормональная резистентность»?	5	D
3	В случае развития обострения заболевания на фоне снижения дозы системных глюкокортикостероидов или в течение 3 месяцев после их отмены, внесена ли в диагноз «гормональная зависимость»?	5	D
4	Выполнена ли больному КТ-энтерография или МР-энтерография или исследование пассажа бариевой взвеси по ЖКТ или экспертная ультрасонография тонкой кишки?	5	D
5	Проводилась ли биопсия слизистой оболочки кишечника при установлении диагноза?	5	D
6	Проводилось ли пальцевое исследование прямой кишки?	5	D
7	В случае выявления воспалительного инфильтрата брюшной полости или внекишечных проявлений заболевания, назначены ли системные глюкокортикостероиды или генно-инженерные анти-ФНО-препараты?	1a	A
8	Назначены ли больному препараты 5-аминосалициловой кислоты или иммуносупрессоры или генно-инженерные анти-ФНО-препараты в качестве поддерживающей терапии?	1a	A
9	В случае назначения системных глюкокортикостероидов, содержит ли выписной эпикриз рекомендации по полной постепенной отмене системных глюкокортикостероидов?	1a	A
10	Содержит ли выписной эпикриз информацию о необходимости отказа от курения у пациентов-курильщиков?	3a	B
11	В случае выявления наружных кишечных свищей, свищей с полыми органами, межкишечных свищей, стриктуры кишечника и перианальных проявлений болезни Крона проведена ли консультация больного хирургом (колопроктологом) для решения вопроса о хирургическом лечении?	5	D
Временные критерии качества			
12	Сформулирован ли клинический диагноз в течение 3 суток с момента поступления?	5	D
13	Выполнялась ли обзорная рентгенография органов брюшной полости при наличии клинических признаков кишечной непроходимости в течение 2 часов с момента поступления?	5	D
Результативные критерии качества			
14	На фоне лечения достигнуто клиническое улучшение (уменьшение болевого синдрома, уменьшение частоты стула) на момент выписки из стационара?	5	D
Дополнительные критерии качества			
15	Удовлетворен ли пациент результатами лечения?	5	D

Приложение 2. Шкалы оценки тяжести болезни Крона

Таблица 8. Тяжесть атаки по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	менее 4	4-6	7 и более
Боль в животе	отсутствует или незначительная	умеренная	сильная
Лихорадка, °С	отсутствует	< 38°	> 38°
Тахикардия	отсутствует	< 90 уд. в 1 мин.	> 90 уд. в 1 мин.
Снижение массы тела	отсутствует	< 5%	5% и более
Гемоглобин	> 100 г/л	90-100 г/л	< 90 г/л
СОЭ	норма	< 30 мм/час	> 30 мм/час
Лейкоцитоз	отсутствует	умеренный	высокий с изменением формулы
СРБ	норма	< 10 г/л	> 10 г/л
Гипопротеинемия	отсутствует	незначительная	выраженная
Внекишечные проявления (любые)	нет	есть	есть
Кишечные осложнения (любые)	нет	есть	есть

Таблица 9. Тяжесть атаки БК по индексу активности БК (CDAI; индекс Беста)

Критерий	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за последние 7 дней	× 2	=
Боль в животе 0 – отсутствие 1 – слабая 2 – умеренная 3 – сильная	Учитывается сумма баллов за 7 дней	× 5	=
Общее самочувствие 0 – хорошее 1 – удовлетворительное 2 – плохое 3 – очень плохое 4 – ужасное	Учитывается сумма баллов за 7 дней	× 7	=
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения) – артрит или артралгия – ирит или увеит – узловая эритема – гангренозная пиодермия – афтозный стоматит – анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) – другие свищи	Наличие каждого из перечисленных осложнений добавляет 1 балл	× 20	=
Лихорадка ≥ 37,5	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	× 20	=
Применение лоперамида (других опиатов) для купирования диареи 0 – нет 1 – да		× 30	=
Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат) 0 – отсутствует 2 – сомнительно 5 – отчетливо	Оценка производится однократно в момент осмотра	× 10	=

Критерий	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Гематокрит 47 минус показатель больного (М) 42 минус показатель больного (Ж)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	×6	=
Масса тела в кг	1 – (фактическая масса: идеальная масса)	×100	=
Итого			Общее число баллов
< 150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия), 150-300 баллов – легкая атака, 301-450 баллов – среднетяжелая атака, >450 – тяжелая атака.			

Таблица 10. Индекс Харви-Брэдишоу

Симптом	Тяжесть	Оценка
Общее самочувствие	Хорошее	0
	Немного ниже среднего	1
	Плохое	2
	Очень плохое	3
	Ужасное	4
Боль в животе	Нет	0
	Слабая	1
	Умеренная	2
	Сильная	3
Диарея		1 балл для каждой дефекации жидким стулом за сутки
Инфильтрат брюшной полости	Нет	0
	Наличие сомнительно	1
	Наличие	2
	Наличие при напряжении мышц брюшной стенки	3
Осложнения	Артралгия, увеит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит, анальная трещина, новый свищ или абсцесс	По 1 балла за каждое осложнение
Сумма ≤4 – ремиссия, 5-6 – легкая атака, 7-8 – среднетяжелая атака, ≥9 – тяжелая атака		

ОЦЕНКА РАДИКАЛЬНОСТИ ЭКСТРЕННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Щаева С.Н.,¹ Ачкасов С.И.²

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Смоленск
(и.о. ректора – В.В. Шевцова)

² ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих»
Минздрава России, г. Москва
(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А. Шелыгин)

ЦЕЛЬ. Оценить радикальность оперативных вмешательств, выполненных в экстренных условиях по поводу urgentных осложнений колоректального рака.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучены сведения о 1098 больных с осложненными формами рака толстой кишки, которые в период с 2001 по 2013 гг. были оперированы по экстренным показаниям в стационарах г. Смоленска.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Были изучены данные 888 протоколов патоморфологических исследований удаленных препаратов. В 33 (11,5%) случаях из 286 больных с осложненным раком прямой кишки был выявлен опухолевый рост по дистальной линии резекции; в 102 (35,7%) наблюдениях был скомпрометирован латеральный край резекции. Из 67 случаев рака ректосигмоидного отдела в 4 (6%) операционных препаратах зафиксирован опухолевый рост по дистальной линии резекции. В большей части наблюдений (68,1%) количество исследованных лимфатических узлов не превышало 3. Изучению 12 и более лимфоузлов подвергнуты лишь 50 (5,6%) из 888 операционных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенный анализ результатов лечения показал, что недостаточное количество исследованных лимфатических узлов, а так же резекции R1, повлияли на результаты канцерспецифической выживаемости.

[Ключевые слова: колоректальный рак, экстренная хирургия, онкологические результаты, канцерспецифическая выживаемость]

ONCOLOGICAL ASSESSMENT OF EMERGENCY SURGERY IN PATIENTS WITH COMPLICATED COLORECTAL CANCER

Shchaeva S.N., Achkasov S.I.

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Russia State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

OBJECTIVE: to evaluate oncological outcomes of surgical procedures performed in emergency conditions for complicated colorectal cancer.

MATERIALS AND METHODS: we studied data of 1098 patients who underwent emergency surgery for complicated colorectal cancer in hospitals of Smolensk during the period from 2001 to 2013.

RESULTS: 888 pathology reports of specimen assessment were analyzed. In 33 (11,5%) of 286 cases of rectal cancer distal resection margin was positive and 102 (35,7%) cases were CRM(+). Tumor growth was also registered at the distal margin in 4 (6%) of 67 patients with rectosigmoid cancer. In the majority of cases (68,1%) the lymph node harvest did not exceed 3. 12 or more lymph nodes were assessed in 50 (5,6%) of 888 removed specimens only.

CONCLUSION: The analysis of treatment results revealed that inadequate number of lymph nodes examined as well as R1 resection affected cancer-specific survival.

[Key words: colorectal cancer, emergency surgery, oncological outcome, cancer survival]

Адрес для переписки: Щаева Светлана Николаевна, ОГБУЗ Клиническая больница №1,

ул. Фрунзе, д. 40, Смоленск, 214000, тел.: +7 (4812) 27-02-75, +7 (910) 713-27-26, e-mail: shaeva30@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим данным, ежегодно в мире регистрируется более 1,36 миллионов новых случаев колоректального рака (КРР). По этой причине погибает 700 тысяч человек в год [3, 12, 14, 17].

В течение последних 10 лет в России наблюдается неуклонный рост КРР, который занимает одно из первых мест в структуре онкологических заболеваний. В 2014 году диагностировано 62 тысячи новых случаев, из них 25% КРР – IV стадии [3, 7]. Неспецифичность ранней симптоматики, длитель-

ное бессимптомное течение, недостаточная онкологическая настороженность врачей и, как следствие, поздняя диагностика, приводят к тому, что 50-89% больных КРР поступают в хирургические стационары с осложненным течением заболевания. Срочная операция считается методом выбора у этих больных, хотя пациенты, оперированные в экстренном порядке, имеют менее благоприятный прогноз, чем те, кто подвергается плановому оперативному вмешательству [8,10,12-14]. Так, по данным Ascanelli et al., показатели пятилетней выживаемости составили 59% у больных, оперированных в плановом порядке, по сравнению с 39% оперированных экстренно [8]. По мнению многих авторов, этот факт связан с более низким качеством операции в связи с urgentной ситуацией [4,8,9,15]. Важное значение для прогноза и лечения больных осложненным КРР имеет адекватная морфологическая оценка удаленного препарата [6,7,9,11,16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить радикальность оперативных вмешательств, выполненных в экстренных условиях по поводу urgentных осложнений КРР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены сведения о 1098 больных с осложненными формами рака толстой кишки, которые в период с 2001 по 2013 гг. были оперированы по экстренным показаниям в стационарах г. Смоленска и внесены в базу данных областного популяционного ракового регистра.

Структура осложнений представлена на рисунке 1. Наиболее часто из осложнений колоректального рака наблюдалась острая кишечная непроходи-

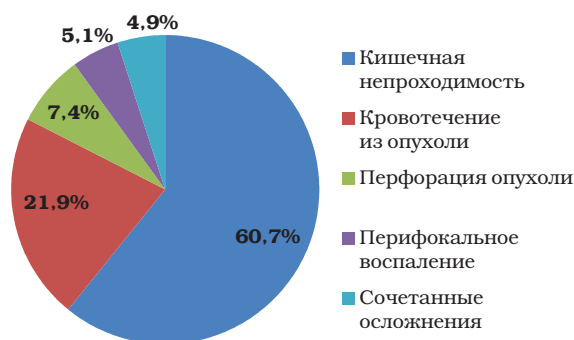


Рисунок 1. Распределение больных по видам осложнений КРР

мость – у 667 (60,7%) больных, затем, по распространенности, следовало кровотечение из опухоли – у 240 (21,9%) пациентов, перфорация опухоли зафиксирована у 81 (7,4%) больного, перифокальное воспаление у 56 (5,1%) больных и сочетанные осложнения у 54 (4,9%) пациентов.

По характеру и объему выполненных оперативных вмешательств в зависимости от тяжести общего состояния и наличия отдаленного метастазирования больные распределились следующим образом (Табл. 1). Необходимо отметить, что из 522 пациентов, поступивших в состоянии средней степени тяжести, в 59,8% случаев проведено одноэтапное хирургическое лечение. При тяжелом состоянии больного одноэтапные операции выполнены лишь у 10,2% больных.

В таблице 2 представлено распределение пациентов с осложнениями по стадии и локализации заболевания.

Несмотря на то, что в современной анатомической классификации (Terminologia Anatomica, 1998 [18]) ректосигмоидный отдел не выделяют, при анализе базы данных нами рассматривались локализации опухоли в соответствии с протоколами операций и другой медицинской документацией, где использована классификация МКБ-10, согласно которой С18 – ободочная кишка; С19 – ректосигмоидный отдел; С20 – прямая кишка.

Стадия заболевания у больных, включенных в анализ и получавших лечение до 2009 года, была переоценена в соответствии с классификацией TNM 7 пересмотра.

Для статистической обработки данных применялся программный пакет Statistica 6.1, достоверными считались различия при $p < 0,05$. Для оценки показателей выживаемости использовался метод Каплана-Майера. Контрольный срок для оценки истинной выживаемости определен в 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были изучены данные 888 протоколов патоморфологических исследований удаленных препаратов, где учитывалось количество исследованных лимфатических узлов и наличие опухолевого роста по линиям пересечения кишки. Рутинно ряд патоморфологических параметров операционных препаратов в протоколах исследования не оценивался: расстояние от опухоли до проксимальной и дистальной линии резекции, наличие опухолевого роста по циркулярной границе резекции для новообразований прямой кишки, а также периневральная инвазия и прорастание опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды. При анализе патоморфоло-

Таблица 1. Распределение больных с осложненным КРР по характеру и объему оперативных вмешательств в зависимости от тяжести состояния и наличия отдаленных метастазов

Общее состояние пациентов	Одноэтапные операции	Многоступенчатые операции		Симптоматические операции	Всего
		С удалением опухоли на первом этапе	С удалением опухоли на втором этапе		
	Абс.	Абс.	Абс.	Абс.	Абс.
Средней степени тяжести	312 (59,8%)	166 (31,8%)	-	44 (8,4%)	522 (100%)
Тяжелое	52 (10,2%)	158 (31,0%)	172 (33,8%)	127 (25,0%)	509 (100%)
Крайне тяжелое	-	13 (19,4%)	15 (22,4%)	39 (58,2%)	67 (100%)
Всего пациентов	364 (33,2%)	337 (30,7%)	187 (17,0%)	210 (19,1%)	1098 (100%)
В том числе:					
- с наличием отдаленных метастазов	15 (10,4%)	6 (4,2%)	2 (1,4%)	121 (84,0%)	144 (100%)
- отсутствием отдаленных метастазов	349 (36,6%)	331 (34,7%)	185 (19,4%)	89 (9,3%)	954 (100%)

Таблица 2. Распределение больных с осложненным КРР в зависимости от стадии и локализации опухоли

Классификация TNM (7-е издание)	Локализация в ободочной кишке C-18 (n=677)	Локализация в ректосигмоидном отделе C-19 (n=80)	Локализация в прямой кишке C-20 (n=341)
Стадия II (n=228)	139	16	73
Стадия III (n=726)	443	54	229
Стадия IV (n=144)	95	12	37

Таблица 3. Распределение больных по количеству исследованных лимфатических узлов в гистологических препаратах

Кол-во исследованных регионарных л/узлов	Число больных с исследованными л/у п (%)	Всего больных с Mts в л/у п (%)	Mts в 1 л/у п	Mts в 2 л/у п	Mts в 3 л/у п	Mts в 4 л/у п	Mts в 5 л/у п	Mts в 6 л/у п	Mts в 7 л/у п	Mts в 8 л/у п	Mts в 9 л/у п	Mts в 10 л/у п	Mts в 11 л/у п
0-3	604 (68,1%)	376 (57,0%)	135	109	132	-	-	-	-	-	-	-	-
4-7	201 (22,6%)	201 (30,4%)	35	23	19	22	8	9	85	-	-	-	-
8-11	33 (3,7%)	33 (5,0%)	-	-	-	-	-	-	3	6	10	5	9
12 и более	50 (5,6%)	50 (7,6%)	-	-	-	-	-	-	-	8	14	15	13
Всего	888 (100%)	660 (100%)	170	132	151	22	8	9	88	14	24	20	22

гических протоколов у 33 (11,5%) из 286 больных с осложненным раком прямой кишки был выявлен опухолевый рост по дистальной линии резекции. Кроме того, у 102 (35,7%) больных был скомпрометирован латеральный край резекции. Из 67 случаев рака ректосигмоидного отдела в 4 (6%) операционных препаратах зафиксирован опухолевый рост по дистальной линии резекции.

Анализ данных патоморфологического исследования удаленных препаратов показал, что в большей части наблюдений (68,1%) количество исследованных лимфатических узлов не превышало 3. Изучению 12 и более лимфоузлов, как это постулируется в большинстве требований к патогистологическому исследованию при КРР, подвергнуты лишь 50 из 888 операционных препаратов, что составило 5,6%. Причем во всех этих случаях отмечено метастатическое поражение не менее 8 лимфоузлов. Отсутствие поражения регионарных лимфатиче-

ских узлов констатировано у 288 (25,7%) пациентов, однако во всех этих случаях патоморфологической оценке подвергалось не более 3 лимфоузлов. Адьювантную полихимиотерапию (ПХТ) получали пациенты с IIIВ и IIIС стадиями ободочной кишки. Послеоперационная химиолучевая терапия проведена больным со стадиями IIIВ и IIIС рака прямой кишки. Пациентам со IIВ/IIС стадией осложненного рака ободочной кишки адьювантная ПХТ не проводилась, даже при наличии таких неблагоприятных факторов прогноза как низкая дифференцировка опухоли, осложнения в виде перфорации опухоли и obturационной непроходимости. Из 73 больных раком прямой кишки со IIВ/IIС стадией у 25 (34,2%) отмечен опухолевый рост по дистальной линии резекции, эти пациенты получали различные виды послеоперационного противоопухолевого лечения как и больные, у которых зафиксирован уровень радикальности резекции R1 с IIIВ и IIIС

стадиями: 3 (2,9%) и 5 (3,9%) пациентов, соответственно.

Показатели 5-летней канцерспецифической выживаемости (КСВ) при осложненном раке ободочной кишки составили: при ПВ/ПС – 45,3%; ПШВ – 44,2%; ПШС – 43,6% (Рис. 2).

Достоверных различий в 5-летней КСВ при ПШВ и ПШС не выявлено ($p=0,23$), также не установлено различий в показателях 5-летней КСВ при ПС и ПШВ стадиях заболевания при осложненном раке ободочной кишки ($p=0,089$). При IV стадии заболевания до 12 месяцев дожили 18,4% больных.

В случае осложненного рака прямой кишки 5-летняя КСВ составила: при ПС – 31,5%; ПШВ – 30,2%; ПШС – 28,1% (Рис. 3).

Различий в КСВ между подгруппами в пределах III стадии (В и С) не выявлено ($p=0,64$), а также между II и III стадиями ($p=0,70$). При IV стадии осложненного рака прямой кишки до 12 месяцев дожили 8,0%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адекватная оценка лимфатических узлов при колоректальном раке имеет большое значение для прогноза и лечения больных. Количество оцениваемых лимфатических узлов может быть показателем качества лечения [6,9,11,15]. Так, по данным американских исследователей, которые провели системный обзор литературы, изучение недостаточного количества лимфатических узлов негативно влияет на показатели выживаемости за счет необоснованного отказа от проведения адъювантной терапии у больных с ошибочно установленной стадией заболевания N0 [9]. На Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в 1990 г. рабочей группой было рекомендовано исследовать не менее 12 лимфатических узлов, что впоследствии было подтверждено Национальным институтом рака США. Такой же подход отражен в клинических рекомен-

дациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [5].

Статистический анализ ряда исследований выявил, что оценка достаточного количества лимфатических узлов в удаленном препарате ассоциирована с улучшением выживаемости пациентов с КРР [8,9,15,16]. Верно и обратное – как показал George J. et al. [16], патоморфологическое изучение неадекватного количества лимфатических узлов при колоректальном раке является неблагоприятным прогностическим фактором, негативно влияя на результаты последующего лечения больных.

В представленных нами данных у 68,1% больных было исследовано до 3-х лимфатических узлов включительно, а изучение необходимого количества лимфатических узлов было проведено только в 5,6% наблюдений.

При анализе полученного материала становится очевидным, что рутинное исследование необходимого количества лимфатических узлов в препаратах не проводилось, преимущественно, изучению подвергались макроскопически измененные узлы. Также обращает на себя внимание то обстоятельство, что анализ более 3 лимфатических узлов проводился только при их метастатическом поражении, а 12 и более лимфоузлов изучены лишь в препаратах с массивным лимфогенным распространением опухоли – не менее 8 пораженных лимфоузлов.

Данное наблюдение иллюстрирует отсутствие корректного стадирования осложненного колоректального рака в стационарах общей лечебной сети. Как следствие этого, почти четверть (25,7%) пациентов, оперированных по поводу осложненного колоректального рака, не получает адъювантной химиотерапии, поскольку им установлена вторая стадия заболевания на основании неполноценного патоморфологического исследования. Современная позиция в онкологии подразумевает назначение адъювантного лечения пациентам второй стадии, в операционном препарате которых

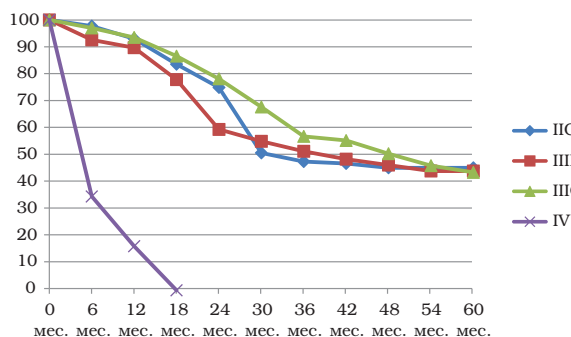


Рисунок 2. Пятилетняя КСВ при осложненном раке ободочной кишки

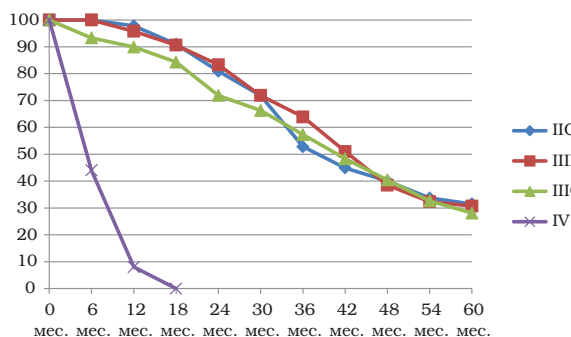


Рисунок 3. Пятилетняя КСВ при осложненном раке прямой кишки

изучено менее 12 лимфатических узлов, однако реализация такого подхода на практике грозит необоснованным назначением дорогостоящих и небезопасных лекарственных препаратов пациентам с низким риском возврата заболевания.

Другой серьезной проблемой является неадекватный объем резекции толстой кишки. Можно предположить, что малое число исследованных лимфоузлов в большинстве операционных препаратов является следствием недостаточной лимфодиссекции, что дискредитирует онкологический радикализм и ухудшает прогноз лечения данной категории больных.

Анализ показал наиболее неблагоприятную ситуацию с соблюдением границ резекции при лечении осложненного рака прямой кишки. Так, из 286 больных, подвергнутых операции, у 102 (35,7%), по разным причинам, была не соблюдена циркулярная граница резекции, а у 11,3% – дистальная.

Закономерным следствием нарушений принципов онкологических операций на толстой кишке, выполненных в экстренных условиях в общехирургических стационарах, являются драматические показатели выживаемости у пациентов с осложненным колоректальным раком.

Так, 5-летняя канцерспецифическая выживаемость у больных с ургентными осложнениями рака ободочной кишки в проведенном исследовании составила при стадии ИС – 45,3%; ШВ – 44,2%; ИС – 43,6%. В то же время, по данным отечественных и зарубежных авторов, при неосложненном КРР данные показатели составляют 75,6%, 60% и 55,3%, соответственно [1,15,17]. Схожая картина отмечается при осложненном раке прямой кишки, где пятилетняя КСВ составила при стадии ИС – 31,5%; ШВ – 30,2%; ИС – 28,1%, тогда как у больных неосложненным раком, получивших необходимое комбинированное и комплексное лечение, многие авторы регистрируют показатели на уровне 55-69%, 50%, 45%, соответственно [2,15,16,17].

По данным многих исследователей, проводивших анализ оказания экстренной помощи больным с осложненным раком толстой кишки, подчеркивается важность онкологической адекватности операции, требующей четкого определения распространенности опухоли к моменту операции и условий для выполнения полноценной лимфодиссекции [4,14]. Однако, тяжесть состояния больного, обусловленная наличием ургентного осложнения злокачественного новообразования, усугубляется полиорганной дисфункцией, дефицитом трофического статуса, что часто ограничивает объем оперативного вмешательства. При этом снижается риск осложнений в послеоперационном периоде, но теряется онкологическая адекватность. Так, для

больных с острой обтурационной непроходимостью опухолевого генеза установлено, что прогноз в отношении отдаленной выживаемости хуже, чем без нее [4,8]. В этой связи при острой обтурационной кишечной непроходимости ряд хирургов рекомендует выполнение миниинвазивной декомпрессии толстой кишки, так как она обеспечивает возможность проведения подготовки к радикальному вмешательству. Операции, выполняемые в отсроченном порядке, характеризуются меньшей летальностью, кровопотерей и частотой несостоятельности анастомоза [4]. Онкологическая адекватность выполнения хирургического вмешательства является залогом длительной канцерспецифической выживаемости [7,11,16].

Согласно национальным клиническим рекомендациям, разработанным совместно Ассоциацией колопроктологов России и Российским обществом хирургов в 2015 году [7], при обтурационной кишечной непроходимости опухолевого генеза в случае неэффективности консервативных мероприятий, объем хирургического вмешательства может быть минимизирован до дренирующей операции. После стабилизации состояния больного в условиях специализированного стационара показано выполнение резекции толстой кишки с соблюдением онкологических принципов. Формирование проксимальной разгрузочной илео- или колостомы показано при отсутствии таких осложнений опухоли как перфорация, абсцедирование, кровотечение, диастатические разрывы проксимально расположенных отделов. При наличии вышеперечисленных осложнений необходимо выполнение первичной резекции. В случае расположения новообразования в правых отделах ободочной кишки выполняется операция по типу Лахей, при левосторонней локализации – резекция толстой кишки по типу операции Гартмана. Тактика лечения осложненного рака прямой кишки зависит от характеристики опухоли, состояния больного, уровня лечебного учреждения и квалификации оперирующего хирурга [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстренные и срочные оперативные вмешательства, выполненные в хирургических стационарах общей лечебной сети по поводу осложненного колоректального рака, в большинстве случаев характеризуются недостаточным объемом лимфодиссекции. Радикализм выполненного вмешательства существенно влияет на показатели КСВ, наиболее низкими они были при раке прямой кишки. Проведенный анализ результатов лечения больных

с urgentными осложнениями рака толстой кишки показал, что недостаточное количество исследованных лимфатических узлов, а также резекции R1 повлияли на результаты КСВ.

Данные обстоятельства ставят под сомнение целесообразность выполнения в экстренных условиях радикальных оперативных вмешательств данному контингенту больных. Представляется верным выполнять вмешательства в минимальном объеме, направленные на ликвидацию urgentного осложнения с последующим оказанием квалифицированной онкологической помощи в условиях специализированного отделения колопроктологами или онкологами.

Такой подход имеет потенциальный экономический эффект за счет правильного стадирования пациентов без метастазов в лимфатические узлы, не нуждающихся в адьювантном лечении.

Выполнение операции Гартмана в условиях стационара экстренной помощи с негативными результатами патоморфологического исследования удаленного препарата наносит вред пациенту, так как повторное хирургическое вмешательство, направленное на достижение соблюдения онкологических принципов, драматически отдалает начало адьювантной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Филон А.Ф. и соавт. Результаты лечения неосложненного рака ободочной кишки. *Хирургия*. – 2010. – №7. – с. 10-14.
2. Лихтер М.С., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. Хирургическая реабилитация при обширных поражениях мочевого пузыря у больных с метастатическим колоректальным раком. *Колопроктология*. – 2008. – №4 (26). – с. 38-41.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2016. – 236 с.
4. Мельников П.В., Ачкасов Е.Е., Алекперов С.Ф. и соавт. Обтурационная опухолевая толстокишечная непроходимость: первично-радикальная операция или миниинвазивная декомпрессия ободочной кишки? *Колопроктология*. – 2012. – №2 (40). – с. 47-54.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Редакторы русского перевода: Тюлядин С.А., Носов Д.А., Переводчикова Н.И., – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – 436 с.
6. Сидоров Д.В., Майновская О.А., Лошкин М.В. и соавт. Современный подход к оценке радикальности хирургического лечения рака прямой кишки. *Колопроктология*. – 2011. – №1 (35). – с. 13-18.
7. Под редакцией Шельгина Ю.А. Клинические рекомендации. *Колопроктология*. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 528 с.
8. Ascanelli S., Navarra G., Tonini G. et al. Early and late outcome after surgery for colorectal cancer: elective versus emergency surgery. *Tumori*. – 2003; 89: 36-41.
9. Baxter N.N., Virnig D.G., Rothenberger D.E. et al. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005; 97 (3): 219-25.
10. Biondo S., Pares D., Frago R. et al. Large bowel obstruction: predictive factors for postoperative mortality. *Dis. Colon Rectum*. – 2004. Nov; 47 (11): 1889-97.
11. Chang G.J., Rodriguez-Bigas M.A. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J. Natl. Cancer Inst.* – 2007; 99 (6): 433-41.
12. Chiappa P.A., Zbar A., Biella F. One – stage resection and primary anastomosis following acute obstruction of left colon for cancer. *Am. Surg.* – 2008 Jul; 74 (7): 619-22.
13. Coco C., Verbo A., Manno A. et al. Impact of emergency surgery in the outcome of rectal and left colon carcinoma. *World J. Surg.* – 2006. Nov; 29 (11): 1458-64.
14. Merkel S., Meyer C., Paradopoulos T. et al. Urgent surgery in colon carcinoma. *Zentralbl Chir.* – 2007 Jan; 132 (1): 16-25.
15. Sarli L., Bader G., Iusco D. et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur. J. Cancer*. – 2005; 41 (2): 272-9.
16. Suarez J., Jimenez-Perez J. Long-term outcomes after stenting as a «bridge to surgery» for the management of acute obstruction secondary to colorectal cancer. *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2016 Jan 15; 8 (1): 105-12.
17. Sunil Vijay Patel, Sanjay Vijay Bharat Patel, Muriel Brackstone. Emergency surgery for colorectal cancer does not result in nodal understaging compared with elective surgery. *Can J. Surg.* – 2014 Oct; 57 (5): 349-53.
18. FCAT. Terminologia Anatomica. International Anatomical Terminology. 2nd edition. Georg. Thieme Verlag, Stuttgart. – 2011.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПОЛНОСПЕКТРАЛЬНОЙ КОЛОНОСКОПИИ

Веселов В.В.,¹ Нечипай А.М.,² Полторыхина Е.А.,¹ Васильченко А.В.¹

¹ ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А. Шелыгин)

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва
(ректор – академик РАН, профессор Л.К. Мошетьова)

В связи с тем, что при проведении колоноскопии с расположением камеры в торцевой части аппарата остаются зоны, недоступные для детального осмотра, необходима разработка видеоэндоскопических систем с расширенным углом обзора. В настоящее время на отечественном рынке появились полноспектральные колоноскопы, работающие в формате изображения Ultra HD 4K.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование полноспектральным колоноскопом выполнено 70 пациентам. Из них в 51 (72,8%) наблюдений обрабатывалась техника проведения исследования. У 15 (21,4%) пациентов осмотр одномоментно производился полноспектральным и торцевым колоноскопом, и у 4 (5,7%) больных испытываемый аппарат использовался для визуализации патологических изменений, недоступных осмотру с помощью традиционного оборудования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При выполнении полноспектральной колоноскопии в качестве диагностической процедуры у 51 пациента было выявлено 170 полипов (частота выявления полипов составила 47,1%). При одновременном использовании полноспектрального колоноскопа и аппарата с торцевой камерой у 1 больного дополнительно обнаружено 9 полипов, а у второго – 23. Еще у 7 человек панорамная колоноскопия позволила выявить полипы, не обнаруженные при использовании оборудования с торцевой оптикой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При полноспектральной колоноскопии угол эндоскопического изображения внутренней поверхности толстой кишки составляет 330°[™], что превышает возможности видеозахвата стандартного аппарата с торцевой камерой в 2 раза. Это позволяет существенно повысить показатель частоты выявления аденом.

[Ключевые слова: FUSE, полноспектральная колоноскопия, показатель частоты выявления аденом (ADR), «слепые» зоны]

FIRST EXPERIENCE IN FULL-SPECTRUM COLONOSCOPY

Veselov V.V., Nechipai A.M., Poltoryhina E.A., Vasilchenko A.V.

State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

Colonoscopy with a forward-viewing camera leaves regions that are not visualized in detail. Thus development of video-endoscopy systems with wide angle of view is needed. Full-spectrum colonoscopes providing image of Ultra HD 4K quality are now available in Russia.

MATERIALS AND METHODS. Seventy patients were assessed with a full-spectrum colonoscope. In 51 (72,8%) of them the procedure was performed also for physician's training purposes. Fifteen (21,4%) patients underwent simultaneous full-spectrum and forward-viewing colonoscopies, while in 4 (5,7%) full-spectrum endoscope was used to visualize lesions that were non-assessable with traditional equipment.

RESULTS. Applying full-spectrum colonoscopy for diagnosis resulted in detecting 170 polyps in 51 patients (polyp detection rate was 47,1%). Simultaneous use of full-spectrum colonoscope after forward-viewing equipment led to 9 additional polyps detection in one patient and 23 additional polyps in another one. In 7 patients full-spectrum colonoscopy allowed detection of polyps that were not found via forward-viewing equipment.

CONCLUSION. During full-spectrum colonoscopy inner colonic surface can be visualized with an angle of view of 330° which is twice more than video-capturing area of a standard forward-viewing endoscope. The equipment allows to significantly increase adenoma detection rate.

[Key words: FUSE, full-spectrum colonoscopy, adenoma detection rate (ADR), blind spot]

Адрес для переписки: Веселов Виктор Владимирович, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,

ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва; e-mail: profveselov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Корни разработки и создания первых эндоскопических медицинских приборов уходят в 19 век. Основу современной эндоскопии заложил врач из Франкфурга-на-Майне Филипп Боззини (Philip Bozzini). В 1805 году он создал прибор, предназначенный для исследований матки и прямой кишки, который назвал светопроводником (Lichtleiter). В качестве источника света он применил свечу.

И хотя этот прибор не был использован для практических исследований, Боззини считают создателем первого эндоскопа.

Эндоскопия в своем развитии прошла четыре периода – ригидный, полугибкий, волоконно-оптический и электронный (последний – с 1981 года по настоящее время). Развитие оборудования для исследования внутренних органов продолжается, и с появлением новых технологий, возможности эндоскопии становятся все обширнее [1].

Колоноскопия считается золотым стандартом в диагностике как воспалительных, так и опухолевых заболеваний толстой кишки. Особая роль отводится колоноскопии в программе скрининга колоректального рака, так как данная методика позволяет не только выявлять ранние формы опухолей и предраковые изменения (аденомы, сидячие зубчатые образования), но и осуществлять их удаление [2]. Колоректальный рак (КРР) является одной из актуальных проблем мирового здравоохранения, занимая третье место в структуре заболеваемости после рака легкого и рака молочной железы и четвертое место по уровню смертности среди онкологических заболеваний [14]. Российская Федерация относится к странам с высоким уровнем заболеваемости и смертности от КРР [5]. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований колоректальный рак занимает второе место после рака лёгкого [3].

Многочисленными исследованиями доказано, что подавляющее число случаев колоректального рака развивается из аденом толстой кишки в результате реализации последовательности «аденома-рак» [7-9,20]. Поэтому, выявление аденом толстой кишки и ранних форм КРР является главной целью скрининговых колоноскопий, а «частота выявления аденом» является основным критерием качества выполненных исследований. Показатель частоты выявления аденом («Adenoma Detection Rate» или ADR) определен, как число колоноскопий, при которых выявлена одна или несколько гистологически подтвержденных аденом, деленное на общее число выполненных скрининговых колоноскопий, выраженный в процентах. В США среди пациентов старше 50 лет, прошедших скрининговую колоноскопию, стандарты для показателя выявления аденом (ADR) определены в 25% – у мужчин и 15% – у женщин [18,27,24], а в Великобритании – в 52,9% у мужчин и 36,5% – у женщин [23]. В РФ в настоящее время не существует «стандартного» уровня показателя выявления аденом толстой кишки. Показатель «частоты выявления аденом» (с их последующим эндоскопическим удалением) имеет

очень большое клиническое значение, поскольку его увеличение у каждого конкретного специалиста на 1% (например, с 30% до 31%) может снизить риск КРР у пациентов на 3%, а риск летального исхода от КРР на 5% [11].

Вторым критерием качества эндоскопического исследования, оказывающим существенное влияние на результаты лечения КРР, является показатель «частоты пропущенных аденом», чем он выше, тем значительно возрастает вероятность выявления рака в ближайшее время после скрининговой колоноскопии [19,10,4]. Samadder с соавт. указывают, что при анализе более чем 126000 скрининговых колоноскопий КРР в 6% случаев диагностировался в сроки от 6 до 60 месяцев после их проведения [26].

Литературные источники, включая систематические обзоры, указывают, что при использовании стандартных колоноскопов с прямым обзором, частота «пропущенных» аденом составляет от 6% до 48%(!), при этом количество пропущенных аденом размерами более 1 см составляет 6%, а аденом размерами менее 5 мм – достигает 27%(!) [16,21,22]. Третьим важным критерием эффективности колоноскопии является адекватная подготовка всех отделов толстой кишки к исследованию [6].

Более того, исследованием Rex D. с соавт. доказано, что даже у самых опытных специалистов, осуществляющих тщательный осмотр толстой кишки с соблюдением всех рациональных рекомендаций, в условиях хорошей подготовки, показатель частоты пропущенных аденом может составлять от 17% до 48% (!). По мнению авторов, результаты их исследования демонстрируют явную необходимость в усовершенствовании существующих эндоскопических технологий для колоноскопии [25].

При обследовании толстой кишки стандартным колоноскопом с прямым обзором и углом поля зрения 140-170° показатель частоты пропущенных аденом напрямую зависит от уровня подготовки толстой кишки к исследованию, от соблюдения рациональной техники извлечения колоноскопа и рекомендуемой длительности (6 минут и более)



Рисунок 1. Вид внутренней поверхности толстой кишки при использовании колоноскопа с торцевой камерой (граница зоны видимости 170°)

тщательного осмотра толстой кишки при этом. Однако, несмотря на неукоснительное соблюдение всех рекомендаций, остаются зоны, недоступные для детального осмотра – проксимальная поверхность складок толстой кишки, анатомические изгибы, область илеоцекального клапана [15,17,22]. По данным East J.E. с соавт., при адекватной подготовке пациента и правильной технике проведения исследования видеокOLONОСКОПОМ с прямым обзором, до 10% поверхности слизистой оболочки толстой кишки остаются не осмотренными и представляют собой так называемые «слепые зоны» [13]. Как известно, спрос порождает предложение, поэтому клиническая потребность в повышении диагностической эффективности колоноскопии стимулирует разработку и внедрение в клиническую практику новых, конструктивно более совершенных моделей колоноскопов, а также различных дополнительных приспособлений, сопрягаемых с колоноскопом и предназначенных для устранения обозначенных выше недостатков диагностической и скрининговой колоноскопии путем расширения спектра осмотра внутренней поверхности толстой кишки. Используемые для этой цели так называемые RetroView-колоноскопы имеют более короткую (9 см) изгибаемую часть, на 25% меньший диаметр и угол (210°) изгиба последней, что позволяет выполнять ретрофлексию дистального конца колоноскопа на любом участке толстой кишки. Колоноскоп G-EYE с дистальным интегрированным баллоном позволяет расправлять изгибы и гаустральные складки ободочной кишки, облегчая введение аппарата и увеличивая площадь



Рисунок 2. Изображение просвета толстой кишки при использовании полноспектральной трехкамерной колоноскопии (граница зоны видимости 330°) [28]

осмотра внутренней поверхности, повышая тем самым частоту выявления колоректальных новообразований. Аналогичную задачу выполняет эндоманжета (ENDOCUFF Endoscopic Overtube), надеваемая на дистальный конец колоноскопа.

Одним из наиболее значимых достижений в разработке новых эндоскопических технологий за последние два десятилетия стало появление новой видеозендоскопической системы для колоноскопии Full-Spectrum Endoscopy (в переводе с английского – «эндоскопия полного спектра» или «панорамная эндоскопия»).

Основными отличительными особенностями новой эндоскопии полного спектра (ЭПС) является то, что впервые колоноскоп удалось оснастить тремя HD-камерами, одна из которых традиционно расположена в торцевой части, а две другие – размещены на боковых поверхностях дистального конца аппарата (Рис. 1).

На иллюстрации (в сравнении с дистальным концом обычного колоноскопа) продемонстрирована способность оснащенного тремя видеокамерами колоноскопа получать панорамное (330°) эндоскопическое изображение поверхности толстой кишки, что превышает угловые характеристики видеозахвата стандартного колоноскопа с прямым обзором почти в 2 раза. Таким образом, колоноскоп ЭПС исключает появление в ходе исследования неосмотренных «слепых зон» за складками толстой кишки и в области ее анатомических изгибов.

Получаемое панорамное (интегрированное) видеоизображение в виде 3-х сливающихся между собой изображений от, соответственно, 3-х видеокамер полноспектрального колоноскопа воспроизводится на мониторе с технологией UltraHD 4K с диагональю 55" или 65" и разрешением 3840×2160 (Рис. 2). При разработке инновационной платформы для эндоскопии применен целый ряд современных технических решений, не используемых в производстве стандартных видеокOLONОСКОПОВ: для освещения в полноспектральной системе используется светодиодная технология. Высвобождение в дистальном конце эндоскопа пространства, традиционно занимаемого светопроводящими волокнами, позволило разместить две дополнительные камеры и существенно увеличить угловой охват исследуемой поверхности без увеличения диаметра колоноскопа (Табл. 1) [12].

Существует два типа полноспектральных колоноскопов: стандартный, диаметром 12,8 мм, и более тонкий, диаметром 11,5 мм. В отличие от «традиционных» колоноскопов с прямым обзором, диаметр инструментального канала в обоих типах колоноскопов составляет 3,8 мм, что позволяет использовать более широкий спектр эндоскопических

Таблица 1. Сравнительная техническая характеристика современных видеокколоноскопов [28]

Характеристика	Производитель				
	Olympus	Olympus	Pentax	Fujinon	EndoChoice
Модель колоноскопа	CF-H180	CF-HQ190	EC-3890Li	EC-450 HL5	Полноспектральный (FUSE)
Наружный диаметр	12,8 мм	12,8 мм	13,2 мм	12,8 мм	12,8 мм
Диаметр дистальной части	13,9 мм	13,2 мм	13,7 мм	12,8 мм	13,9 мм
Рабочий канал	3,7 мм	3,7 мм	3,8 мм	3,8 мм	3,8 мм
Канал ирригации	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть
Вводимая часть	168 см	165 см	170 см	169 см	168 см
Углы изгиба вверх/вниз	180°/180°	180°/180°	180°/180°	180°/180°	180°/180°
Углы изгиба влево/вправо	160°/160°	160°/160°	160°/160°	160°/160°	160°/160°
Освещения	2 световода	2 световода	2 световода	2 световода	2 световода
Угол поля зрения	170°	170°	140°	140°	330° (160° – по центру)
Тип изображения	CCD	CCD	CCD	CCD	CCD

инструментов, а также более эффективно аспирировать содержимое из просвета кишки. Углы изгибов дистального конца полноспектральных колоноскопов составляют: вверх/вниз – 180°/180°; влево/вправо – 160°/160°, что соответствует таковым у традиционных гибких видеоэндоскопов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Вотделении эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России на эндоскопической системе полного спектра в общей сложности было выполнено 70 колоноскопий у 41 мужчины и 29 женщин в возрасте от 19 до 84 лет (средний возраст – 54,6 лет), в т. ч. у 53 из них – в амбулаторном режиме, а у 17 – в условиях стационара. У 12 пациентов в анамнезе имелись перенесенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости, а у 9 ранее была выполнена полипэктомия через колоноскоп. В 51 случае полноспектральная колоноскопия выполнялась как самостоятельный метод исследования, в 15 – как «тандемный» (до или сразу после проведения колоноскопии приборами других эндоскопических систем), а в 4 – применена как исследование экспертного класса для визуализации патологических изменений недоступных осмотру традиционными колоноскопами с торцовой оптикой.

13 эндоскопических исследований были выполнены стандартным и 57 – тонким полноспектральными колоноскопами. Все колоноскопии выполнялись без обезболивания и премедикации. Для проведения колоноскопа по толстой кишке использовалась безнасильственная ротационная методика Стрекаловского В.П. с элементами поэтапного сбирания кишки. Производился хронометраж

исследований: отмечалось время начала выполнения колоноскопии, время достижения колоноскопом купола слепой кишки и время окончания исследования, что отображалось на дисплее планшета, при нажатии соответствующей функциональной кнопки на рукоятке колоноскопа. При каждой колоноскопии проводилось фото- и видеодокументирование хода исследования на флеш-диске. Обязательному видео- и фотоотображению подлежали: этапы начала и окончания исследования, достижение баугиниевой заслонки и купола слепой кишки, терминального отдела подвздошной кишки и выявленные патологические изменения. Для получения детального изображения использовались 2 технологические функции системы для структурной детализации объекта – «Low» и «High». При необходимости, с целью выявления участков дисплазии эпителия в найденных новообразованиях или в дискредитированной слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с длительным анамнезом язвенного колита, использовалась хромоскопия с 0,4% раствором индигокармина. При осмотре в белом свете наибольшей эффективности в визуализации мельчайших деталей исследуемого объекта (ямки эпителия и капиллярной сети), удавалось получить на широкоэкранный мониторе, поддерживающем формат изображения UltraHD 4K.

Для получения морфологического подтверждения выявленных патологических изменений выполнялась диагностическая биопсия, а в ряде случаев и эндоскопическая полипэктомия.

В протоколе каждого эндоскопического исследования фиксировалась оценка качества подготовки толстой кишки (отличная, хорошая, удовлетворительная или неудовлетворительная) по Шкале качества подготовки толстой кишки Хэрфилд® (Harefield Cleansing Scale®), с учетом количества

и схемы приема используемого для подготовки препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе освоения методики (примерно, первые 10 исследований) необычной для восприятия оказалась панорамная картина, которая отображалась на 3-х мониторах. Трудно было сконцентрировать внимание на каком-либо из трех изображений: куда смотреть – на центральный монитор, на боковые мониторы? Постепенно, с накоплением опыта, пришли к выводу о том, что при продвижении колоноскопа вперед следует больше внимания уделять изображению на центральном мониторе, используя информацию от хорошо иллюстрирующих слизистую в области изгибов кишки боковых мониторов, в основном, для «навигации» колоноскопа (Рис. 3).

При извлечении же колоноскопа, в процессе которого осуществляется «основной» детальный и методичный осмотр, изображения от каждого из трех мониторов представляются равнозначными и уточняющей оценке должна подлежать вся пано-

рамная картина (Рис. 4).

Ситуацию можно сравнить с вождением автомобиля: когда «едем туда», ведем себя как водитель – смотрим вперед на дорогу, периодически поглядывая по сторонам и в зеркала заднего вида, а когда «едем обратно», ведем себя как пассажир – смотрим во все стороны.

Первые 47 колоноскопий были выполнены на установке, укомплектованной тремя расположенными в один ряд и соприкасающимися между собой 19-дюймовыми мониторами, не поддерживающими формат изображения UltraHD 4K, в которых, за счет окантовок экранов, края изображений отступали друг от друга на 6 см, создавая видимость трех отдельных «картин». В последних 23 исследованиях эндоскопическая картина выводилась на широкоэкранный 55-дюймовый монитор, работающий в формате UltraHD 4K, и представляла собой единое панорамное изображение, что благоприятно сказывалось на визуализации и комфортном для врача выполнении исследования в целом. Оценивая эргономические качества собственно полноспектральных колоноскопов, следует отметить их избыточную жесткость, сравнимую с жесткостью видеокколоноскопов фирмы «Pentax». Это

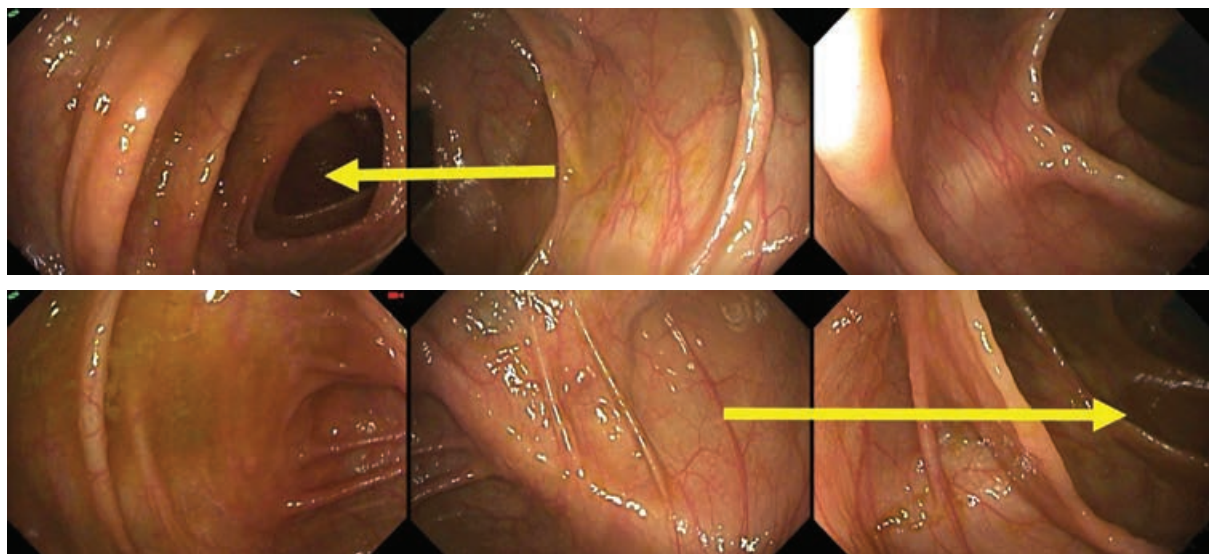


Рисунок 3. Возможность навигации при полноспектральной колоноскопии

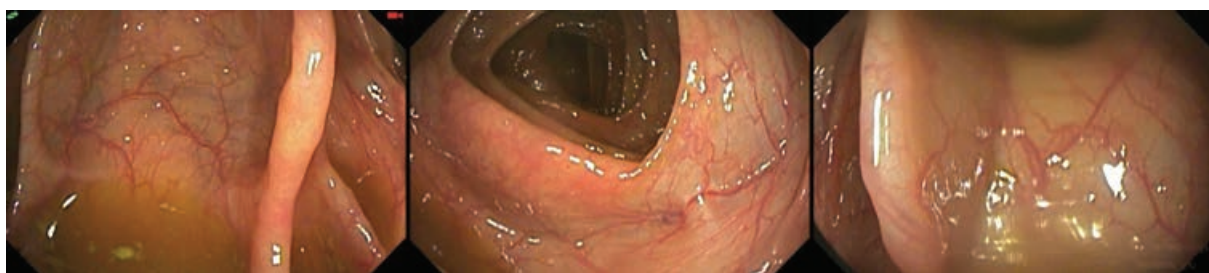


Рисунок 4. Высококачественное изображение внутренней поверхности толстой кишки при полноспектральной колоноскопии

Таблица 2. Характеристика изменений толстой кишки, выявленных при полноспектральной колоноскопии (N=70)

Результат исследования	Количество наблюдений (n, %)
Норма	10 (14,2%)
Дивертикулы ободочной кишки	22 (31,4%)
Дивертикулит	2 (2,8%)
Полипы	33 (47,1%)
Рак толстой кишки	2 (2,8%)
Болезнь Крона	5 (7,1%)
Язвенный колит	13 (18,5%)
Внутренние свищи	2 (2,8%)
Стриктура анастомоза	1 (1,4%)
Липома	1 (1,4%)
Долихоколон	1 (1,4%)
Семейный аденоматоз толстой кишки	2 (2,8%)
Сочетанная патология	24 (34,2%)

свойство может быть полезным при выполнении колоноскопии под седацией методом «проталкивания», но создает определенные неудобства при выполнении ротационной колоноскопии без обезболивания пациентов. При проведении колоноскопии аппаратами FUSE у 19 (27%) пациентов были отмечены технические сложности, обусловленные как анатомическими особенностями толстой кишки, так и эргономическими качествами приборов.

После проведения 25-30 исследований колоноскопы стали менее жесткими и «подстроились» под выполнение ротационной методики.

Тотальная колоноскопия была выполнена у 61 (87,2%) больного, в том числе, у 18 (25,7%) – с осмотром терминального отдела подвздошной кишки. У 9 (12,8%) пациентов был выполнен неполный осмотр: у 4-х не удалось провести полноспектральный колоноскоп до купола слепой кишки,

а у 5 пациентов парциальный осмотр соответствовал цели исследования, так как клиническая потребность заключалась в выполнении исключительно сигмоскопии.

Неполный осмотр у 2 (2,9%) пациентов, обусловленный фиксированной сигмовидной кишкой, можно связать с техническими особенностями полноспектральных колоноскопов, так как после замены этого эндоскопа на серийный аппарат фирмы «Olympus» удалось выполнить тотальную колоноскопию. В 1 наблюдении, даже после аналогичной замены аппарата, колоноскоп не удалось провести до купола слепой кишки (в этой связи была выполнена ирригоскопия, при которой выявлены фиксированные в результате перивисцерита в полости малого таза петли сигмовидной кишки). Еще в 1 случае все отделы толстой кишки не удалось осмотреть из-за плохого качества подготовки кишечника больного к исследованию.

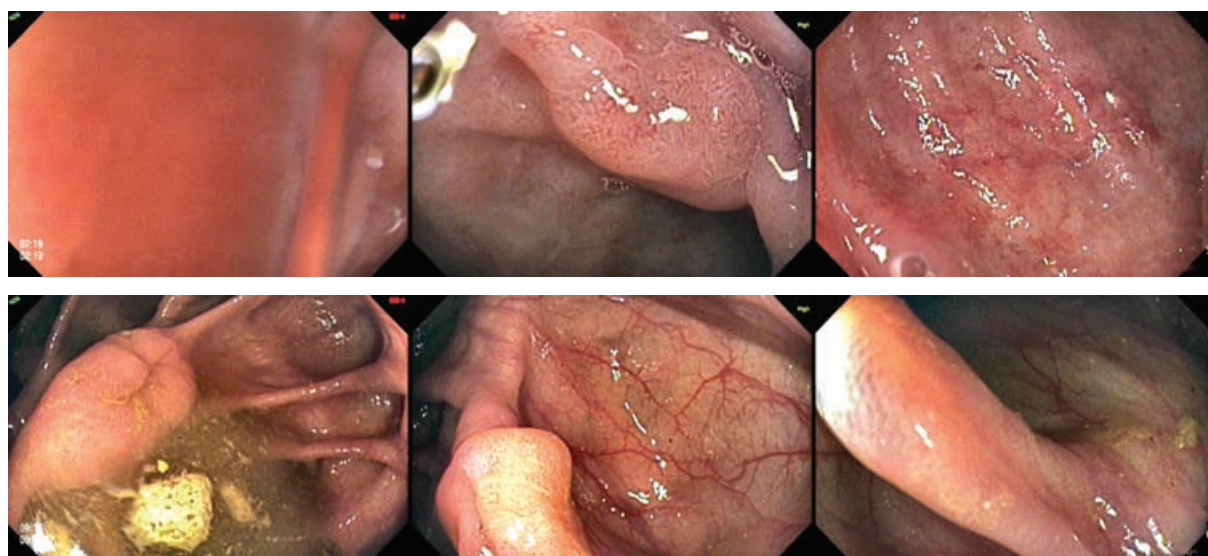


Рисунок 5. Качественная визуализация полипов – аденоматозный полип слепой кишки, видны ямки эпителия III-IV тип по S.Kudo

Несомненно, качество подготовки влияет на скорость достижения эндоскопом купола слепой кишки, на продолжительность осмотра и частоту выявления новообразований. Качество подготовки толстой кишки к исследованию у 41 (58,6%) пациента было оценено как «отличное» или «хорошее», у 23 (32,9%) – как «удовлетворительное» и у 6 (8,5%) – как «неудовлетворительное». При неудовлетворительной подготовке проводилось длительное отмывание толстой кишки при помощи водной помпы с последующей тщательной аспирацией содержимого и методичным завершением эндоскопического осмотра.

Таким образом, показатель интубации слепой кишки (Cecal Intubation Rate – CIR) при полноспектральной колоноскопии достиг 93,8%. С учетом

безусловного влияния на результаты хронометража таких факторов, как освоение нового оборудования, отработка техники выполнения исследования, непривычный формат изображений, подлежащих оценке, анализу и принятию решения, наличием значительного числа пациентов с удовлетворительной и неудовлетворительной подготовкой кишечника к исследованию, среднее время, затрачиваемое врачом до достижения купола слепой кишки составило 9 минут. Время выведения эндоскопа из купола слепой кишки до анального канала, включая затраты на выполнение хромокопии, полипэктомий, биопсий и осмотра выявленных новообразований (Colonoscopy Withdrawal Time – CWT) в наших наблюдениях составило 10 минут. Наиболее часто у наших больных выявлялись поли-

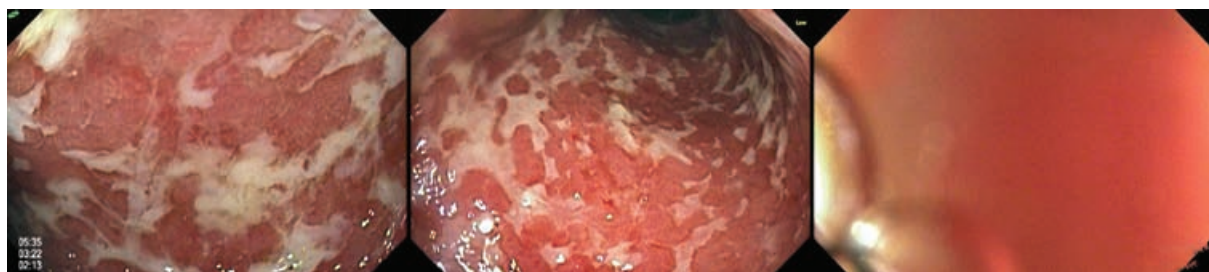


Рисунок 6. Язвенный колит (умеренная активность и ремиссия)



Рисунок 7. Небольшие раковые опухоли уплощенной и полиповидной формы (на фоне аденоматоза и дивертикулеза)

Таблица 3. Характеристика полипов толстой кишки, выявленных при полноспектральной колоноскопии

Локализация полипов	Размеры полипов (см)				Итого
	До 0,5	0,6-1,0	1,1-2,0	Более 2,0	
Правые отделы	50	11	8	-	69
Левые отделы	53	10	5	1	69
Прямая кишка	28	2	1	1	32
Всего	131	23	14	2	170

пы толстой кишки (у 47,1%, Рис. 5), дивертикулярная болезнь ободочной кишки (у 31,4%), язвенный колит (18,5%, Рис. 6). При полноспектральной колоноскопии доступными для четкой визуализации были небольшие раковые опухоли на фоне аденоматоза и дивертикулеза (Рис. 7), (Табл. 2).

Количество, размеры и локализация полипов толстой кишки, выявленных при полноспектральной колоноскопии (за исключением больных с семей-

ным аденоматозом), представлены в таблице 3.

Суммарно у всех пациентов во всех отделах толстой кишки было выявлено 170 полипов. Индекс выявления полипов (PDR) составил 47,1%. В правых отделах толстой кишки выявлено 69 (40,6%) полипов, в левых отделах – 69 (40,6%), в прямой кишке – 32 (18,8%) полипа. Подавляющее большинство полипов имели размеры менее 0,5 см, чаще всего, они были плоскими, что указыва-

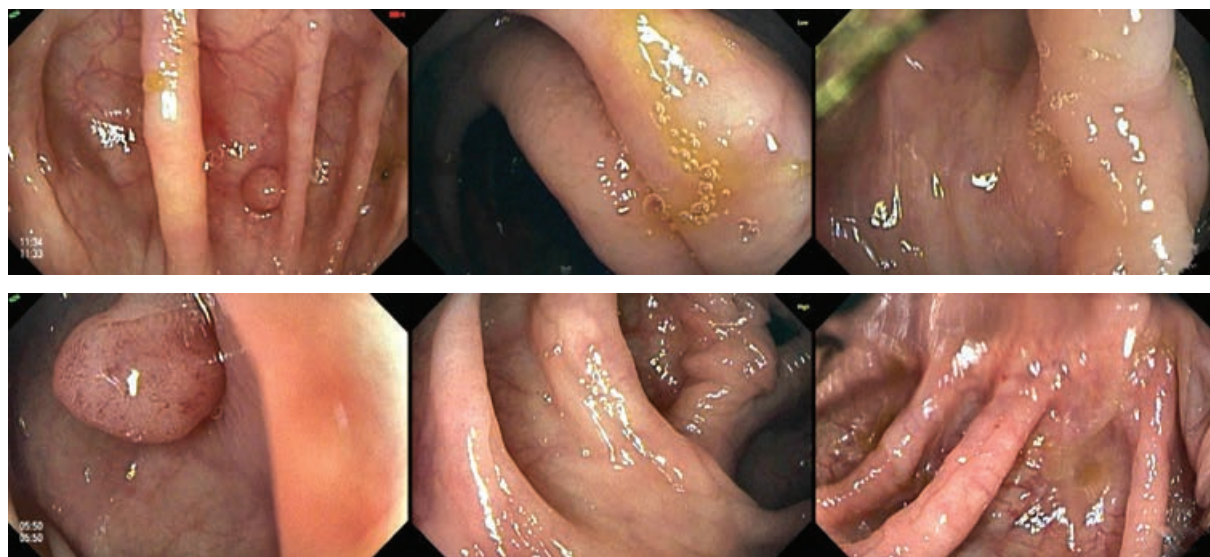


Рисунок 8. Упрощенное выявление полипов в межаустральных промежутках

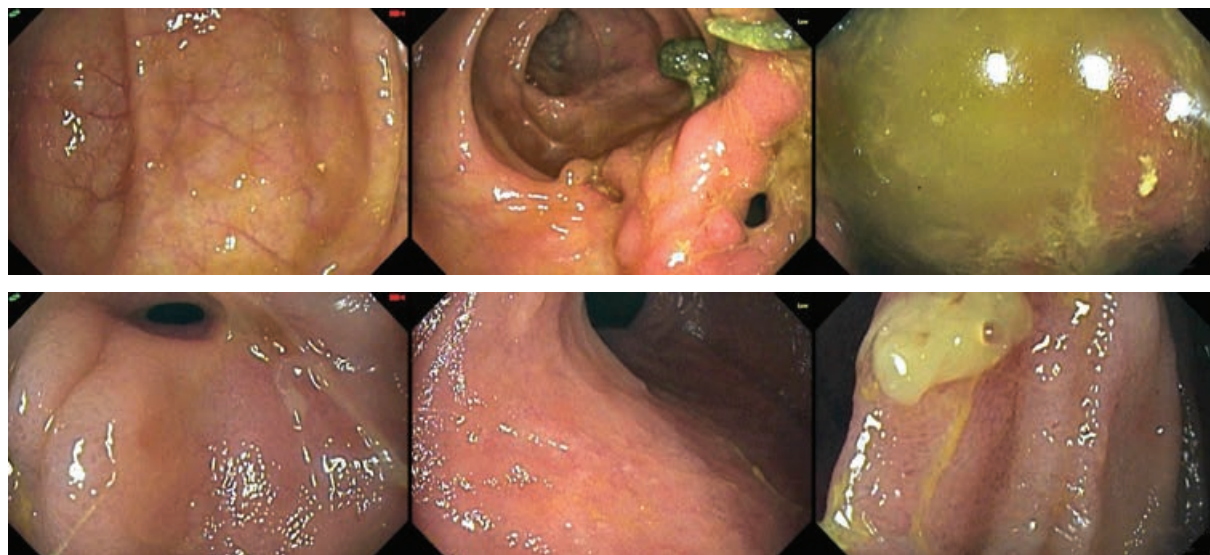


Рисунок 9. Илеотрансверзоанастомоз с внутренним тонко-толстокишечным свищем

ет на хорошую возможность визуализации таких небольших образований при полноспектральной колоноскопии, особенно при расположении их в межгаустральных промежутках (Рис. 8).

Как уже отмечалось ранее, в 4 сложных диагностических случаях, после осмотра обычными колоноскопами, полноспектральная колоноскопия использовалась как эндоскопия экспертного класса. В 2 наблюдениях особенности панорамного колоноскопа, имеющего боковые HD-камеры, позволили четко визуализировать внутренние свищевые отверстия: в 1 случае устье внутреннего свищевого хода располагалось в подвздошной кишке в зоне илеотрансверзоанастомоза (Рис. 9), в другом – обнаружен высокий ректовагинальный свищ после перенесенной сложной гинекологической операции.

У 1 пациента, в ходе колоноскопии, выполняемой на оборудовании фирмы Pentax с целью эксцизии ранее диагностированного с использованием этого же колоноскопа полиповидного образования, в течение 30 минут тщательного поиска плоский полип верхнеампулярного отдела прямой кишки диаметром до 0,7 см, обнаружить не удалось. При осмотре полноспектральным колоноскопом на изображении от боковой камеры он был хорошо визуализирован, а затем успешно удален.

Еще у 1 больного, из-за невозможности осмотра обычным видеоколоноскопом основания крупного полипа сигмовидной кишки в сложных условиях (выраженная дивертикулярная болезнь и высокий тонус), была выполнена полноспектральная колоноскопия. При осмотре, на изображении одной из боковых камер был обнаружен и детально исследован полип на длинной толстой ножке, что позволило в дальнейшем выполнить эндоскопическую полипэктомию.

В 15 наблюдениях полноспектральными колоноскопами было выполнено так называемое «тандемное» исследование: в 6 случаях – до- и в 9 – сразу же после проведения колоноскопии аппаратами других эндоскопических систем. В 6 таких последовательных наблюдениях отмечено полное совпадение по диагностическому результату: у 3 пациентов – без патологических изменений в толстой кишке по данным каждого из двух компонентов тандемного исследования, и еще у 3 – полное совпадение диагностических выводов о наличии, соответственно, картины дивертикулярной болезни, язвенного колита и полипов прямой кишки. У 2 больных при полноспектральной колоноскопии было выявлено значительно большее количество полипов, чем при колоноскопии обычным колоноскопом (у одного – на 9, а у второго – на 23). Еще у 7 пациентов панорамная колоноскопия позволила выявить полипы,

пропущенные при осмотре видеоколоноскопами с торцевой оптикой:

- плоский полип восходящей кишки диаметром 1,5 см;
- полип диаметром 1,3 см, расположенный под илеоцекальным клапаном;
- плоский полип сигмовидной кишки диаметром 1,2 см с эндоскопическими признаками малигнизации, на фоне язвенного колита;
- еще у 4 пациентов – по одному полипу, каждый из которых диаметром 0,4-0,6 см.

Наличие режима «LOW» (структурной детализации объекта) позволяет четко определить строение сосудистого рисунка, а монитор с технологией UltraHD 4K дает хорошую визуализацию ямок эпителия, что является полезным помощником в решении вопроса о характере исследуемых полиповидных образований, о наличии и глубине их возможной инвазии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкоформатная, увеличенная, «ультрачеткая» эндоскопическая картина скорее всего потребует нового описания с разработкой специфических визуальных признаков применительно к рассматриваемым объектам различной морфологической принадлежности – гиперпластические полипы, сидячие зубчатые образования, доброкачественные аденоматозные полипы, малигнизированные аденомы и, конечно же, «ранние» карциномы.

При полноспектральной колоноскопии площадь осмотра внутренней поверхности толстой кишки значительно превосходит подобную способность аппаратов с прямым обзором, что позволяет повысить выявляемость полиповидных и непалиповидных образований. Адекватная и постоянная визуализация просвета улучшает навигацию, облегчает проведение аппарата через изгибы кишки, особенно, селезеночный и печеночный, что при дальнейшем освоении методики, возможно, позволит сократить время достижения купола слепой кишки. Наличие боковых видеокамер улучшает визуализацию устья илеоцекального клапана и возможных образований, располагающихся за ним, способствует более быстрому проведению аппарата в терминальный отдел подвздошной кишки.

Сокращение времени кишечной интубации позволяет, без увеличения длительности всей диагностической процедуры, сделать более продолжительным методичный детальный осмотр толстой кишки при извлечении аппарата. Это, «экономленное» на первом этапе исследования, время даст возможность применять на втором этапе (при выведении

колоноскопа) способы уточняющей эндоскопической диагностики.

Все вышеизложенное, подкрепленное возросшим доверием к «количественным» результатам диагностической колоноскопии с использованием специализированных полноспектральных систем, расширяет наши возможности выбора рациональной тактики клинического ведения больных с новообразованиями толстой кишки (динамическое наблюдение, эндоскопическое удаление или хирургическое вмешательство). Таким образом, повышение индексов выявляемости полипов и аденом, четкое понимание эндоскопических признаков малигнизации аденом и зубчатых образований, критериев констатации факта и оценки вероятной глубины инвазии «ранних» злокачественных новообразований, выявленных при колоноскопии – это в недалеком будущем – действенный ключевой инструмент вторичной профилактики развития колоректального рака, малоинвазивного лечения «раннего» рака толстой кишки и снижения смертности от КРП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов А.В., Веселов В.В., Запольский А.Г. Принципы оценки эффективности использования эндоскопического оборудования при диагностике колопроктологических заболеваний. Медицинские технологии, оценка и выбор. – 2015. – № 1 (19). – с. 38-42.
2. Веселов В.В., Майновская О.А., Меркулова Е.С. и соавт. Зубчатые аденомы толстой кишки, эндоскопическая диагностика и лечение. Сборник материалов конференции «Современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей», Санкт-Петербург. – 2015. – с. 239-240.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – т. 22. – №3 (прил. 1). – 172 с.
4. Завьялов Д.В., Кашин С.В. Пропущенные неоплазии толстой кишки. Колопроктология. – 2015. – №1 (51). – с. 32-37.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. – 2015. – Москва. – 236 с.
6. Мтвралашвили Д.А., Веселов В.В., Галаяев А.В. и соавт. Опыт применения препаратов полиэтиленгликоля для подготовки к эндоскопическим исследованиям и вмешательствам. Лечебное дело. – 2016. – №3. – с. 85-90.
7. Brenner H., Chang-Claude J., Seiler C.M. et al. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a populationbased, case-control study. *Ann. Intern. Med.* – 2011. – 154: 22-30.
8. Brenner H., Kloor M., Pox C.P. Colorectal cancer. *Lancet.* – 2014. – 383: 1490-1502.
9. Bujanda L., Cosme A., Gil I. et al. Malignant colorectal polyps. *World. J. Gastroenterol.* – 2010. – 16: 3103-3111.
10. Cooper G.S., Xu F., Barnholtz Sloan J.S. et al. Prevalence and predictors of interval colorectal cancers in Medicare beneficiaries. *Cancer.* – 2012. – 118: 3044-3052.
11. Corley D.A., Jensen C.D., Marks A.R. et al. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer And Death. *N. Engl. J. Med.* – 2014. – 370. – 1298-1306.
12. Gralnek I. Evaluation of the EndoChoice full spectrum endoscopy (Fuse) platform for upper endoscopy and colonoscopy. *Expert Review of Medical Devices.* – 2016. – vol. 13, Iss. 4.
13. East J.E., Saunders B.P., Burling D. et al. Surface visualization at CT colonography simulated colonoscopy: Effect of varying fields of view and retrograde view. *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – 102: 2529-35.
14. Favoriti P., Carbone G., Greco M. et al. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates Surg.* – 2016. – Mar. – 68 (1): 7-11.
15. Harrison M., Singh N., Rex D.K. Impact of proximal colon retroflexion on adenoma miss rates. *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – 99: 519-522.
16. Heresbach D., Barrioz T., Lapalus M.G. et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy.* – 2008. – 40: 284-290.
17. Hewett D.G., Rex D.K. Miss rate of right-sided colon examination during colonoscopy defined by retroflexion: An observational study. *Gastrointest. Endosc.* – 2011. – 74: 246-52.
18. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H. et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N. Engl. J. Med.* – 2004. – 351: 2704-14.
19. Kaminski M.F., Regula J., Kraszewska E. et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N. Engl. J. Med.* – 2010. – 362. – 1795-1803.
20. Kudo S., Lambert R., Allen J.I. et al. Non-polypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest. Endosc.* – 2008. – 68 (4 Suppl): 3-47.
21. Leufkens A.M., DeMarco D.C., Rastogi A. et al. Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: the TERRACE study. *Gastrointest. Endosc.* – 2011. – 73: 480-489.
22. Leufkens A.M., van Oijen M.G., Vleggaar F.P. et al. Factors influencing the miss rate of polyps in a back-

- to-back colonoscopy study. *Endoscopy*. – 2012; 44: 470-475.
23. Lieberman D.A., Weiss D.G., Bond J.H., et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer: Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N. Engl. J. Med.* – 2000. – 343: 162-168.
24. Rembacken B., Ponchon T. et al. Quality in Screening Colonoscopy. *Endoscopy*. – 2012. – 44: 957-968.
25. Rex D.K., Cutler C.S., Lemmel G.T. et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology*. – 1997. – 112 (1): 24-28.
26. Samadder N.J., Curtin K., Tuohy T.M.F. et al. Characteristics of Missed or Interval Colorectal Cancer and Patient Survival: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. – 2014. – 146. – 950-960.
27. Schoenfeld P., Cash B., Flood A. et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N. Engl. J. Med.* – 2005. 352: 2061-2068.
28. Праведников П.А., Ленский Б.С., Дмитриенко Г.П. Инновации в эндоскопии: full spectrum endoscopy – эндоскопия полного спектра. Краткий литературный обзор. *Клиническая эндоскопия*. – 2016. – №2 (48). – с. 42-43.

РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОГРАММЕ ОПТИМИЗАЦИИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Зитта Д.В., Субботин В.М.

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России», г. Пермь
(заведующий кафедрой – профессор В.М. Субботин)

ЦЕЛЬ. Изучить эффективность сочетанного применения лапароскопических технологий и программы оптимизации периоперационного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проспективное рандомизированное клиническое исследование, в которое были включены 466 пациентов с колоректальным раком, которым предстояло плановое оперативное лечение в отделении колопроктологии ГКБ №2 г. Перми. До начала лечения все пациенты были разделены на 3 группы. 200 больных группы сравнения перенесли открытую операцию и получили стандартную периоперационную терапию. В лечении остальных 266 больных, которые вошли в группу 1 и 2, применялась программа оптимизации периоперационного ведения. 75 пациентов группы 1 были прооперированы с использованием видеолапароскопических технологий. Остальные пациенты были оперированы лапаротомным доступом и вошли в группу 2.

Оценивались такие показатели, как продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря, срок активизации больных, сроки первого отхождения газов и дефекации, объем инфузионной терапии и диурез, частота послеоперационных осложнений, сроки активизации больных, удаления дренажей, первого отхождения газов и первого стула. Количественные параметры оценивались с помощью среднего значения и стандартного отклонения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Существенной разницы возрасту, полу, объему выполненных операций между изучаемыми группами больных не было. Продолжительность операций в группах достоверно не отличалась. Восстановление моторной функции кишечника происходило достоверно раньше в первой группе. Летальность составила 1,5% – в группе сравнения, 1,3% – в группе 1 и 0,5% – в группе 2. Количество осложнений было достоверно ниже в первой и второй группах. Сроки достижения готовности к выписке были достоверно ниже в группах 1 и 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Сочетание программы оптимизации периоперационного ведения с лапароскопическими технологиями повышает эффективность лечения, позволяет ускорить восстановление моторной функции кишечника, сократить количество послеоперационных осложнений.

[Ключевые слова: лапароскопические технологии, колоректальный рак, оптимизация периоперационного лечения]

LAPAROSCOPY WITHIN MULTIMODAL OPTIMIZATION PROGRAMM IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Zitta D.V., Subbotin V.M.

State Medical University, Perm, Russia

AIM to assess the efficacy of combination of laparoscopy and protocol of enhanced recovery in patients with colorectal cancer.

MATERIALS AND METHODS. Between 2008-2016 466 patients were randomly allocated into 3 groups. Of them 266 of received perioperative treatment according to enhanced recovery protocol, 191 had routine open procedure (group 2) and, 75 had laparoscopic operation (group 1). Patients underwent the following procedures: right hemicolectomy (n=53), left hemicolectomy (n=32), sigmoidectomy (n=55), abdomino-perineal excision (n=67) and low anterior resection of rectum(n=201), other operation – 58. The following variables were analyzed: operating time, intraoperative blood loss, time of first flatus and defecation, morbidity (wound infections, anastomotic leakage, peritonitis, postoperative ileus, urinary disorders, thrombosis, cardiopulmonary complications).

RESULTS. Groups were comparable in gender, comorbidities, body mass index, types of operations. Operating time did not differ significantly between 3 groups. Intraoperative blood loss was higher in conventional group. The time of first flatus and defecation were better in group 1 and 2. Mortality rate was similar. Morbidity was lower in group 1 and 2 compared with conventional group: wound infections 1,3%, 3,1% vs 9%, anastomotic leakage 4%, 5,5% vs 9%, ileus 1,2 vs 5,4%, peritonitis 2,6%, 1,5% and 3,5%, bowel obstruction caused by the adhesions 0%, 6,8% vs 5,5%. Reoperation rate was 4%, 4,7% vs 5,5%, consequemntly.

CONCLUSION. Combination of laparoscopic surgery with enhanced recovery program provides better results of treatment.

[Key words: laparoscopic operation, colorectal cancer, enhanced recovery]

Адрес для переписки: Зитта Д.В., кафедра факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО ПГМУ им. акад.

Е.А. Вагнера Минздрава России, ул. Советская, д. 3, кв. 122, Пермь, 614008, тел.: 8 (922) 2410183, e-mail: zitta@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Видеолапароскопические технологии широко применяются в колоректальной хирургии, демонстрируя высокую безопасность и эффективность. Благодаря применению лапароскопии, удается уменьшить степень тяжести хирургической травмы брюшной стенки, сократить объем кровопотери, снизить выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде [2,4]. Все это способствует уменьшению операционно-анестезиологического стресса, снижению частоты послеоперационных осложнений и сокращению сроков стационарного лечения. Использование программ оптимизации периоперационного ведения направлено на достижение тех же результатов [1,3,5]. Представляет интерес вопрос, насколько эффективным окажется сочетание лапароскопических технологий и программы оптимизации периоперационного ведения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности совместного применения лапароскопических технологий и программы оптимизации периоперационного периода у больных злокачественными новообразованиями толстой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное рандомизированное клиническое исследование включены 466 пациентов с колоректальным раком, которым предстояло плановое оперативное лечение в отделении колопроктологии ГКБ № 2 г. Перми в период с ноября 2008 по ноябрь 2016 г. До начала лечения все пациенты были разделены на три группы. 200 больных группы сравнения перенесли открытую операцию и получали стандартную периоперационную терапию: бесшлаковая диета за 2-3 дня до операции, голод за сутки до операции, прекращение приема жидкостей за 8 ч до операции, традиционная подготовка кишечника, анестезия – эндотрахеальный наркоз. Доступ – срединная лапаротомия, активизация больных не ранее вторых суток после операции, прием жидкости со вторых суток после операции, кормление с 3-4 суток, удаление дренажей из брюшной полости (полости малого таза) и катетера из мочевого пузыря на 2-3 сутки послеоперационного периода, инфузионная терапия в течение 3-4 суток после операции. Анальгезия в раннем после-

операционном периоде с применением наркотических анальгетиков и НПВС. Гепаринотерапия начиналась через 24 часа после операции.

В лечении остальных 266 больных, которые вошли в группу 1 и 2, использовалась программа оптимизации периоперационного ведения, в которую входили мероприятия, описанные нами ранее [6]. 75 пациентов первой группы были оперированы лапароскопически. Остальные 191 пациент были оперированы лапаротомным доступом и вошли во вторую группу.

В большинстве случаев использовалась традиционная лапароскопическая технология с применением 4-5 портов. У больных со злокачественными новообразованиями нижнеампулярного отдела прямой кишки применялся комбинированный доступ – трансперинеальный или интерсфинктерный в сочетании с лапароскопией. Извлечение препарата производилось посредством минилапаротомии либо трансанально.

Оценивали продолжительность операции, интраоперационную кровопотерю, срок активизации больных, сроки первого отхождения газов и дефекации, послеоперационный койко-день, частоту послеоперационных осложнений и раневой инфекции, несостоятельности анастомоза, перитонита, спаечной кишечной непроходимости, пареза кишечника, стрессовых гастродуоденальных язв, задержки мочеиспускания, сердечно-легочных осложнений. Сравнивались сроки активизации больных, удаления дренажей, первого отхождения газов и первого стула. Кроме того, изучались объем инфузионной терапии и почасовой диурез во время и после операции.

Количественные параметры оценивались с помощью среднего значения и стандартного отклонения. Определение достоверности различий средних величин осуществлялось с помощью t-тест Стьюдента. Достоверными считались различия при степени вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p < 0,05$). Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По возрасту, полу, локализации опухоли сравниваемые группы больных существенно не отличались. Данные о объеме выполненных операций приведены в таблице 1.

Средняя продолжительность операций в группах достоверно не отличалась. Интраоперационная кровопотеря в первой группе составила $125,2 \pm 105$ мл и была достоверно ниже, чем в группе

Таблица 1. Объем оперативных вмешательств у больных злокачественными новообразованиями толстой кишки

	Группа 1	Группа 2	Группа сравнения
Кол-во больных	75	191	200
Правосторонняя гемиколэктомия	12	25	16
Резекция поперечно-ободочной кишки	0	1	1
Левосторонняя гемиколэктомия	5	13	14
Сигмоидэктомия	12	20	33
Передняя резекция прямой кишки	32	75	94
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	3	32	32
Колэктомия		3	6
Реконструктивно-восстановительные операции с ликвидацией колостомы после операции Гартмана	11		
Комбинированные операции		22	4
Лапаротомный доступ		191	200
Лапароскопический доступ	75	0	0
Количество анастомозов	49 (65,3%)	108 (56,5%)	122 (61%)

Таблица 2. Основные показатели течения раннего послеоперационного периода

	Группа 1	Группа 2	Группа сравнения	Р
Продолжительность операции, мин.	202±42	208±54	182±47	>0,0505
Операционная кровопотеря, мл	125,2±105	305±101	439±195	<0,0505
Объем инфузионной терапии за время операции, мл	2728,7±507	3243,8±556	3331±645	>0,0505
Объем инфузионной терапии за п/о день 0, мл	2069,4±328	2118±363	2100,7±319	>0,0505
Объем инфузионной терапии за п/о день 1, мл	1617,4±227	1637,8±308	2003±217	>0,0505
Объем инфузионной терапии за п/о день 2, мл	1091±247	1171,9±382	1910±282	<0,0505
Почасовой диурез за время операции, мл/ч	111,8	99,6	97,2	>0,055
Диурез за день операции, мл	2334,4±687	1978,6±643	1710±666	>0,0505
Первое отхождение газов, сут.	1,8±0,43	2,47±0,59	3,34±0,5	>0,0505
Первая дефекация, сут.	3,26±1,3	4,33±1,2	4,8±1,13	>0,0505
Срок удаления дренажа из брюшной полости	0,81±0,2	1,07±0,21	2,2±0,8	<0,0505
Срок удаление катетера из мочевого пузыря	1,0	1,26±0,25	1,3±0,13	>0,0505
Срок приема жидкости после операции	1,11±0,17	1,13±0,23	1,99±0,36	<0,0505
Срок начала энтерального питания	1,7±0,23	1,9±0,36	3,3±0,51	<0,0505
Срок активизации	1,02±0,13	1,05±0,11	2,07±0,5	<0,0505

сравнения и во второй группе (Табл. 2). Средний объем интраоперационной инфузии в группах достоверно не отличался. При этом почасовой диурез в первой и второй группах был достоверно выше, чем в группе сравнения (Табл. 2). Дренирование брюшной полости (полости малого таза) выполнялось у 58 больных группы 1 (77%), 183 (95%) больных группы 2 и 198 (99%) больных группы сравнения. В группе 1 удаление дренажей из брюшной полости (полости малого таза) у всех больных происходило в 1 сутки послеоперационного периода. В группе 2 в двух случаях дренаж в брюшной полости был оставлен более чем на 1 сутки в связи с большим количеством отделяемого. В группе сравнения средний срок удаления дренажей был больше, чем в первой и второй группах (Табл. 2). Аспирационные

дренажи в полости малого таза после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, в связи с особенностями хирургической тактики, оставались на 4-5 суток, и в данном случае при подсчете средних сроков удаления дренажей не учитывались. Ни у одного из больных первой группы не было задержки мочеиспускания в послеоперационном периоде. Во второй группе у 8 пациентов в связи с выполненной резекцией мочевого пузыря потребовалась длительная катетеризация мочевого пузыря – до 10 суток. В 18 случаях потребовалась повторная катетеризация мочевого пузыря на сроки от 3 до 16 суток в связи с развитием нарушений мочеиспускания. В группе сравнения задержка мочеиспускания после операции развилась у 23 больных, в 2 случаях консервативная

терапия оказалась неэффективной, потребовалась эпицистостомия.

Восстановление моторной функции кишечника происходило быстрее у больных первой и второй групп: первое отхождение газов и первая дефекация происходили раньше, чем в группе сравнения (Табл. 2).

Пациенты, в лечении которых применялась программа оптимизации, начинали пить в течение первых суток, принимать пищу начинали со 2-3 суток после операции. Все больные первой группы хорошо переносили раннее начало энтерального питания. В группе сравнения пить больные начинали со вторых суток после операции, принимать пищу не ранее 3 дня после операции.

Было 2 летальных исхода в группе сравнения и по одному в группах 1 и 2.

Осложненное течение послеоперационного периода отмечено у 7 больных группы 1, что составило 9,3%. В группе 2 осложнения в послеоперационном периоде отмечены у 25 (13%) больных. У некоторых больных отмечалось сочетание двух и более осложнений.

В группе сравнения осложнения возникли у 44 (22%) пациентов, у части из них наблюдалось сочетание 2 и более осложнений.

Раневая инфекция осложнила течение послеоперационного периода шести больных группы 2 и только одного пациента первой группы (3,1% и 1,3%, соответственно). В группе сравнения нагноение раны возникло у 9% больных.

Несостоятельность анастомоза возникла у двух больных группы 1 и у восьми пациентов группы 2, что составило 4% и 7,4% от числа сформирован-

ных анастомозов. В 6 случаях развивалась несостоятельность низкого колоректального или колоанального анастомоза, защищенного превентивной колостомой. В связи с этим, тяжелых последствий в виде абсцесса малого таза или перитонита не возникло, проводилась только консервативная терапия. В группе сравнения несостоятельность анастомоза развилась у 11 (9%) больных.

Послеоперационный перитонит развился у 2 больных группы 1 (2,6%). В одном случае был обусловлен несостоятельностью анастомоза, во втором у пациента после лапароскопической левосторонней гемиколэктомии развился гнойный оментит, который и стал причиной развития вялотекущего послеоперационного перитонита. В группе 2 послеоперационный перитонит возник у 3 больных, у всех был обусловлен несостоятельностью анастомоза. В группе сравнения у 7 больных с несостоятельностью анастомоза развился послеоперационный перитонит.

Интраабдоминальных абсцессов, как и абсцессов малого таза среди больных первой группы отмечено не было.

Эвентрация возникла у одной пациентки первой группы и у 5 больных второй группы (1,4% и 2,6%). В группе сравнения это осложнение развилось в 8 случаях (4%).

Ранняя спаечная кишечная непроходимость отмечена у 11 (5,5%) больных группы сравнения и 13 (6,8%) больных группы 2. В первой группе данного осложнения не было. Клинически выраженная паралитическая послеоперационная кишечная непроходимость, подтвержденная рентгенологически и потребовавшая дополнительной

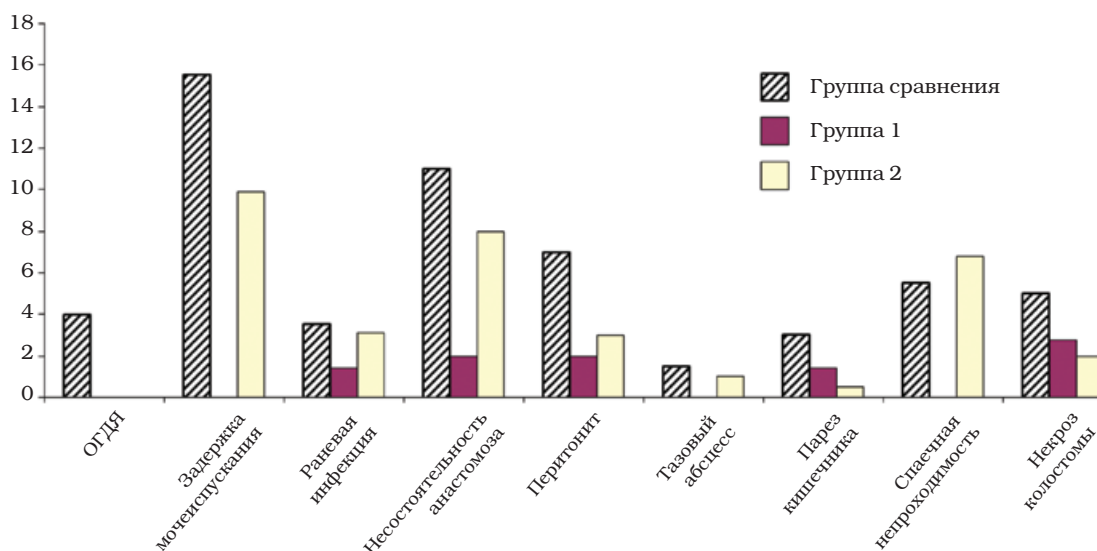


Рисунок 1. Структура послеоперационных осложнений у больных злокачественными новообразованиями толстой кишки

инфузионной терапии, назначения прокинетики, антихолинэстеразных препаратов, паранефральной блокады и клизм, возникла у двух пациентов второй группы и у 9 больных группы сравнения.

Клинически выраженных стрессовых поражений слизистой оболочки желудка в группах 1 и 2 не было выявлено. У 4 больных группы сравнения возникло кровотечение из острой язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Тяжелый антибиотико-ассоциированный колит развился в раннем послеоперационном периоде у 2 пациентов второй группы и 7 больных группы сравнения. Тромбофлебит вен нижних конечностей не был зафиксирован ни в одном случае. Структура послеоперационных осложнений представлена на рисунке 1.

При изучении расчетных сроков достижения готовности к выписке оказалось, что включение в программу оптимизации лапароскопических технологий оказало существенное влияние на сроки лечения больных после операции. Средний срок достижения готовности к выписке со дня операции в первой группе составил $4,8 \pm 0,8$, во второй группе – $6,4 \pm 1,3$ ($p > 0,05$), тогда как в группе сравнения – $9,4 \pm 1,9$ ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание программы оптимизации периоперационного ведения с лапароскопическими технологиями повышает эффективность лечения, позволяет ускорить восстановление моторной функции кишечника, сократить количество послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kehlet H., Büchler M.W., Beart R.W. et al. Care after Colonic Operation – is it evidence based? Results from a Multinational Survey in Europe and the United States. *J. Am. Coll. Surg.* – 2006. 202: 45-54.
2. Lacy A., Garcia-Valdecasas J., Delgado S. et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet.* – 2002; 359: 2224-2229.

3. Nygren J., Hausel J., Kehlet H. et al. A comparison in five European Centres of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or fast-track perioperative care in colorectal surgery. *Clin. Nutr.* – 2005 Jun. 24 (3): 455-61.

4. Reza M., Blasco J., Andradas E. et al. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Br. J. Surg.* – 2006; 93: 921-928.

5. Schwenk W., Neudecker J., Raue W. et al. «Fast-track» rehabilitation after rectal cancer resection. *Colorectal. Dis.* – 2006 Sep. 21 (6): 547-53.

6. Зитта Д.В., Субботин В.М., Бусырев Ю.Б. Использование протокола «FAST TRACK» у больных колоректальным раком старческого возраста. *Колопроктология.* – 2016. – №1. – с. 26-30.

КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ «РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОГРАММЕ ОПТИМИЗАЦИИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ»

Редакционная коллегия журнала «Колопроктология» считает необходимым указать, что дизайн представленного исследования раскрыт не полностью: нет четких критериев включения и исключения. Создается впечатление о неоднородности групп по объему выполненного оперативного вмешательства, к примеру: преобладание комбинированных оперативных вмешательств во второй группе и их отсутствие в первой группе, присутствие в первой группе пациентов, не имеющих злокачественного новообразования толстой кишки на момент включения в исследование, а оперированных с целью восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта. Это, вероятно всего, повлияло на многие показатели течения раннего послеоперационного периода, оцениваемые авторами. Также, представление осложнений, по мнению редакционной коллегии, целесообразно оценивать по классификации Clavien-Dindo, что облегчило бы формирование выводов о достоинствах того или иного сочетания оперативного доступа и периоперационной программы.

**Редакционная коллегия журнала
«Колопроктология»**

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ АНАЛЬНЫХ СФИНКТЕРОВ

Муравьев А.В.,^{1,2} Линченко В.И., Муравьев К.А.,¹ Чумаков П.И.,¹
Петросянц С.И.,² Оверченко Д.Б.,² Галстян А.Ш.,² Ефимов А.В.³

¹ ФГБОУ ПО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Ставрополь
(ректор – профессор В.И. Кошель)

² ГБУЗ СК «ГКБ №2», г. Ставрополь
(главный врач – А.И. Былим)

³ ФБГУ «Туапсинский многопрофильный центр» Минздрава России, г. Туапсе
(директор – А.В. Ефимов)

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Разработать тактику лечения посттравматической недостаточности анального сфинктера в экстренной хирургии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В отделении колопроктологии с 1977 по 2015 гг. пролечено 472 больных с недостаточностью анального сфинктера, как в плановом, так и в экстренном порядке. 125 из них проведена консервативная терапия. Оперативное лечение выполнено у 347 пациентов. В экстренном порядке поступили 24 пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ. Успех реабилитации этих больных во многом зависит от своевременной и адекватной хирургической помощи в момент повреждения сфинктера. Свежие разрывы промежности 3 степени в родах должны ушиваться опытными акушерками и только послойно.

При бытовой травме сфинктера и поступлении в стационар до 24 часов, возможно выполнение сфинктеропластики без колостомы, после 24 часов – только с превентивной колостомой. Огнестрельные повреждения сфинктера нуждаются в хирургической обработке раны без сфинктеропластики и с обязательным наложением стомы.

[Ключевые слова: посттравматическая недостаточность анального сфинктера, сфинктеропластика, хирургическая тактика]

POST-TRAUMATIC ANAL SPHINCTER INSUFFICIENCY.

Muravyev A.V.,^{1,2} Linchenko V.I.,^{1,2} Muravyev K.A.,¹ Chumakov P.I.,¹ Petrosyans C.I.,² Overchenko D.B.,² Galstyan A.S.,² Efimov A.V.³

¹ The federal state budget educational institution of higher education «Stavropol state medical university» of the ministry of health of the Russian Federation (Rector – professor V.I.Koshel)

² The Stavropol Sity Hospital №2 (Head of hospital–A.I.Bylim)

³ Tuapse multi-center (director – A.V.Efimov)

AIM. To develop tactics of treatment for post-traumatic anal sphincter insufficiency in emergency surgery.

MATERIALS AND METHODS. 472 patients with anal sphincter insufficiency were treated between 1977-2015. Of them 125 had conservative therapy. Surgical treatment was performed in 347 patients. Twenty-four patients had emergency procedure.

RESULTS AND CONCLUSIONS. The success of the rehabilitation of these patients depends on the timely and adequate surgical care at the time of the sphincter injury. 3 degrees of perineum tears in labor should be sutured by experienced obstetricians and only in layers.

Sphincteroplasty without colostomy is indicated within 24 hours after injury, while later admission of hospital requires defunctioning stoma. Gunshot sphincter damage require wound debridement without sphincteroplasty and defunctioning stoma.

[Keywords: post-traumatic anal sphincter insufficiency, sphincteroplasty, surgical tactics]

**Адрес для переписки: Линченко Владимир Иванович, ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России,
ул. Мира, д. 310, 355017, Ставрополь, тел.: +7 (903) 418-62-29, e-mail: v_liv@mail.ru**

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нарушение функции запирающего аппарата прямой кишки – тяжелый недуг, доставляющий больным много страданий. Это заболевание непосредственно не угрожает жизни, но ведет к тяжелой инвалидизации.

Среди всех видов недержания наиболее частой формой является посттравматическая, которая составляет 60-80% [3, 5, 7, 8].

В отечественной и зарубежной литературе встречаются лишь единичные сообщения, касающиеся посттравматической недостаточности анального сфинктера [1,2,4,6]. Ни в одном из доступ-

ных фундаментальных изданий по проктологии мы не нашли ответа на вопрос как поступать при повреждении сфинктера прямой кишки в экстренной ситуации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении колопроктологии с 1977 по 2015 гг. пролечено 472 больных с недостаточностью анального сфинктера, как в плановом, так и экстренном порядке. Консервативная терапия проведена 125 больным. Оперативное лечение выполнено у 347 пациентов. Распределение больных по виду травмы и степени недостаточности представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по виду травмы и степени недостаточности анального сфинктера

Вид травмы	Степень недостаточности			Всего
	I	II	III	
Послеродовой разрыв промежности	14	34	196	244
Бытовая травма	6	43	14	63
Послеоперационная	–	6	21	27
Огнестрельное ранение	–	1	12	13
Итого	20	84	243	347

РЕЗУЛЬТАТЫ

В экстренном порядке в отделение колопроктологии поступило 24 (6,9%) пациента. Хирургическая тактика у этих больных зависела от вида травмы, сроков прошедших после полу-

чения повреждения сфинктера и от объема его дефекта.

Разрывы промежности в родах

Успех реабилитации этих больных во многом зависит от своевременной и адекватной хирургической помощи в момент повреждения сфинктера. Причиной недостаточности анального сфинктера у этих больных явилось неадекватное или тактически неверное лечение сразу после травмы.

Часто разрыв промежности третьей степени ушивается через все слои влагалища и прямой кишки, что ведет к прорезыванию нитей и развитию недостаточности анального сфинктера.

Рана промежности должна ушиваться послойно с выделением краев поврежденного сфинктера. Вначале ушивается поврежденная передняя стенка прямой кишки, затем сшиваются леваторы и сфинктер, а затем восстанавливается задняя стенка влагалища. На представленном рисунке правильно ушитая рана промежности после разрыва 3 степени.

Бытовая травма

Это падение на острые предметы, изнасилования, автоаварии с повреждением костей таза. Как правило, эти больные поступают в общехирургические стационары, отделения травматологии или сочетанной травмы. Таких больных в отделении было 63, только один больной поступил в экстренном порядке. Пациенту была выполнена первичная хирургическая обработка ран с пластикой сфинктера.

Огнестрельные повреждения сфинктера и прямой кишки

Мы имеем опыт лечения только 13 больных. Все



Рисунок 1. Больная Б. Через 7 дней после ушивания разрыва промежности 3 степени. Рана промежности ушита через все слои влагалища и прямой кишки



Рисунок 2. Больная Г. Вид послойно ушитого разрыва промежности 3 степени

Таблица 2.

Вид травмы	ПХО раны с пластикой сфинктера	ПХО раны без пластики сфинктера	ВХО с пластикой сфинктера	ВХО раны без пластики сфинктера	Наложение колостомы
Послеродовой разрыв промежности	+	-	+	+	-
Бытовая травма до 24 часов	+	-	+	+	-
Бытовая травма после 24 часов	-	-	+	+	+
Огнестрельное ранение (в независимости от сроков ранения)	-	+	-	+	+

они получили ранения во время Чеченского конфликта и поступили к нам в плановом порядке. Но нужно отметить некоторые особенности этой травмы. У всех больных недостаточность сочеталась с выраженной стриктурой анального канала. Раненым в экстренном порядке были наложены превентивные колостомы, выполнена первичная хирургическая обработка ран промежности без попытки восстановления сфинктера и леваторов. Такой же должна быть и тактика при минно-взрывных ранениях с учетом зон некроза и молекулярного сотрясения.

Тактика лечения посттравматической недостаточности анального сфинктера в экстренной хирургии

На основе анализа лечения всех видов повреждения анального сфинктера нами разработана схема показаний к выбору метода лечения (Табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. Свежие разрывы промежности 3 степени в родах должны ушиваться опытными акушерами и только



Рисунок 3. Больной Т. ПХО с пластикой сфинктера, без наложения превентивной колостомы

послойно.

2. При бытовой травме сфинктера и поступлении в стационар до 24 часов, возможно выполнение сфинктеропластики без колостомы, после 24 часов только с превентивной колостомой.

3. Огнестрельные повреждения сфинктера нуждаются в хирургической обработке раны без сфинктеропластики и с обязательным наложением стомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминев А.М. Руководство по проктологии. – Куйбышев., 1979. – т. 4. – 572 с.
2. Дульцев Ю.В. Лечение недостаточности анального сфинктера: Дисс... докт. мед. наук. – М., 1982. – 334 с.
3. Федоров В.Д., Дульцев Ю.В. Проктология. – М., 1984. – 384 с.
4. Муравьев А.В., Линченко В.И., Муравьев К.А. Недостаточность анального сфинктера как проблема экстренной хирургии. Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. Тезисы XII Съезда хирургов России. Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г. – с. 32, 497.
5. Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Муравьев А.В. и соавт. Колопроктология (Клинические рекомендации). М., 2015. – 526 с.
6. Barth X., Padet J.M., Laroyenne L. et al. Les incontinenances sequellaires dans la chirurgie des suppurations d'origine anale. Lyon chir. – 1985. – Vol. 81. – № 6. – p. 399-400.
7. Blaiscllell P.S. Repair of the luocontinet sphincter. ani. Amer J., 1957. – V. – 1994. – p. 573-576
8. Christiansen J. Advances in the surgical management of anal incontinence. Chirurgie. – 1992. – Vol. 118. – p. 277-283.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОЙ ДЕФЕКАЦИИ

Фоменко О.Ю., Шельгин Ю.А., Порядин Г.В., Титов А.Ю.,
Пономаренко А.А., Мудров А.А., Белоусова С.В.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – член-корр. РАН, профессор Ю.А. Шельгин)

ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва

(ректор – академик РАН, профессор Л.К. Мошета)

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

(ректор – академик РАН, д.б.н. С.А. Лукьянов)

В статье проводится анализ функционального состояния (функции эвакуации, держания) и иннервации мышц тазового дна у пациенток с ректоцеле и сочетанием ректоцеле с внутренней ректальной инвагинацией, имеющих жалобы на обструктивную дефекацию.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение функционального состояния мышц тазового дна у пациенток с синдромом обструктивной дефекации (СОД).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 224 женщины с жалобами на обструктивную дефекацию, не имевших в анамнезе операций на тазовом дне. При физикальном осмотре у всех пациенток были выявлены признаки ректоцеле.

Средний возраст – 49,9±15,0 лет. Жалобы на недержание различных компонентов кишечного содержимого были у 52 (23,2%) пациенток. Диагностический алгоритм: физикальный осмотр, дефекография, функциональное исследование запирающего аппарата прямой кишки (манометрия высокого разрешения (HRAM), эвакуаторная проба, комплексная сфинктерометрия, исследование проводимости по половому нерву).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота встречаемости функциональных расстройств дефекации (ФРД) по данным объективных методов исследования среди пациенток с СОД высока и составляет 64,7%. При этом отсутствуют различия в частоте ФРД у больных с сочетанием ректоцеле с внутренней инвагинацией по сравнению с пациентками, страдающими только ректоцеле.

Не обнаружено корреляционной связи между частотой недостаточности анального жома и ФРД. Выявляются пациенты, имеющие субклиническое течение инконтиненции (при отсутствии жалоб регистрируются сниженные манометрические показатели тонуса и сократительной способности анальных сфинктеров).

Нами было доказано отсутствие корреляционной связи между наличием или отсутствием нарушений иннервации мышц тазового дна в виде нейропатии п. pudendus и наличием или отсутствием ФРД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ФРД могут являться причиной неудовлетворительного результата хирургического лечения пациенток с СОД даже после восстановления анатомических соотношений из-за сохранения жалоб на нарушение эвакуации.

Алгоритм диагностических исследований при СОД должен включать в себя не только оценку функции эвакуации (HRAM и эвакуаторную пробу), но и сфинктерометрию для оценки функции держания.

Ключевые слова: синдром обструктивной дефекации, функциональные расстройства дефекации, диссинергическая дефекация, неадекватная пропульсия, манометрия высокого разрешения, сфинктерометрия, проводимость по половому нерву

FUNCTIONAL STATE OF THE PELVIC FLOOR MUSCLES IN PATIENTS WITH THE PELVIC PROLAPSE

Fomenko O.Yu., Shelygin Yu.A., Poryadin G.V., Titov A.Yu., Ponomarenko A.A., Mudrov A.A., Belousova S.V.

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

The article analyzes the functional state (evacuation functions, continence) and innervation of the pelvic floor muscles in patients with rectocele and combination rectocele with internal rectal intussusception, with complaints of obstructive defecation.

AIM. The study of the functional state of the pelvic floor muscles in patients with obstructive defecation syndrome (ODS).

MATERIALS AND METHODS. The study included 224 women with complaints of obstructive defecation, without pelvic floor surgery. On physical examination, all patients were detected signs of rectocele.

The average age – 49,9±15,0 years. 52 (23,2%) patients had complaints to the fecal incontinence of various components. Diagnostic algorithm: physical examination, defecography, rectal functional study (high resolution manometry (HRAM), evacuation test, comprehensive sphincterometry, pudendal nerve study).

RESULTS. Frequency of functional disorders of defecation (FDD) according to objective methods of study among patients with ODS is high and amounts to 64.7%. In this case, there are no differences in the frequency FDD in patients with a combination of rectocele and internal intussusception compared to patients with only rectocele.

There were no correlation between the frequency of anal sphincter failure and FDD. We identified some patients with subclinical incontinence, without complaints but with reduced manometric values and anal sphincter contractility. We have proved the absence of correlation between the presence or absence of pelvic floor muscle innervations violations in the form of neuropathy n. pudendus and the presence or absence of FDD.
CONCLUSION. FDD can cause unsatisfactory results of surgical treatment of patients with ODS, even after the restoration of the anatomic relationships due to complaints of evacuation violation.
ODS diagnostic algorithm should include not only an assessment of evacuation function (HRAM and evacuation test), but also sphincterometry, to assess the content function.

[Keywords: obstructive defecation syndrome, functional disorders of defecation, dissynergydefecation, inadequate propulsion, high-resolution manometry, sphincterometry, pudendal nerve conductivity]

Адрес для переписки: Фоменко Оксана Юрьевна, 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

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день проблема синдрома опущения промежности находится под пристальным вниманием проктологов, гинекологов и урологов, и, учитывая его основные клинические проявления (пролапс гениталий, функциональные расстройства дефекации и мочеиспускания), единственно верным является мультидисциплинарный подход. Развивающаяся в течение жизни слабость связочно-мышечного аппарата тазового дна, его повреждения во время осложненных родов приводят к опущению, либо выпадению органов таза с нарушением их функции. Таким образом, возникает характерный симптомокомплекс, связанный с нарушением фиксации органов таза – синдром опущения промежности. Как правило, повреждения тазового дна происходят в зоне ректовагинальной перегородки, что сопровождается развитием ректоцеле. Ректоцеле (rectocele: лат. rectum – прямая кишка; греч. kele – выпячивание, грыжа, припухлость) представляет собой дивертикулоподобное выпячивание стенки прямой кишки в сторону влагалища (переднее ректоцеле) и/или по задней полуокружности кишки (заднее ректоцеле). Переднее ректоцеле может быть представлено как изолированная форма, или в сочетании с задним ректоцеле, либо внутренней инвагинацией прямой кишки [1,2,4,8]. Распространенность ректоцеле среди женщин, имеющих жалобы на нарушение опорожнения прямой кишки, по данным разных авторов, составляет от 7,0 до 56,5% [9,13,31]. Кроме того, ректоцеле обнаруживается у 40-80% женщин, не предъявляющих какие-либо жалобы [20]. В большинстве случаев ректоцеле проявляется нарушением опорожнения прямой кишки с развитием синдрома обструктивной дефекации (СОД). Этот синдром является одной из частых причин проктогенных запоров. «Обструкция на выходе» (outlet obstruction) – широкое понятие, определяемое как затруднение эвакуации содержимого прямой кишки с субъективным ощущением анальной

блокады или заслонки при опорожнении [11,30]. СОД характеризуется спектром симптомов, таких как затруднение и необходимость чрезмерного натуживания при дефекации, ощущение неполного опорожнения, увеличения длительности дефекации, боли, ректальные кровотечения и ручное пособие при стуле [6,24,28,29,32]. Кроме нарушения опорожнения прямой кишки может возникать диспареуния, что нарушает сексуальную функцию [22,33]. Такие пациентки могут предъявлять жалобы на ощущение давления на влагалище и наличие округлого образования в этой области, периодические боли в нижней половине живота и в пояснице, недержание мочи и газов при физической нагрузке, кашле или чихании [6,19,26]. Установлено, что приблизительно 20% взрослых женщин страдают от данного синдрома [5,23,25,34]. Этиология СОД мультифакторна, и является результатом взаимодействия множества функциональных и анатомических причин, влияющих на механизм эвакуации. Наиболее часто причиной СОД являются ректоцеле и внутренняя инвагинация прямой кишки [6,34]. Однако в последние годы ряд исследователей подчеркивают, что в 25-50% случаев причинами СОД являются функциональные расстройства дефекации (ФРД) [6,12,17,18,23]. ФРД, согласно Римским критериям III [17] и IV [16] пересмотра, включают в себя диссинергическую дефекацию (ДД) и неадекватную пропульсию¹.

Таким образом, возникающие комплексные нарушения эвакуаторной функции и нарушения функции держания при ректоцеле, являются следствием как анатомических, так и функциональных изменений. Что же является ведущим механизмом в развитии обструкции у пациенток с СОД? Несомненно, ответ на этот вопрос будет определять и тактику лечения. При выявлении выраженных функциональных нарушений, которые могут остаться в послеоперационном периоде, хирургическое лечение необходимо сопровождать

¹ Исследование выполнялось на приборе WPM Solar GI фирмы MMS, Голландия

консервативной терапией, направленной на коррекцию данных изменений [6]. Однако, несмотря на очевидную важность и многочисленные публикации, касающиеся коррекции ФРД при СОД, на сегодняшний день отсутствуют данные о характере и распространенности функциональных нарушений мышц тазового дна у такого рода больных. Следует подчеркнуть, что наша исследовательская работа состояла из трех последовательных этапов. На первом этапе мы изучали наличие и распространенность обструктивной дефекации, как проявления нарушения эвакуации, у больных с анатомическими нарушениями, такими как ректоцеле. На втором этапе мы оценивали не только факт наличия и распространенность нарушения эвакуации, но и снижение функции держания у пациенток с ректоцеле в зависимости от присутствия ФРД или без них. И, наконец, третьим и заключительным этапом, мы исследовали как функцию эвакуации, держания, так и степень сохранности иннервации мышц тазового дна у пациенток с ректоцеле и сочетанием ректоцеле с внутренней ректальной инвагинацией. В этой связи целью нашего исследования, явилось изучение функционального состояния мышц тазового дна у пациенток с СОД. Для выполнения указанной цели мы поставили следующие задачи: 1) определить частоту встречаемости и тип ФРД у больных с СОД; 2) выяснить функциональное состояние тонуса и сократительной способности анальных сфинктеров у женщин с СОД; 3) установить зависимость нарушения иннервации мышц тазового дна от наличия ФРД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование, проведенное в ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России с января 2015 по октябрь 2016 г., было включено 224 женщины, обратившихся с жалобами на обструктивную дефекацию. При физикальном осмотре у всех пациенток были выявлены признаки ректоцеле, что послужило критерием включения их в исследование. Средний возраст пациенток составил 49.9 ± 15.0 лет. Среди 224 женщин 158 (70,5%) женщин перенесли роды. Среди рожавших перенесли 1 роды 76 (48,1%) человек, двое – 69 (43,7%), трое и более – 13 (8,2%).

Жалобы на недержание различных компонентов кишечного содержимого предъявляли 52 (23,2%) пациентки. Важно обратить внимание, что все пациентки не имели в анамнезе операций, направленных на коррекцию ректоцеле. Согласно опросу, все обследуемые соответствовали Римским критериям III функционального запора.

Обязательный диагностический алгоритм включал в себя: физикальный осмотр, дефекографию, функциональное исследование запирательного аппарата прямой кишки, при необходимости выполнялось эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта. Также все пациентки заполняли опросники, разработанные в ГНЦК и направленные на балльную оценку функции опорожнения [7], а также функции держания с помощью шкалы оценки степени инконтиненции (Шкала Векснера) [21].

Комплекс функциональных исследований мышц тазового дна у пациенток с СОД включал в себя:

- аноректальную манометрию высокого разрешения (HRAM),
- эвакуаторную пробу;
- комплексную сфинктерометрию неперфузионным датчиком водного наполнения;
- исследование проводимости по половому нерву.

Объективным критерием постановки диагноза ФРД служили данные минимум двух из трех исследований (HRAM, эвакуаторной пробы, дефекографии) [12], которые подтверждали нарушения эвакуации. На основании результатов HRAM признаками ФРД была регистрация манометрических паттернов диссинергии или неадекватной пропульсии. Наличие диссинергии или неадекватной пропульсии устанавливалось на основании результатов push-теста, который, в свою очередь, выполнялся после инсуффляции в ректальный баллон 50 мл воздуха. Оценивались показатели давления в прямой кишке и в анальном канале. Признаком диссинергии считалось увеличение среднего анального давления во время push-теста по сравнению со средним давлением покоя или снижение его менее чем на 20%. Рассчитывался процент релаксации (PR) по формуле:

$$PR = 100\% \times (\text{Prest} - \text{Ppush}) / \text{Prest}$$

где *Prest* – среднее давление в покое, *Ppush* – среднее давление при натуживании.

Адекватность пропульсивного усилия оценивалась по приросту давления в ректальном баллоне при натуживании до 45 мм рт. ст. и более [6, 12].

При проведении эвакуаторной пробы признаком ФРД являлся отрицательный тест на выталкивание баллончика с 50 мл теплой воды в положении «сидя» в туалете, а по данным дефекографии – увеличение остаточного объема прямой кишки свыше 20% [3].

Для оценки функции держания (а именно, тонуса и сократительной способности анальных сфинктеров) у 92 (41,1%) из 224 пациенток была выполнена комплексная сфинктерометрия [10]. Из них жало-

Таблица 1. Манометрические признаки различных типов ФРД у пациенток с СОП (n=224)

Распределение пациенток по типам функциональных нарушений дефекации	Показатели		
	Давление в анальном канале в покое, мм рт. ст.	Остаточное давление в анальном канале при натуживании, мм рт. ст.	PR, %
I тип диссинергии, n=93	65,4±22,6	77,4±26,5	-20,0±14,7
II тип неадекватная пропульсия, n=6	56,5±22,2	56,1±23,2	0,7±17,2
III тип диссинергии, n=46	62,7±21,3	59,6±22,8	7,1±5,0
Без признаков диссинергии, n=79	65,5±26,0	43,8±20,9	33,5±13,7

Таблица 2. Частота различных типов ФРД у больных ректоцеле и пациенток с сочетанием ректоцеле с внутренней ректальной инвагинацией

Результаты манометрии	Частота ФРД		p
	Ректоцеле (n=108)	Сочетание ректоцеле и внутренней инвагинации (n=116)	
I тип диссинергии n=93	49 (52,7%)	44 (47,3%)	p>0,05
Неадекватная пропульсия n=6	3 (50,0%)	3 (50,0%)	p>0,05
III тип диссинергии n=46	23 (50,0%)	23 (50,0%)	p>0,05
Без признаков ФРД n=79	33 (41,8%)	46 (58,2%)	p>0,05

бы на нарушение держания предъявляли только 52/92 (56,5%) женщины. У остальных 40/92 (43,5%) пациенток сфинктерометрия была сделана для выявления возможных субклинических форм недостаточности анального сфинктера.

Для оценки состояния иннервации мышц тазового дна также выполнялось исследование проводимости по половому нерву с целью выявления пудендальной нейропатии методом стимуляционной ЭМГ с помощью электрода Св. Марка справа и слева по стандартной методике с общепринятыми нормами латентного периода проведения возбуждения по двигательным волокнам – 1,8-2,2 мс [27]. Статистический анализ осуществлялся с использованием критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей, критерия χ^2 -Пирсона, корреляционного анализа в т. ч., с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена, где это было необходимо.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенной аноректальной манометрии ФРД выявлены у 145/224 (64,7%) женщин, отсутствие ФРД – у 79/224 (35,3%) пациенток. Средний балл обструкции по шкале ГНЦК составил 10,1±3,8 (10,5±3,8 – у пациенток с ФРД, 9,3±3,7 – без ФРД).

По данным дефекографии, диагноз ректоцеле был верифицирован у 108/224 (48,2%) пациенток. При этом ФРД были выявлены в 75/108 (69,4%) случаях. Сочетание ректоцеле и внутренней ректальной инвагинации выявлено у 116/224 (51,8%) больных, ФРД были отмечены у 70/116 (60,3%) пациенток. Диссинергия I типа (спазм пуборектальной петли)

был зарегистрирован у 93 (64,2%) из 145 пациенток с ФРД. Неадекватная пропульсия отмечена только у 6/145 (4,1%) больных. III тип диссинергической дефекации (неполноценная релаксация) выявлен у 46/145 (31,7%) женщин (Табл. 1).

Проведенный нами анализ встречаемости ФРД у больных ректоцеле и сочетанием ректоцеле с внутренней инвагинацией прямой кишки с использованием критерия χ^2 -Пирсона для таблиц сопряженности признаков 2*2 не выявил достоверной разницы (Табл. 2).

Сфинктерометрия была выполнена у 64/145 (44,1%) пациенток с ФРД. При этом 38/64 (59,4%) женщин предъявляли жалобы на наличие симптомов недержания различных компонентов кишечного содержимого (газов или газов и жидкого стула). Средний балл по шкале инконтиненции Векснера составил 3,2±1,9. Параметры давления при комплексной сфинктерометрии составили в покое 34,2±4,0 мм рт. ст., максимальное давление при волевом сокращении – 106,8±34,6 мм рт. ст., что было ниже физиологических норм. 26/64 (40,6%) пациенток с ФРД, которым была выполнена сфинктерометрия, не предъявляли жалоб на нарушение держания (0 баллов по Шкале Векснера). У 19/26 (73,1%) человек давление в покое составляло 47,2±9,3 мм рт. ст., максимальные волевые сокращения – 140,9±44,1 мм рт. ст., что находилось в пределах нормальных величин (Табл. 4). Вместе с тем, в 7/26 (26,9%) наблюдениях было отмечено снижение как параметров тонуса, так и параметров волевого сокращения, что свидетельствовало о субклиническом течении недостаточности анального сфинктера (Табл. 3).

Среди 79/224 пациенток без ФРД сфинктерометрия была выполнена в 28/79 (35,4%) наблюде-

Таблица 3. Характеристики функции держания у пациенток с ФРД (n=64)

Жалобы на недержание кишечного содержимого	Балл по шкале Векснера	Давление в анальном канале в покое, мм рт. ст. (норма 52,0±5,6)	Давление при волевом сокращении, мм рт. ст. (норма 144,0±17,4)
Есть n=38	3,2±1,9	34,2±4,0	106,8±34,6
Нет n=7	0	35,7±2,6	104,8±24,6
Нет n=19	0	47,2±9,3	140,9±44,1

Таблица 4. Характеристики функции держания у пациенток без ФРД (n=28)

Жалобы на недержание кишечного содержимого	Балл по шкале инконтиненции Векснера	Давление в анальном канале в покое, мм рт. ст. (норма 52,0±5,6)	Давление в анальном канале при волевом сокращении, мм рт. ст. (норма 144,0±17,4)
Есть n= 14	4,7±2,4	32,6±3,2	102,7±24,4
Нет n= 3	0	38,0; 39,0; 40,0	103,7±21,3
Нет n=11	0	51,2±9,0	160,0±51,2

ниях. При этом 14/28 (50,0%) женщин предъявляли жалобы на наличие симптомов недержания различных компонентов кишечного содержимого (газов или газов и жидкого стула). Средний балл по шкале инконтиненции Векснера составил 4,7±2,4. Параметры давления при комплексной сфинктерометрии составили в покое 32,6±3,2 мм рт. ст., максимальное давление при волевом сокращении – 102,7±24,4 мм рт. ст., что было ниже физиологических норм (Табл. 4).

Остальные 14/28 (50,0%) женщин не предъявляли жалоб на нарушение держания (0 баллов по Шкале Векснера). У 11/14 (78,6%) пациенток давление в покое составляло 51,2±9,0 мм рт. ст., максимальные волевые сокращения – 160±51,2 мм рт. ст., что находилось в пределах нормальных величин, а у 3/14 (21,4%) женщин было отмечено снижение как параметров тонуса, так и параметров волевого сокращения, что свидетельствовало о субклиническом течении недостаточности анального сфинктера (Табл. 4).

Проведенный анализ с использованием критерия χ^2 -Пирсона для таблиц сопряженности признаков 2*2 не выявил различия в частоте встречаемости недостаточности в группах с наличием и отсутствием ФРД (при попарном сравнении).

Исследование проводимости по половому нерву проведено 42/224 (18,8%) пациенткам. По данным клинического и инструментального обследования, у 25/42 (59,5%) женщин имелись признаки ФРД, и у 15/25 (60,0%) из них отмечено увеличение латентного периода проведения возбуждения по двигательным волокнам полового нерва, в среднем, до 2,7±0,6 мс. У 10/25 (40,0%) пациенток латентность была в пределах физиологических норм и составляла 2,0±0,1 мс.

К нашему удивлению, из 17/42 (40,5%) женщин без ФРД нейропатия была отмечена у 15/17 (88,2%), латентный период проведения возбуждения по

двигательным волокнам полового нерва у них составил, в среднем, 2,9±1,0 мс. И только у 2/17 (11,8%) латентность полового нерва была в пределах физиологических норм (Табл. 5).

Таблица 5. Частота нарушений проводимости по половым нервам у пациенток с и без ФРД

ФРД	Нейропатия	
	Есть, n (%)	Нет, n (%)
Есть n=25	15 (60)	10 (40)
Нет n=17	15 (88)	2 (12)
Всего n=42	30 (71)	12 (29)

Проведенный нами анализ не выявил связи между наличием функциональных расстройств дефекации и нейропатией полового нерва у пациенток с СОД (χ^2 - с поправкой Йейтса =2,69, p=0,1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Во-первых, для нас несколько неожиданным оказалось отсутствие различий в частоте ФРД у больных с сочетанием ректоцеле с внутренней инвагинацией по сравнению с пациентами, страдающими только ректоцеле. В равной мере нами не обнаружено корреляционной связи между частотой недостаточности анального жома и ФРД.

Пожалуй, наиболее важным было выявление небольшого процента пациентов как в группе с ФРД, так и без них, имеющих субклиническое течение инконтиненции, т. е. тот вариант, когда при отсутствии жалоб отмечались сниженные манометрические показатели тонуса и сократительной способности анальных сфинктеров. Данный факт и выявление нарушения функции держания среди больных СОД лишний раз подтверждают необходимость включения сфинктерометрии в обязательный перечень диагностических методов исследования у этой категории больных.

Крайне интересным оказался факт отсутствия корреляционной связи между наличием или отсутствием нарушений иннервации мышц тазового дна в виде нейропатии n. pudendus и наличием или отсутствием ФРД.

Частота встречаемости функциональных расстройств дефекации, по данным объективных методов исследования среди пациенток с СОД, высока и составляет 64,7%. При этом наличие ФРД может явиться причиной неудовлетворительного результата хирургического лечения пациентов с СОД даже после восстановления анатомических соотношений из-за сохранения жалоб на нарушение эвакуации, и, соответственно, субъективной неудовлетворенностью пациенток проведенным лечением. К сожалению, нами было доказано [19], что применение БОС-терапии, направленной на восстановление нормальной функции как опорожнения, так и держания у пациенток с СОД не всегда приносит ожидаемый эффект. На наш взгляд, требуется разумный подход к данному вопросу с назначением нескольких циклов консервативной реабилитации до и/или после проведенного хирургического лечения. Кроме того, при диагностировании ФРД или латентной недостаточности анального жома, требуется обязательное информирование больных о возможности сохранения или появления соответствующих жалоб после операции, а также объяснение необходимости повторных курсов консервативной терапии для их дальнейшего устранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Колопроктология / под ред. Ю.А. Шельгина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – с. 147-168.
2. Краснопольский В.И., Иоселиани М.Н., Рижинашвили И.Д. и соавт. Современные аспекты хирургического лечения опущения и выпадения внутренних половых органов у женщин. Акушерство и гинекология. – 1990. – №8. – с. 58-61.
3. Орлова Л.П., Зароднюк И.В., Кузьминов А.М. и соавт. Особенности лучевой диагностики ректоцеле. Медицинская визуализация. – 2006. – №1. – с. 98-102.
4. Попов А.А., Славутская О.С., Рамазанов М.Р. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения опущения и выпадения половых органов у женщин. Эндоскопическая хирургия. – 2002. – №6. – с. 13-15.
5. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Гвоздев М.Ю. Пропалс гениталий. РМЖ. Хирургия. Урология. – 2013. – №34. – с. 11-13.
6. Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., Бирюков О.М. и соавт. Диагностика и консервативное лечение функциональных расстройств дефекации. Колопроктология. – 2016. – №3 (57). – с. 48-54.
7. Шельгин Ю.А., Бирюков О.М., Титов А.Ю. и соавт. Существуют ли предикторы результатов хирургического лечения ректоцеле? Колопроктология. – 2015. – 1 (51). – с. 64-69.
8. Шельгин Ю.А. Справочник по колопроктологии. – М: Литтерра. – 2012. – с. 191-193.
9. Шельгин Ю.А., Титов А.Ю., Джанаев Ю.А. и соавт. Особенности клинической картины и характер нейро-функциональных нарушений у больных ректоцеле. Колопроктология. – 2012. – №4 (42). – с. 27-32.
10. Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю. и соавт. Сфинктерометрическая градация недостаточности анального сфинктера. Колопроктология. – 2016. – №4 (58). – с. 54-59.
11. Bartolo D., Roe A. Obstructed defaecation. Br. J. Hosp. Me. – 1986; 35: 228-236.
12. Bharucha A.E., Wald A., Enck P. et al. Functional Anorectal Disorders. Gastroenterology. – 2006; 130: 1510-1518.
13. Block I.R. Transrectal repair of rectocele using obliterative suture. Dis. Colon Rectum. – 1986; 29: 707-711.
14. Carrington E.V., Brokjaer A., Craven H. et al. Traditional measures of normal anal sphincter function using high-resolution anorectal manometry (HRAM) in 115 healthy volunteers. Neurogastroenterol. Motil. – 2014 May; 26 (5): 625-635.
15. Conklin J., Pimentel M., Soffer E. Color Atlas of High Resolution Manometry. Springer: Los Angeles – 2011. – 104 p.
16. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology. – 2016; 150: 1262-1279.
17. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III. Gastroenterology. – 2006 Apr; 130 (5): 1377-1390.
18. Ellis C.N., Essani R. Treatment of obstructed defecation. Clin. Colon Rectal Surg. – 2012; 25 (1): 24-33.
19. Felt-Bersma R.J.F., Cuesta M.A. Rectal prolapse, rectal intussusception, rectocele and solitary rectal ulcer syndrome. Gastroenterol Clin North Am. – 2008 Sept; 30: 199-222.
20. Freimanis M.G., Wald A., Caruana B. et al. Evacuation proctography in normal volunteers. Invest. Radiol. – 1999; 26: 581-585.
21. Jorge J.M., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence. Dis. Colon Rectum. – 1993; 36 (1): 77-97.

22. Handa V.L., Harvey L., Cundiff G.W. et al. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004; 191: 751-756.
23. Haylen B.T., Maher C.F., Barber M.D. et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Organ Prolapse (POP). *Neurourology and Urodynamics.* – 2016; 35: 137-168.
24. Higgins P.D., Johanson J.F. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* – 2004; 99: 750-759.
25. <http://www.nafc.org/home>
26. Kahn M.A., Stanton S.L. Techniques of rectocele repair and their effects on bowel function. *Int. Urogynecol. J.* – 1998; 9: 37-47.
27. Lubowski D.Z., Swash M., Nichols J. et al. Increases in pudendal nerve terminal motor latency with defecation straining. *The British Journal of Surgery.* – 1988; 75: 1095-1097.
28. Preston D.M., Lennard-Jones J.E. Anismus in chronic constipation. *Dig. Dis. Sci.* – 1985; 30 (5): 413-418.
29. Rao S.S., Welcher K.D., Leistikow J.S. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am. J. Gastroenterol.* – 1998; 93: 1042-1050.
30. Rosen A. Obstructed Defecation Syndrome: Diagnosis and Therapeutic Options, with Special Focus on the STARR Procedure. *Isr. Med. Assoc. J.* – 2010 Feb; 12 (2): 104-106.
31. Savoye-Collet C., Savoye G., Koning E. et al. Defecography in symptomatic older women living at home. *Age Ageing.* – 2003; 32: 347-350.
32. Schwandner O., Stuto A., Jayne D. et al. Decision-making algorithm for the STARR procedure in obstructed defecation syndrome: position statement of the group of STARR Pioneers. *Surg. Innov.* – 2008; 15: 105-109.
33. Weber A.M., Walters M.D., Piedmonte M.R. Sexual function and vaginal anatomy in women before and after surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000; 182: 1610-1615.
34. Zhang B., Ding J.H., Yin S.H. et al. Stapled transanal rectal resection for obstructed defecation syndrome associated with rectocele and rectal intussusception. *World J. Gastroenterol.* – 2010; 16 (20): 2542-2548.

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Черкасов М.Ф., Дмитриев А.В., Groshilin B.C.,
Помазков А.А., Старцев Ю.М., Меликова С.Г.

ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный Медицинский Университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра
хирургических болезней ФПК и ППС, г. Ростов-на-Дону
(зав. кафедрой – д.м.н., профессор М.Ф.Черкасов)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить непосредственный и ближайший результаты резекции печени по поводу метастазов колоректального рака в сравнении с РЧТА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 57 пациентов. В первую группу (n=24) вошли пациенты, которым помимо удаления первичной опухоли выполнялись резекционные вмешательства на печени, во вторую (n=33) – пациенты, которым выполнена локальная термодеструкция метастазов (РЧТА).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Осложнения после операций выявлены у 2 (8,3%) больных I группы и у 4 (12,1%) – во второй. Во II группе отмечена летальность на госпитальном этапе послеоперационного периода в 2 (5,8%) наблюдениях вследствие несостоятельности толсто-толстокишечного анастомоза с развитием разлитого калового перитонита. Безрецидивный период у больных I группы составил 14,4±3,2 мес. 3-летняя выживаемость составила 39%, при медиане жизни в 32,5 месяцев. У пациентов II группы 3-летняя выживаемость составила 27%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При наличии резектабельных метастазов, последние должны быть резецированы при отсутствии неблагоприятных факторов. Резекция печени является более эффективным методом лечения метастазов колоректального рака в печень, нежели РЧТА.

**[Ключевые слова: колоректальный рак, внутривенные метастазы,
резекция печени, радиочастотная термоабляция]**

EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER WITH LIVER METASTASES

Cherkasov M.F., Dmitriev A.V., Groshilin V.S., Pomazkov A.A., Starcev Y.M., Melikova S.G.
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

AIM. To compare results surgery of colorectal cancer with resection or radiofrequency thermoablation of liver metastases.

MATERIALS AND METHODS. Fifty seven patients were included into study. In first group (n=24) liver resection was performed simultaneously with primary tumor surgery; in the second group (n=33) patients underwent local thermal destruction of metastases.

RESULTS. Postoperative complications developed in 2 (8.3%) patients of group I and 4 (12.1%) in group II. In group II, the postoperative in-hospital mortality rate was 5.8% (2 patients) due to failure of colonic anastomosis with fecal peritonitis. The disease-free period in group I was 14.4±3.2 months. The 3-year survival rate was 39%, with the median survival of 32.5 months. In group II, the 3-year survival rate was 27%.

CONCLUSION. Resectable liver metastases should undergo resection, if there are no adverse factors. This study shows that liver resection is a more effective treatment than radiofrequency thermoablation.

[Keywords: colorectal cancer, liver metastases, liver resection, radiofrequency thermoablation]

**Адрес для переписки: Меликова Сабина Гаджиевна, ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный Медицинский
Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону,
344022, тел.: +7 (918) 515-58-32, e-mail: sarbonka@bk.ru**

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования ободочной кишки являются одной из наиболее распространенных форм опухолей желудочно-кишечного тракта [1]. Продолжительность жизни с метастатическим колоректальным раком в отсутствие специфического лечения редко достигает одного года [2,4]. Синхронные и метасинхронные метаста-

зы диагностируют более чем у 50% пациентов. При этом, основная причина смертности в 80% случаев заключается в рецидиве и прогрессировании метастатического поражения печени в послеоперационном периоде [5]. Однако показания к операции на сегодняшний день существенно расширились, что связано с улучшением хирургической техники и возможностей химиотерапии [1,6].

Таблица 1. Пол и возраст больных обеих групп

Критерии	I группа (n=24)	II группа (n=33)
Пол (м/ж)	10/14	16/17
Возраст	57,0±4,3	61,0±5,4

Таблица 2. Локализация первичной опухоли

Локализация первичной опухоли	I группа (n=24)		II группа (n=33)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Анальный канал	1	4,1	–	–
Прямая кишка	12	50	13	39,4
Сигмовидная кишка	4	16,7	7	21,2
Нисходящий отдел	4	16,7	5	15,1
Поперечно-ободочная кишка	–	–	2	6,1
Восходящий отдел	3	12,5	5	15,1
Слепая кишка	–	–	1	3,1

Таблица 3. Объем выполненных оперативных вмешательств по поводу колоректального рака у больных обеих групп

Объем операции	I группа (n=24)		II группа (n=33)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Брюшно-промежностная экстирпация	4	16,7	3	9,1
Резекция прямой кишки	8	33,3	6	18,2
Низкая передняя резекция прямой кишки/резекция придатков матки	1	4,1	3/1	9,1/3
Резекция сигмовидной кишки	4	16,7	7	21,2
Левосторонняя гемиколэктомия	4	16,7	5	15,1
Резекция поперечно-ободочной кишки	–	–	2	6,1
Правосторонняя гемиколэктомия	3	12,5	6	18,2

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить непосредственный и ближайший результаты резекции печени по поводу метастазов колоректального рака в сравнении с РЧТА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для работы послужил ретроспективный анализ 605 клинических наблюдений больных, находившихся на стационарном лечении с 2005 по 2016 гг. в хирургическом отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета с установленным диагнозом колоректального рака. У 189 (31,2%) пациентов выявлены синхронные внутрипеченочные метастазы. В исследование включено 57 больных с метастатическим колоректальным раком, которым была выполнена одноэтапная комбинированная хирургическая программа. Критерием включения служило наличие резектабельных метастазов печени и/или возможность выполнения локальной термодеструкции опухолевой ткани. Пациенты разделены на 2 клинические группы сравнения. В первую группу (n=24) вошли пациенты, которым помимо удаления первичной опухоли выполнялись резек-

ционные вмешательства на печени, во вторую (n=33) – пациенты, которым выполнена локальная термодеструкция метастазов (РЧТА). Средний возраст пациентов составил от 41 до 78 лет (Табл. 1). Характер локализации первичной опухоли в группах наблюдений представлен в табл. 2.

Как видно из таблицы 2, в структуре локализации опухоли преобладал рак прямой кишки. Отметим, что у большинства пациентов обеих групп (44 человека, 77,2%) была диагностирована умеренно-дифференцированная аденокарцинома. У больного с опухолью анального канала выявлен плоскоклеточный вариант рака.

Операции, выполненные у больных обеих групп по поводу первичной опухоли, представлены в табл. 3. Отметим, что в нашем исследовании большая часть оперативных вмешательств выполнялись на прямой кишке. При наложении толсто-прямокишечного анастомоза по типу «конец-в-конец» использовались сшивающие аппараты. У одного пациента после низкой передней резекции прямой кишки и РЧТА двух метастатических узлов правой доли печени наложена превентивная илеостома, которая была закрыта через 2 месяца.

Локализация метастазов в печени у больных обеих групп наблюдений представлена на рис. 1.

Как видно из рисунка 1, правая доля печени у паци-

ентов первой группы была поражена в 15 (62,5%) случаях, причем у них отмечены солитарные метастазы. В 7 (29,2%) наблюдениях отмечено поражение левой доли одиночными метастазами. У 2 (12,5%) лиц отмечено поражение обеих долей печени, с общим количеством метастатических узлов не более четырех. Медиана наибольшего размера метастатических узлов в этой группе составила 44 мм, квартили (37;58), min-max (35;62). Операции по поводу солитарных метастазов в первой группе предприняты в 22 наблюдениях, соответственно, в 2 случаях – выполнялись резекции от 2 до 4 метастатических узлов, причем у двух пациентов выполнялись экономные резекции обеих долей печени в границах R0. Во II группе больных нами выполнена РЧТА опухолевых очагов. Основными показаниями для данной манипуляции являлись наличие четырех и менее метастазов диаметром до 40 мм. Медиана наибольшего размера метастатических узлов в этой группе составила 24 мм, квартили (17;37), min-max (14;40). Общее количество узлов, подвергнутых аппликациям РЧ-электродом, составило 56. У 15 человек отмечены солитарные метастазы правой доли печени, у 7 – левой; еще у 7 пациентов выявлены от 2 до 4 узлов в правой доле печени, в 4 наблюдениях поражены обе доли печени с общим количеством узлов не более четырех. Оценивалось нами и внепеченочное распространение. У 4 больных первой группы и у 3 – второй – отмечено поражение лимфоузлов гепатодуоденальной связки метастазами опухоли, в связи с этим выполнялась лимфаденэктомия. В остальных случаях отмечено изолированное поражение печени. В таблице 4 приведены объемы операций на печени у пациентов I группы.

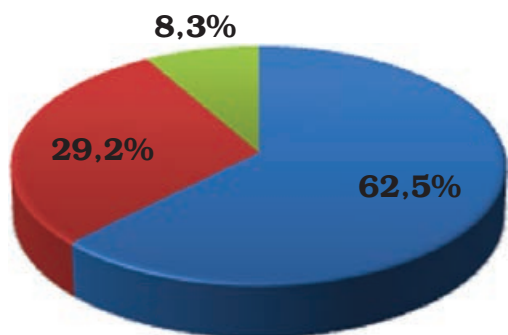
Таблица 4. Характер резекционных вмешательств на печени

Объем операции	Количество больных
Атипичная резекция правой доли	13
Сегментэктомия SVI	2
Атипичная резекция левой доли	5
Левосторонняя гемигепатэктомия	1
Сегментэктомия SIII	1
Атипичная резекция обеих долей печени	2

Отметим, что в 2 случаях с билобарным поражением были выполнены атипичные резекции обеих долей печени.

Резекции печени выполнялись РЧ-электродом Habib 4x и кавитационным ультразвуковым деструктором аспиратором (CUSA Excel+). У 14 человек нами выполнена РЧ-резекция, в остальных случаях (10 пациентов) использовался аппарат CUSA Excel+. Термоабляция проводилась системой RITA® Medical Systems 1500x с использованием зондовых электродов. Во всех случаях РЧТА выполнялась под УЗ-навигацией с привлечением соответствующего специалиста. Эффективность манипуляции подтверждалось появлением гиперэхогенного облака, перекрывающего размеры опухоли, не менее чем на 10 мм.

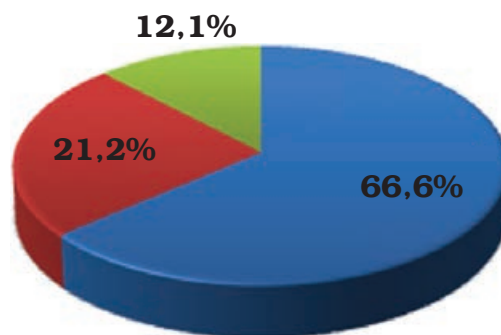
В послеоперационном периоде больные проходили курсы адьювантной химиотерапии. Химиотерапию по той или иной схеме начинали через 2-4 недели после операции на печени. Каждому больному планировали проведение 6 курсов химиотерапии, а при наличии внепеченочных метастазов с поражением лимфоузлов гепато-дуоденальной связки, а также местного распространения первичной опухоли – не менее 8 курсов. Среднее число курсов,



- Правая доля
- Левая доля
- Билобарное поражение

I группа

Рисунок 1. Характер поражения печеночной ткани



- Правая доля
- Левая доля
- Билобарное поражение

II группа

полученных больными, составило 4,7 (от 2 до 8). В наших наблюдениях отмечены случаи, когда сокращали длительность терапии вследствие развития выраженной интоксикации (n=5), вызванной индивидуальной гиперчувствительностью к биотоксическим компонентам химиопрепарата, пирогенными реакциями, миелотоксическим компонентом; прогрессирования заболевания (n=8), потребовавшего изменения состава доз и компонентов химиотерапии, что потребовало исключить данных пациентов из анализа результатов в общей группе; не мотивированного отказа от продолжения лечения (n=32).

В послеоперационном периоде большая роль отводилась выполнению динамического УЗИ печени с периодичностью в 3 месяца и КТ органов брюшной полости с болюсным усилением 2 раза в год в течение первого года, затем 1 раз в год. Каждые 12 месяцев выполнялась рентгенография легких. Подобная активная тактика диспансерного наблюдения позволила выявить рецидивы метастатического поражения печени в сроки от 6 месяцев до 3 лет у 3 (12,5%) больных I группы и у 5 (15,1%) больных II группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Осложнения после операций выявлены у 2 (8,3%) больных I группы и у 4 (12,1%) – во второй. В одном случае у пациентки I группы после выполнения атипичной РЧ-резекции правой доли печени в течение 2 недель после вмешательства сохранялись фебрильная температура в вечерние часы, высокие цифры печеночных трансаминаз. Признаки печеночной недостаточности объясняем большим объемом резекции, распадом и отторжением зоны коагуляционного некроза по линии резекции, а также абсорбцией коагулята в брюшной полости и печеночной паренхимой. Благодаря адекватному дренированию зоны вмешательства на печеночной паренхиме, данное состояние было купировано медикаментозно. У второй пациентки было отмечено нагноение послеоперационной раны.

Во II группе отмечена летальность на госпитальном этапе послеоперационного периода в 2 (5,8%) наблюдениях вследствие несостоятельности толсто-толстокишечного анастомоза с развитием разлитого калового перитонита. В одном случае у пациента длительное время сохранялась фебрильная температура вследствие развития внутрипеченочной гематомы в зоне РЧ-абляции. В течение месяца был отмечен фиброз данной области. Еще у одного больного после выполненной низкой передней резекции прямой кишки отмечено нагноение

послеоперационной раны.

В 5 наблюдениях второй группы пациентов при контрольных осмотрах выявлена локальная опухоль прогрессия. В одном случае выполнена повторная РЧТА через 3 месяца после первой операции, в остальных абляция не выполнялась, так как выявлены множественные билобарные метастазы.

Объем резекции в I группе пациентов был от атипичной в границах R0 до сегментэктомий и гемигепатэктомии. Средняя интраоперационная кровопотеря на печеночном этапе составила $1545,9 \pm 174,5$ мл и диктовала необходимость в гемо- и плазмотрансфузиях. Длительность операции зависела от локализации первичной опухоли, метастатических узлов и их размеров и составляла от 156 до 360 мин. ($243,4 \pm 45,6$); корреляционной зависимости между продолжительностью операции и удельным весом интра- и послеоперационных осложнений не выявлено, роста числа осложнений, увеличения времени операции достоверно не получено ($p > 0,05$). Отдаленные результаты послеоперационного лечения прослежены у 14 больных I группы и у 21 – II группы. Это объясняется неявкой пациентов на контрольные осмотры, отказом от дальнейшего лечения и наблюдения, отдаленностью территорий. Медиана послеоперационного койко-дня в первой группе составила 12 дней ($M = 12,4 \pm 2,1$), во второй – 11 дней ($M = 11,8 \pm 3,1$).

Безрецидивный период у больных I группы составил $14,4 \pm 3,2$ мес. 3-летняя выживаемость составила 37,5%, при медиане жизни в 32,5 месяцев. Основная причина летальных исходов связана с рецидивом и прогрессированием метастатического поражения печени в отдаленном послеоперационном периоде и наличием неблагоприятных факторов. У пациентов II группы 3-летняя выживаемости составила 27,2%. В нашем исследовании отмечено, что рецидивы метастазов выявлены у всех больных обеих групп с пораженными лимфатическими узлами гепато-дуоденальной связки, несмотря на выполненную лимфаденэктомию. Выживаемость больных в группах в отдаленном послеоперационном периоде представлена в табл. 5.

В нашем исследовании достоверной выживаемости в группах не отмечено ($p > 0,05$). Объясняем это малой выборкой пациентов в группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резектабельность внутрипеченочных колоректальных метастазов в нашей клинике до 2013 года едва достигала 15-17%. Накопление опыта резекцион-

Таблица 5. Выживаемость больных обеих групп

Группы больных	Количество пациентов	Выживаемость в группах		
		1 год	2 года	3 года
I	24	79,1%	62,5%	37,5%
II	33	78,7%	54,5%	27,2%

ной хирургии печени, совершенствование периоперационного ведения больных, внедрение современных методов лечения (локальная РЧ-термоабляция, селективная внутриартериальная химиоэмболизация печеночной артерии), позволили с 2013 года увеличить процент операций на печени до 35%. Однако, и по сей день, основными причинами отказа от резекции органа являются: обширное билатеральное поражение органа с малым объемом функционирующей паренхимы и исходно малый объем предполагаемой культы печени.

На сегодняшний день остается много нерешенных вопросов: начинать ли лечение диссеминированных больных с хирургического этапа, и если «да», то какого объема должна быть операция: симптоматическая или циторедуктивная; какого объема должна быть операция; когда необходимо выполнять хирургические вмешательства на первичных опухолях и когда – на отдаленных метастазах. В нашем исследовании, у всех больных первоначально мы удаляли первичную опухоль, затем следовало резекционное вмешательство на печени, либо РЧТА метастатических узлов.

РЧ-абляция является одним из методов выбора в лечении колоректальных метастазов печени, которая выполняется под ультразвуковым контролем. Оптимальными размерами являются очаги не более 3,0 см [2]. В ближайшем послеоперационном периоде положительные результаты РЧТА оценивались нами в виде появления увеличенных размеров зоны деструкции в 1,5 раза по сравнению с дооперационными размерами метастатического очага, отсутствием васкуляризации внутри зоны абляции. Данный критерий считаем достоверным лишь в тех случаях, когда был констатирован собственный кровоток внутри узла на дооперационном этапе. Спустя несколько месяцев после вмешательства удовлетворительными результатами после РЧТА считались следующие: стабильные размеры зоны деструкции, четкие границы, однородная экоструктура, несколько повышенная экзогенность или изоэкзогенность очага деструкции с различными акустическими эффектами, а также отсутствие васкуляризации внутри зоны деструкции с нормальными показателями печеночной гемодинамики и отсутствия тромбозов магистральных вен.

В мировой литературе нет разногласий о необходимости выполнения резекций печени. Резекция является единственным методом лечения больных

с IV стадией колоректального рака, достоверно улучшающим прогноз и позволяющим повысить уровень 5-летней выживаемости до 40-57% [1,5,6]. В хирургической онкогепатологии определены четыре независимых неблагоприятных фактора, влияющих на выживаемость: число метастатических очагов в печени >4, наличие метастазов первичной опухоли в лимфатические узлы малого таза, забрюшинного пространства и в элементах гепато-дуоденальной связки, а именно, по ходу печеночной артерии и воротной вены, край отступа от опухоли печени <1 см, необходимость выполнения обширной резекции печени с реконструкцией магистральных сосудов в связи с внепеченочным распространением опухоли. В зависимости от количества неблагоприятных прогностических факторов, пациенты могут быть разделены на группы с достоверно различающейся 5-летней выживаемостью, что необходимо учитывать в определении показаний к резекции печени и выборе схемы адъювантной химиотерапии. В случае обнаружения в краях резекции опухолевых клеток, выживаемость пациентов достоверно не отличается от группы больных, которым были выполнены циторедуктивные операции. Отметим, что наименее эффективна резекция печени у больных с метастазами колоректального рака при наличии 3-4 неблагоприятных факторов прогноза, в связи с чем, целесообразность подобного вмешательства у этой категории больных должна определяться мультидисциплинарно с учетом возможностей и эффективности других методов лечения, в том числе, лекарственной терапии. Таким образом, использование известных прогностических факторов при селекции пациентов на оперативное лечение сокращает число больных, которым возможно выполнение радикального оперативного лечения, однако внедрение новых технологий в хирургическую гепатологию позволяет достичь стойких положительных результатов выживаемости, при, казалось бы, неблагоприятных исходных данных. Любопытно, что повторные резекции печени при метастазах колоректального рака улучшают выживаемость больных по сравнению с однократными резекциями и не увеличивают количество послеоперационных осложнений [5,6].

В заключение необходимо отметить, что стратегия хирургического лечения распространенного колоректального рака должна основываться на

мультидисциплинарном подходе. Активное развитие современной хирургической гепатологии и внедрение новых химиотерапевтических препаратов, позволяет выполнять все более агрессивные вмешательства на печени. Двухэтапные резекции органа – это достаточно новый метод вмешательств, и накопление опыта подобных операций должно сказаться положительным образом на общей выживаемости столь тяжелой категории больных. Управляемое воздействие на компенсаторную гипертрофию остающейся ткани печени позволяет создавать благоприятные условия для последующих резекций в границах R0 даже при обширном билатеральном поражении. Таким образом, билатеральное поражение печени более 70% объема органа при колоректальных метастазах не должно служить абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению подобных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тактика лечения колоректального рака с внутрипеченочными метастазами заключается в полном удалении первичной опухоли и радикальной резекции печени при отсутствии абсолютных противопоказаний и генерализации процесса, а также необходимости проведения курсов адъювантной химиотерапии. Объем комбинированных операций должен основываться на оценке первичной опухоли, с учетом комплексного стадирования онкологического процесса, характера метастазирования (в том числе, состояния регионарных лимфоузлов, лимфоузлов по ходу печеночной артерии), количества и размеров метастазов в печени, уровня предоперационного канцер-эмбрионального антигена и размера наибольших метастазов. Несмотря на лучшую 3-летнюю выживаемость в I группе, различия не достигли статистической достовер-

ности. Объясняем это малой выборкой больных. Нами установлено, что у больных с пораженными лимфоузлами гепатодуоденальными связками во всех случаях диагностирован рецидив метастазов в печени, спустя 6-12 месяцев после резекции и РЧТА, и продолжительность жизни достоверно не отличалась от группы пациентов с циторедуктивными операциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев В.А., Барсуков Ю.А., Николаев А.В. Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами: обоснование циторедуктивных операций и перспективы – взгляд хирурга. Онкологическая колопроктология. – 2012. – №4. – с. 15-20.
2. Воздвиженский М.О., Дудко С.М. Современные подходы к резекции метастазов в печень при колоректальном раке. Вестн. Рос. Военно-мед. академии. – 2012. – №1 (37). – с. 291-295.
3. Гребенкин Е.Н., Станоевич У.С., Чхиквадзе В.Д. и соавт. Роль радиочастотной абляции в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень. Врач. – 2012. – №6. – с. 48-51.
4. Тур Г.Е., Тур А.Г., Ролевич И.И. Непосредственные результаты операций по поводу колоректального рака с множественными метастазами в печень. Колопроктология. – 2014. – №53. – с. 80-81.
5. Царьков П.В., Кравченко А.Ю., Тулина И.А. и соавт. Лечебная тактика у больных с солитарными метастазами в печень. Практическая онкология. – 2012. – т. 13. – №4 (52). – с. 255-260.
6. Vauthey J.N., Zimmiti G., Kopetz S. et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann. Surg. – 2013. – vol. 258. – p. 619-626.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ МИНИИНВАЗИВНЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОРРОЯ

Эктов В.Н., Сомов К.А., Куркин А.В., Музальков В.А.

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко, кафедра хирургических болезней ИДПО, г. Воронеж
(заведующий кафедрой – д.м.н., профессор В.Н. Эктов)

ЦЕЛЬ. Улучшить результаты латексного лигирования геморроя.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Представлен опыт лечения 432 больных с хроническим геморроем с использованием различных вариантов латексного лигирования. Средний возраст пациентов составил $42,1 \pm 7,3$ лет, у 293 (67,8%) больных отмечена третья или четвертая стадия заболевания. Предложена новая методика – латексное лигирование слизистой и подслизистой оболочек нижнеампулярного отдела прямой кишки, которая одновременно обеспечивает лигирование геморроидальных сосудов и лифтинг тканей геморроидального комплекса. При третьей и четвертой стадии заболевания применялось одномоментное комбинированное лигирование слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки и лигирование внутренних геморроидальных узлов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В раннем послеоперационном периоде у 5 пациентов развились осложнения, для лечения которых не потребовалось повторных вмешательств. В отдаленном периоде после различных вариантов лигирования хорошие результаты лечения получены у 87,3% больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Предложенные новые варианты латексного лигирования расширяют диапазон использования данной методики и повышают ее эффективность в лечении различных стадий и клинических форм хронического геморроя.

**[Ключевые слова: геморрой, латексное лигирование,
лигирование геморроидальных артерий, ректо-анальная реконструкция]**

IMPROVEMENT OF THE METHODOLOGY OF MINIINVASIVE METHOD FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEMORRHOIDS

Ektov V.N., Somov K.A., Kurkin A.V., Muzalkov V.A.
Voronezh N.N.Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia

AIM. To improve results of latex ligation of internal hemorrhoids.

MATERIAL AND METHODS. Results of 432 latex ligation of hemorrhoids were analyzed. The average age of the patients was $42,1 \pm 7,3$ years, 293 (67,8%) patients had third or the fourth degree of the disease. A new method of latex ligation of the mucosa and submucosa of the lower rectum with the aim to close hemorrhoidal vessels and lifting hemorrhoidal tissue complex was suggested and used for III-IV degree hemorrhoids.

RESULTS. In the early postoperative period complications not requiring reinterventions developed in 5 patients. In the late period good results were obtained in 87,3% of patients.

CONCLUSION. Suggested modified latex ligation in the treatment of chronic hemorrhoids is minimally invasive, simple and low cost. It extends the indication of this method for hemorrhoids of advanced stages.

[Key words: hemorrhoids, rubber band ligation, hemorrhoidal artery ligation, recto-anal repair]

**Адрес для переписки: Эктов В.Н., ул. Историка Веселовского, д. 24, Воронеж, 394068,
тел.: +7 (910) 732-20-71, e-mail: ektov.vladimir@yandex.ru**

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время миниинвазивные методики относятся к наиболее распространенным способам лечения хронического геморроя [1,8,10]. В клинической практике используются различные варианты миниинвазивных вмешательств – склеротерапия, инфракрасная коагуляция, электрокоагуляция, латексное лигирование, лигирование геморроидальных сосудов под контролем ультразвуковой доплерометрии (НАЛ), лигирование геморроидальных сосудов под контролем ультра-

звуковой доплерометрии с ректо-анальной реконструкцией, степлерные методики (РРН). Латексное лигирование геморроидальных узлов длительное время было одним из наиболее эффективных методов лечения [1,4,5,10]. Вместе с тем, ряд авторов указывают на возможность развития различных осложнений и отмечают уменьшение эффективности данной методики при третьей и четвертой стадиях хронического внутреннего геморроя [2,8,10]. В настоящей работе описаны новые методологические подходы в использовании технологии латексного лигирования и предложены варианты ее при-

менения в лечении различных клинических форм хронического геморроя.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В колопроктологическом отделении Воронежской областной клинической больницы №1 различные варианты латексного лигирования были применены для лечения 432 больных хроническим геморроем с различными стадиями заболевания. Средний возраст пациентов составил $42,1 \pm 7,3$ лет, среди больных преобладали мужчины (80,5%). При обследовании у 293 (67,8%) больных отмечена третья или четвертая стадия заболевания. Лечение осуществлялось в стационаре с использованием механического лигатора фирмы Karl Storz. Все операции выполнялись под эпидуральной анестезией. При помощи ректального зеркала выполнялся осмотр аноректальной области и обработка операционного поля, определялась точная локализация и размеры внутренних геморроидальных узлов, под тщательным визуальным контролем проводилась процедура латексного лигирования. Стандартная методика лигирования заключалась в наложении двух латексных лигатур на основании внутреннего геморроидального узла чуть выше зубчатой линии, что обеспечивало прекращение кровоснабжения тканей узла с последующим их некрозом, рубцеванием и фиксацией слизистой оболочки. Использовали методику одномоментного лигирования – выполняли наложение лигатур на все (в большинстве случаев – три) выявленные внутренние геморроидальные узлы за одну манипуляцию. На основе технологии латексного лигирования нами разработан новый способ лечения хронического геморроя – латексное лигирование слизистой и подслизистой оболочек нижнеампулярного

отдела прямой кишки (патент на изобретение № 2565654 от 18.09.2015) [3]. Методика заключалась в том, что мягким зажимом по оси выявленного геморроидального узла захватывалась слизистая нижнеампулярного отдела прямой кишки на 5 см выше зубчатой линии. Механическим лигатором производили наложение двух латексных лигатур на слизистую нижнеампулярного отдела прямой кишки таким образом, чтобы высота лигированного участка слизистой составляла около 1,5 см (Рис. 1). При этом в зону лигирования попадал округлой формы участок слизистой и подслизистой оболочки нижнеампулярного отдела прямой кишки диаметром около 3 см с подлежащими сосудами. Выполненная процедура лигирования одновременно обеспечивала подтягивание вверх (лифтинг) тканей геморроидального комплекса. Данная манипуляция проводилась в проекции основных геморроидальных узлов, как правило, на 3, 7 и 11 часах по циферблату.

Таким образом, предлагаемый метод лечения хронического геморроя позволяет осуществить латексное лигирование с удалением фрагмента основных артериальных сосудов, кровоснабжающих геморроидальные узлы. Одновременно лигирование участка слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки диаметром около 3 см обеспечивает подтягивание и фиксацию мягких тканей в зоне манипуляции (Рис. 2).

При третьей и четвертой стадии хронического геморроя использовали комбинированный вариант латексного лигирования, в процессе которого по оси геморроидального комплекса одновременно осуществляли лигирование слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки и лигирование внутренних геморроидальных узлов. Первоначально в проекции выявленного внутреннего геморроидального узла осуществляли лигирование слизистой и подслизистой оболочки нижнеампулярного отдела прямой кишки по вышеописанной методике, а затем выполняли лигирование внутреннего узла с наложением латексной лигатуры чуть выше зубчатой линии (Рис. 3).

Данная модификация вмешательства обеспечивает одномоментное лигирование на протяжении дистальных ветвей верхней прямокишечной артерии и удаление внутренних геморроидальных узлов. Суммарно по оси геморроидального комплекса в зону лигирования попадают два участка слизистой общей протяженностью около 4 см, что позволяет удалить выпадающие при 3-4 стадии заболевания ткани геморроидального комплекса с последующей двойной фиксацией слизистой оболочки в зоне выполненных манипуляций. В случаях хронического внутреннего геморроя с наличием

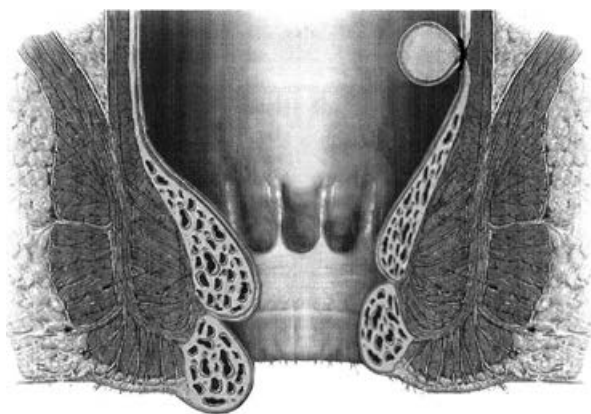


Рисунок 1. Латексное лигирование слизистой и подслизистой оболочек нижнеампулярного отдела прямой кишки (на 2 с.)

у пациента одного наружного узла использовали один из способов латексного лигирования в сочетании с иссечением наружного геморроидального узла.

Таким образом, при различных стадиях и формах хронического геморроя применялись различные варианты латексного лигирования (Табл. 1): одномоментное лигирование внутренних геморроидальных узлов, лигирование слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки, комбинированное лигирование внутренних геморроидальных узлов и слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки, сочетание различных вариантов лигирования с иссечением наружного геморроидального узла.

Протокол послеоперационного ведения больных не зависел от выполненного варианта лигирования и включал рекомендации по восстановлению нормального транзита кишечных масс, использование ректальных свечей и ангиопротекторов-флеботоников, назначение анальгетиков по требованию пациента. Оценка болевого синдрома осуществлялась при помощи десятибалльной визуально-аналоговой шкалы. Пациенты выписывались из стационара на 2-6 сутки. Наблюдение за больными осуществлялось в течение первого года с интервалами 3-6 и 12 месяцев с последующей оценкой отдаленных результатов методом повторного осмотра или анкетирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная количественная оценка по визуально-аналоговой шкале различных параметров болевого синдрома (интенсивность, продолжительность, боль после дефекации) на 1-3 и 6 сутки

послеоперационного периода, выполненная 82 пациентам, не выявила статистически значимых различий в группах пациентов, которым было выполнено одномоментное лигирование внутренних геморроидальных узлов и комбинированное лигирование слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки с лигированием внутренних геморроидальных узлов. В первые сутки послеоперационного периода, соответственно, у 62,5% и 69,2% больных интенсивность боли расценивалась как «слабая» или «средняя», для ее купирования не требовалось назначение наркотических обезболивающих средств. Наименьшая выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде выявлена у больных после лигирования слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки. Все пациенты после выполнения различных вариантов лигирования отмечали отсутствие существенных болевых ощущений после первой дефекации.

После применения различных вариантов латексного лигирования в раннем послеоперационном периоде у 2 пациентов (один больной после одномоментного лигирования геморроидальных узлов и один больной после комбинированного лигирования геморроидальных узлов и слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки) отмечалась задержка мочеиспускания. В двух случаях после одномоментного лигирования геморроидальных узлов отмечалось кровотечение, остановленное консервативными мероприятиями. У одного больного на 3-е сутки после процедуры комбинированного лигирования выявлен тромбоз наружного геморроидального узла, который купирован приемом флеботоников и местных противовоспалительных препаратов.

Отдаленные результаты лечения после применения различных вариантов латексного лигирования

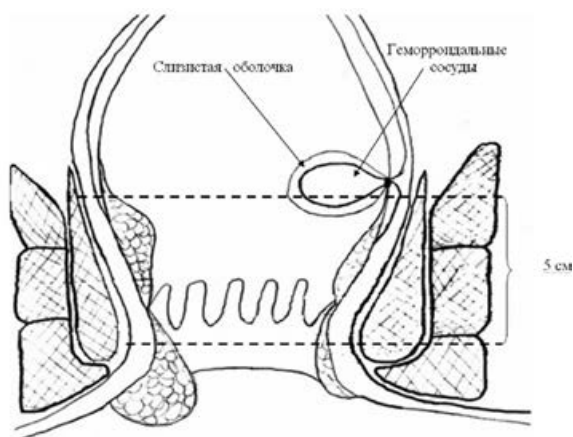


Рисунок 2. Схема латексного лигирования слизистой и подслизистой оболочек нижнеампулярного отдела прямой кишки (на 2с.)

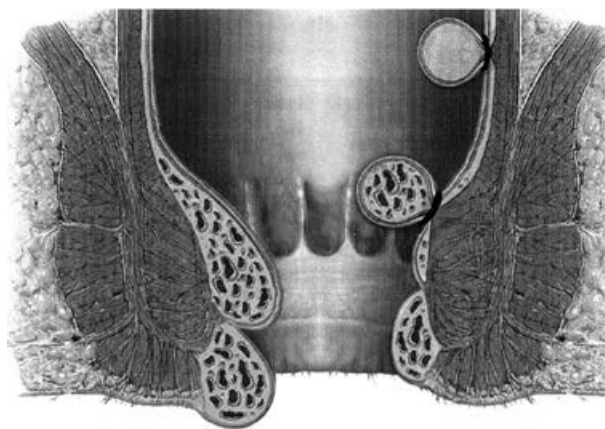


Рисунок 3. Комбинированное латексное лигирование слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки и внутреннего геморроидального узла (на 3с.)

Таблица 1. Общая характеристика больных и варианты латексного лигирования при хроническом геморрое

Методика латексного лигирования	Стадия хронического внутреннего геморроя				Всего
	I	II	III	IV	
Одномоментное лигирование геморроидальных узлов	1	83	91	22	197
Лигирование слизистой нижеампулярного отдела прямой кишки	1	7	5	-	13
Комбинированное лигирование внутренних геморроидальных узлов и слизистой нижеампулярного отдела прямой кишки	-	15	72	32	119
Сочетание различных вариантов лигирования с иссечением наружного геморроидального узла	-	32	42	29	103
ВСЕГО	2	137	210	83	432

Таблица 2. Отдаленные результаты лечения хронического геморроя различными вариантами латексного лигирования

Методика латексного лигирования	Результат лечения (%)		
	неудовл.	удовлетв.	хороший
Одномоментное лигирование внутренних геморроидальных узлов	4,5	9,1	86,4
Лигирование слизистой нижеампулярного отдела прямой кишки	0	0	100
Комбинированное лигирование внутренних геморроидальных узлов и слизистой нижеампулярного отдела прямой кишки	3,2	12,9	83,9
Сочетание различных вариантов лигирования с иссечением наружного узла	3,2	6,5	90,3
ВСЕГО	3,6	9,1	87,3

методом анкетирования изучены у 110 пациентов в сроки от 6 мес. до 6 лет. Медиана наблюдения составила $38,4 \pm 6,3$ месяцев. Критериями хороших результатов лечения считали отсутствие осложнений, прекращение кровотечений и выпадения узлов. К удовлетворительным результатам относили отсутствие выпадения узлов с периодическим выделением крови. Неудовлетворительным результатом лечения считали выявленные случаи рецидивов заболевания с выпадением геморроидальных узлов и кровотечениями, необходимостью выполнения повторных хирургических вмешательств (Табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности различных вариантов латексного лигирования в лечении хронического геморроя, в том числе, при третьей и четвертой стадиях заболевания. Статистически значимых различий при сравнительной оценке результатов применения различных вариантов лигирования не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью большинства применяющихся способов хирургического лечения геморроидальной болезни является реализация главных патогенетических подходов – устранение патологического артериального притока к геморроидальным узлами и восстановление нарушенного соединительно-тканного и мышечного каркаса в зоне выпадающих геморроидальных узлов. Методики,

основанные на различных способах физического и химического воздействия на региональную кавернозную ткань (склеротерапия, инфракрасная коагуляция), достаточно трудно стандартизировать, и показания к их применению в большинстве случаев обоснованно ограничиваются начальными стадиями заболевания (первая и вторая стадии хронического внутреннего геморроя) [1].

Активно внедряемые в настоящее время методики HAL и HAL-RAR требуют более внимательной оценки. Данная методика соответствует общему тренду в современной хирургии, так как основана на применении дополнительного специального оборудования (аппаратура для ультразвуковых исследований, аноскоп, хирургический инструментарий), что сразу вывела эту лечебную технологию, преимущественно, в коммерческий сектор отечественной хирургии. Методика HAL (Hemorrhoidal Artery Ligation) направлена на прошивание и перевязку всех выявленных при доплерометрии артерий [9]. Возникают обоснованные сомнения в необходимости лигирования всех сосудов в нижеампулярном отделе прямой кишки, которые не только обеспечивают кровоснабжение патологических образований (геморроидальных узлов), но так же поддерживают физиологический кровоток в этой очень важной функциональной зоне аноректальной области, формируя сосудистый компонент анального держания [1]. Стремление придать этой методике несуществующий радикализм стало, по-видимому, причиной появления нового, часто используемого названия процедуры HAL – «дезарте-

ризация» геморроидальных узлов [2,10]. По нашему мнению, этот термин неудачен и не отражает суть процедуры. Добиться полного «уничтожения» артерий при помощи методики HAL невозможно с учетом особенностей коллатерального кровоснабжения геморроидальных сплетений. Это подтверждает также и изучение результатов применения HAL-процедуры, выявившее высокий удельный вес рецидивов заболевания в послеоперационном периоде [2]. Кроме того, неудовлетворительные исходы применения методики HAL делают целесообразным изучение вероятности развития реканализации лигированных сосудов, так как используемый рассасывающий шовный материал теряет 50% своей прочности уже к десятому дню послеоперационного периода. Вышеуказанные сомнения в перспективности методики HAL так же подтверждаются известным фактом быстрой ее трансформации в новый вариант процедуры – HAL-RAR. Компонент RAR (Recto-Anal Repair-ректо-анальный ремонт) заключается в прошивании внутреннего геморроидального узла обвивным швом от лигированной сосудистой ножки до зоны зубчатой линии. Очевидно, что процедура RAR направлена на шовную пликацию внутренних геморроидальных узлов, что в дальнейшем приводит к развитию в них воспалительной реакции и трудно контролируемому уменьшению патологического объема кавернозной ткани. Таким образом, вместо ранее известных деликатных способов воздействия на кавернозную ткань (склеротерапия, инфракрасная коагуляция) предлагается достаточно ее грубое травматическое повреждение. Операцию HAL-RAR трудно назвать миниинвазивной процедурой, так как в ходе ее выполнения в аноректальной области производится наложение такого же количества швов, как и при осуществлении стандартной закрытой геморроидэктомии. В некоторых случаях методику RAR стали называть «мукопексией» – фиксацией слизистой [10]. Мукопексия, по-видимому, является трудно реализуемой манипуляцией, в связи с чем, этот термин ранее не использовался в хирургической практике. Кроме того, в базовой методике HAL-RAR отсутствует описание техники «мукопексии»: к каким анатомическим структурам (связочный аппарат, внутренний сфинктер) фиксируется слизистая оболочка, каков способ и результаты подобной фиксации? Очевидно, что целесообразно более осторожно относиться к внедрению и использованию новых терминов, не точно отражающих суть хирургических манипуляций, и в случаях применения процедуры HAL-RAR в отечественной литературе считаем более оправданным пользоваться первоначальной базовой терминологией. Среди методов лечения хронического внутреннего

геморроя длительное время лидирующее положение занимает лигирование геморроидальных узлов латексными кольцами, так как данный способ лечения является одним из самых эффективных вариантов кабинетных миниинвазивных процедур [1,5,8]. Важными преимуществами методики латексного лигирования является радикальность вмешательства (удаление внутреннего геморроидального узла), миниинвазивность (отсутствие швов и открытых ран), возможность стандартизации процедуры и достаточно широкая доступность. К недостаткам латексного лигирования следует отнести общепринятую многоэтапную тактику выполнения процедуры, удлиняющую сроки лечения больных, встречающиеся осложнения раннего послеоперационного периода (кровотечения, болевой синдром, тромбоз наружных геморроидальных узлов), увеличение частоты рецидивов при лечении III-IV стадий хронического геморроя [2,8]. Анализ результатов использования латексного лигирования показывает, что неблагоприятные исходы его применения во многом связаны с общепринятой технологией выполнения данной процедуры, когда этапное лигирование осуществляется без анестезии с использованием аноскопа. Подобный подход не позволяет качественно выполнить важные элементы операции – выявить локализацию всех внутренних геморроидальных узлов, точно наложить лигатуру на основание узла, отступив не менее 5 мм от зубчатой линии, проконтролировать гемостаз и качество лигирования в конце процедуры. Тактика этапного лигирования потенцирует риск развития различных осложнений из-за выполнения манипуляций на фоне измененных тканей анального канала, что может в ряде случаев даже препятствовать завершению лечения.

Латексное лигирование – хирургическое вмешательство, требующее выполнения важных стандартных условий – адекватного обезболивания и хорошего визуального контроля. Использование местной анестезии позволяет успешно выполнять одномоментное множественное лигирование геморроидальных узлов и способствует уменьшению болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде [7,11]. Наш опыт показывает, что применение эпидуральной анестезии при латексном лигировании создает более благоприятные условия для выполнения процедуры – не нарушает анатомических ориентиров в аноректальной области, обеспечивает хороший визуальный контроль за точностью и полнотой лигирования, позволяет выполнить процедуру одноэтапно, способствует снижению числа послеоперационных осложнений и уменьшению аноректального дискомфорта. С целью расширения диапазона возможного при-

менения и повышения ее результативности нами разработана модификация методики латексного лигирования – лигирование слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки [3]. Латексное лигирование слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки позволяет удалить участок геморроидальных сосудов, что, обеспечивая снижение артериального кровотока, предотвращает риск реканализации сосудов и развития рецидивов заболевания. Удаление участка слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки диаметром 3 см обеспечивает подтягивание (лифтинг) мягких тканей в проекции геморроидального комплекса. Данную методику лигирования оправданно использовать при первой и второй стадиях хронического внутреннего геморроя.

Методика комбинированного лигирования внутренних геморроидальных узлов и слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки повышает радикальность вмешательства, так как обеспечивает удаление геморроидальных узлов с лигированием сосудистой ножки. Методика комбинированного лигирования расширяет показания и повышает эффективность этого варианта лечения при третьей и четвертой стадиях заболевания. При тщательном отборе больных существует возможность применения латексного лигирования при определенных формах комбинированного геморроя путем сочетания одного из вариантов данной процедуры с иссечением одного наружного геморроидального узла. Очевидно, что при необходимости удаления трех наружных геморроидальных узлов предпочтение следует отдавать геморроидэктомии.

Таким образом, предлагаемые варианты латексного лигирования в лечении хронического геморроя позволяют получить различные лечебные эффекты – лигирование геморроидальных сосудов, удаление геморроидальных узлов, устранение выпадения анодермы, что обеспечивает комплексное воздействие на патогенетические факторы геморроидальной болезни. При этом сохраняются важные преимущества данной процедуры – миниинвазивность, эффективность, относительная простота и широкая доступность, низкая стоимость. Предлагаемая тактика применения латексного лигирования расширяет диапазон использования данной методики и повышает ее результативность в лечении различных стадий и клинических форм хронического геморроя, обеспечивает рациональный выбор индивидуальной тактики лечения каждого конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. М.: Литтера, 2010. – 200 с.
2. Титов А.Ю., Загрядский Е.А., Жарков Е.Е. Сравнительные результаты лигирования латексными лигатурами и дезартеризации внутренних геморроидальных узлов под контролем ультразвуковой доплеровской флоуметрии в лечении геморроя III и IV стадии. Колопроктология. – 2008. – №1. – с. 8-16.
3. Эктов В.Н., Сомов К.А. Варианты латексного лигирования в лечении хронического геморроя. Хирургия. – 2015. – №11. – с. 46-52.
4. Armstrong D.N. Multiple hemorrhoidal ligation: a prospective, randomized trial evaluating a new technique. Dis. Colon Rectum. – 2003, 46, 179-186.
5. Barron J. Office ligation treatment of hemorrhoids. Dis. Colon Rectum. – 1963, 6, 109-113.
6. Iyer V.S., Shrier I., Gordon P.H. Longterm outcome of rubber band ligation for primary and recurrent internal hemorrhoids. Dis. Colon Rectum. – 2004, 47, 1364-1370.
7. Kwok H.C., Noblett S.E. The use of local anaesthesia in haemorrhoidal banding: a randomized controlled trial. Colorectal Dis. – 2013; 15 (4): 487-91.
8. MacRae H.M., McLeod R.S. Comparison of hemorrhoidal treatment: a meta-analysis. Can. J. Surg. – 1997, 40, 14-27.
9. Morinaga K., Hasuda K., Ikeda T. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter. Am. J. Gastroenterol. – 1995, 90, 610-613.
10. Rivadeneira D.E., Steele S.R., Ternent Ch. et al. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised 2010). Dis. Colon Rectum. – 2011, 54, 2-10.
11. Selvasekar C. Local anesthesia of upper anal canal for multiple rubber band ligation: description of technique and preliminary results. Dis. Colon Rectum. – 2007, 50 (9): 1481-3.

КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ «СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ МИНИИНВАЗИВНЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОРРОЯ»

Статья подкупает своей оригинальной идеей и новизной. В тоже время, при поздних стадиях геморроя в ней предлагается методика лигирования геморроидальных узлов и дополнительное лигирование слизистой оболочки прямой кишки на 5 см выше геморроидальных узлов. Не совсем

понятно, для чего при латексном лигировании требуется эпидуральная анестезия, которая несет риски осложнений и требует более чем суточного пребывания в стационаре. Методика лигирования в 96-98% выполняется амбулаторно и, в крайнем случае, возможно местное обезболивание современными местными препаратами (лидокаин, маркаин, бибувакаин и др.), обладающими выраженным и длительным обезболивающим эффектом.

По нашему мнению, проводить двойное одновременное лигирование нецелесообразно, потому что, по данным отечественных и зарубежных авторов, одновременное лигирование трех геморроидальных узлов усиливает болевой синдром в 1,5-1,7 раза, по сравнению с лигированием двух узлов, из-за большой опасности соскакивания лигатуры с пережатой ножки. При начальных стадиях возможно применение консервативного лечения или при неэффективности склерозирующего лечения.

По нашим данным, как и по сообщениям отечественных и зарубежных колопроктологов, показанием к этой операции служит хронический геморрой 3-4 стадии, а не все 4 стадии геморроя. Отсутствие границ между узлами является противопоказанием к этому методу из-за большой опасности кровотечения.

Не совсем понятно, с какой целью авторами выполняется лигирование слизистой оболочки прямой кишки выше геморроидального узла после его лигирования. Ведь при этой методике удаляет-

ся практически большая часть геморроидального узла и смысл, так называемой, «пексии» слизистой оболочки теряет смысл.

При оценке результатов в статье отсутствует какое-либо сравнение с другими достаточно эффективными малоинвазивными методами лечения хронического геморроя при поздних стадиях. Несмотря на указания в статье на статистическую обработку групп сравнения лигирования и результатов лечения, мы не нашли ссылок и признаков статистического сравнения представленного материала. В статье отсутствуют данные о статистически значимых различиях различных вариантов лигирования.

К тому же, нам представляется необоснованной критика дезартеризации геморроидальных узлов с мукопексией без какой-либо доказательной базы. Отечественными и зарубежными учеными, в том числе, и в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, проведены рандомизированные сравнительные исследования по изучению эффективности дезартеризации с мукопексией. В них достоверно доказано, что при правильном выборе показаний (наличие границ между наружными и внутренними узлами) она является наиболее эффективной методикой среди малоинвазивных методов лечения хронического геморроя.

**Редакционная коллегия журнала
«Колопроктология»**

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕКАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕКЛОСТРИДИАЛЬНОГО АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО КОЛИТА (клинический случай)

Захаренко А.А.,¹ Шлык И.В.,¹ Суворов А.Н.,² Трушин А.А.,¹ Тен О.А.,¹ Смирнов А.А.,¹ Беляев М.А.,¹ Блинов Е.В.,¹ Натха А.С.,¹ Багненко С.Ф.¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург
(ректор – академик РАН, профессор С.Ф. Багненко)

² Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург

[Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, фекальная трансплантация, псевдомембранозный колит]

APPLICATION OF FECAL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF NO-CLOSTRIDIA ANTIBIOTIC-ASSOCIATED COLITIS

Zakharenko A.A., Suvorov A.N., Shlyk I.V., Trushin A.A., Ten O.A., Smirnov A.A., Belyaev M.A., Blinov E.V., Natha A.S., Bagnenko S.F.
First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

This observation from practice shows modern possibilities of diagnostics and treatment of antibiotic associated gut infection in patient with cancer.

[Key words: antibiotic associated diarrhea, fecal transplantation, pseudomembranous colitis]

Адрес для переписки: Захаренко Александр Анатольевич, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, тел.: 8 (921) 951-61-83, 8 (812) 499-68-95; e-mail: info@1spbgtm.ru; 9516183@mail.ru

Беляев Михаил Алексеевич, отдел абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, тел.: 8 (921) 862-89-26, e-mail: 8628926@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Диарея, связанная с приемом антибиотиков, представляет одну из актуальных проблем современной медицины [2]. На фоне антибактериальной терапии угнетается нормальная кишечная микрофлора и начинается прогрессирующее размножение и рост патогенной флоры, в частности *Clostridium difficile*, что приводит к развитию антибиотикоассоциированной диареи и колита (ППК) [1,4]. Спектр клинических проявлений ААК может варьировать от легкого течения в виде водянистой диареи до 5-7 раз в сутки, не сопровождающейся системными проявлениями, до тяжелого течения – диареи до 20 раз в сутки, иногда с примесью крови, лихорадкой до 39°C, развитием тяжелой дегидратации. Вариантом тяжелого течения ААК является развитие псевдомембранозного колита, несвоевремен-

ное лечение которого может приводить к фатальным осложнениям [3].

Больная Ф., 32 лет, поступила в плановом порядке в онкологическое отделение № 1 клиники НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 07.12.2015 г. Из анамнеза: в сентябре 2015 года при выполнении МРТ выявлено образование хвоста поджелудочной железы. В динамике за 2 месяца отмечился рост новообразования. Пациентка поступила для обследования и определения тактики лечения. При МСКТ органов брюшной полости: поджелудочная железа в размерах не увеличена, имеет четкие, неровные контуры, структура железы в области головки и тела однородная, без явных очаговых изменений. В области хвоста выявляется округлое образование, несколько выступающее за контур железы, размерами 1,8×1,7 см. После внутривенного конт-

растирования в артериальной фазе повышенной плотности и пониженной в венозной, изоденсное на отсроченных сканах. К данному образованию тесно прилежит латеральная ножка левого надпочечника. Вирсунгов проток не расширен (Рис. 1). При МРТ органов брюшной полости: поджелудочная железа не увеличена, имеет четкие, неровные контуры. В структуре хвоста поджелудочной железы определяется неомогенное патологическое образование, с неровными, достаточно четкими контурами, размерами 1,9×1,7 см. Образование сзади не отделяется от латеральной ножки левого надпочечника, прилежит к селезеночной вене. После внутривенного контрастирования отмечается неравномерное, умеренное накопление контрастного препарата. Выполнена эндоскопическая ультрасонография панкреатобилиарной зоны с пункцией новообразования поджелудочной железы 11.12.2015 г.: поджелудочная железа в размерах не увеличена: головка 2,4 см, тело 1,9 см, хвост 2,5 см. Структура диффузно неоднородная, эхогенность неоднородная. На границе тела и хво-

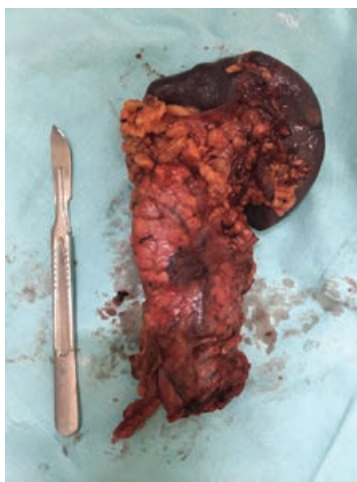


Рисунок 1. Данные компьютерной томографии

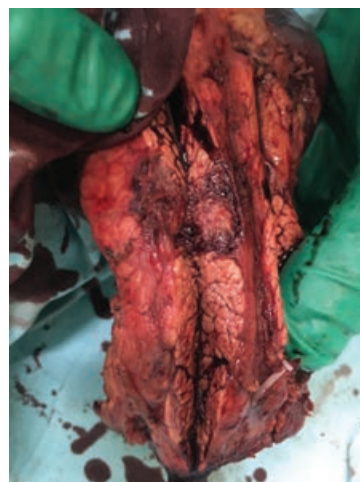
ста поджелудочной железы определяется округлое образование 17,3×16,2 мм, анэхогенное, с гиперэхогенными включениями, без связи с сосудистыми структурами. Капсула поджелудочной железы сохранена. Вирсунгов проток не расширен. Регионарные лимфатические узлы не лоцируются. При цитологическом исследовании пунктата обнаружены полиморфные клетки с признаками опухолевого роста в солидных и железистоподобных структурах. Цитограмма с подозрением на высокодифференцированную аденокарциному. После пункции новообразования поджелудочной железы у пациентки наблюдалась клиническая картина острого панкреатита, отечной формы с амилаземией до 150 Е/л. Проводилась антисекреторная, антиферментная и антибактериальная терапия, выполнялось УЗИ брюшной полости. 22.12.2015 г. выполнена лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией. Выписка из протокола операции: «...определяются множественные очаги стеатонекрозов в брыжейке поперечной ободочной кишки и по передней поверхности поджелудочной железы, которая отечна. Полость сальниковой сумки инфильтрирована. К верхнему контуру за счет инфильтрации плотно прилежит дно желудка, к нижнему – корень брыжейки поперечной ободочной кишки. Дно желудка и корень брыжейки отделены от инфильтрата с помощью ультразвукового диссектора. Визуализирована поджелудочная железа. Мобилизация поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки по верхнему и нижнему контурам. Выделены v. mesentericasup., впадающая в конfluence v. portae. По верхнему контуру поджелудочной железы выделены абберантная a. hepaticasinistra, a. hepaticacommunis и трифуркация чревного ствола. Сделан тоннель под перешейком поджелудочной железы. Поджелудочная



а



б



в

Рисунок 2. Препарат

железа пересечена с помощью аппарата ECHOLON 60 (белая кассета). Клипированы и пересечены а. lienalis у основания и v. lienalis у конfluencea. Панкреатолиенальный комплекс вместе с опухолью мобилизован вдоль фасции Тольда в медиально-латеральном направлении. С помощью аппарата LigaSure пересечены короткие желудочные сосуды. Пересечен связочный аппарат селезенки. Гемостаз. Препарат помещен в контейнер EndoBag и удален через минилапаротомию под пупком длиной 5 см...» (Рис. 2 а, б, с).

Начиная с первых суток послеоперационного периода, пациентка была активизирована, назначено энтеральное питание. Со вторых суток у пациентки появились клинические и лабораторные признаки послеоперационного панкреатита. Уровень амилазы в крови – 189 Е/л, в отделяемом из дренажной трубки – 1546 Е/л, лейкоцитоз $26,4 \times 10^9$ /л. Наблюдалась лихорадка до $38,2^\circ\text{C}$. Расширен спектр антибактериальной терапии (Сульцеф 1,0 гр 2 раза в сутки).

С пятых суток у больной появились признаки колита – вздутие живота, боли спастического характера, частый, жидкий стул с примесью слизи, иногда крови (до 15 раз в сутки). Лейкоцитоз до 28×10^9 /л. Начата эмпирическая терапия ванкомицином по 250 мг 4 раза в сутки per os, системная антибактериальная терапия была отменена. Положительной динамики на фоне приема ванкомицина не наблюдалось, боли сохранялись, стул участился до 17 раз в сутки. Лейкоцитоз – 28×10^9 /л, натрий – 125 ммоль/л, калий – 3,7 ммоль/л на фоне инфузионной терапии. Пациентка возбуждена, ночью не спала в связи с вздутием живота и болями. При исследовании кала пациентки методом ПЦР выявлен выраженный дисбиоз. Анаэробная флора сни-

жена за счет лактобифидобактерий. Обнаружены *Escherichia coli enteropathogenic* в количестве 6×10^5 . Обнаружен *Enterobacter spp.* в количестве 8×10^6 . Токсины «А» и «В» *C. difficile* обнаружены не были. При осмотре дистальных отделов толстой кишки (колоноскопия) была выявлена отечная, гиперемизированная слизистая, определялись множественные сливные эрозивно-язвенные дефекты под фибрином (Рис. 3).

Учитывая отсутствие положительной динамики, прогрессирование клиники колита на фоне приема ванкомицина, принято решение о выполнении трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). Было получено информированное добровольное согласие на фекальную трансплантацию от реципиента и от донора.

Донором была выбрана мать пациентки (схожие генетические особенности, образ жизни, проживание в разных жилых помещениях). Донор была подробно опрошена, проведен детальный физикальный осмотр, выполнен скрининг крови и кала на наличие патогенных организмов и вирусов. По результатам: донор имеет ежедневный нормальный стул, антибиотики за последние 6 месяцев не принимала, в анамнезе отсутствуют воспалительные заболевания кишечника. Клинические и биохимические показатели крови в пределах нормы, данных за наличие гепатита «А», «В», «С», ВИЧ, сифилиса нет. По данным исследования ПЦР кала, токсины *C. Difficile* не выявлены.

28.12.2015 г. в 09:30 выполнен забор образца от донора. Образец растворен в физиологическом растворе до вязко-жидкостной суспензии с помощью блендера. Выполнена фильтрация смеси (Рис. 4).

В это время проводились неоднократные очистительные клизмы реципиенту. В 13:00 подготов-



Рисунок 3. Признаки колита



Рисунок 4. Подготовленный донорский материал

Таблица 1. Динамика изменений микрофлоры толстой кишки пациента и донора

ПЦР. Количественное определение микробиоты				
Показатель	Результат			норма
	до ТМФ	после ТМФ	Донор	
Общая бактериальная масса	10^{10}	7×10^{11}	5×10^{12}	не более 10^{12}
Lactobacillus spp.	$3 \times 10^5 <$	$10^7 \uparrow$	5×10^8	$10^7 - 10^8$
Bifidobacterium spp.	$3 \times 10^6 <$	$3 \times 10^8 \uparrow$	10^{10}	$10^9 - 10^{10}$
Escherichia coli	2×10^6	2×10^6	5×10^6	$10^7 - 10^8$
Bacteroides fragilis group	2×10^9	5×10^{11}	5×10^{12}	$10^9 - 10^{12}$
Faecalibacterium prausnitzii	2×10^7	6×10^9	2×10^{11}	$10^8 - 10^{11}$
Соотношение Bacteroides fragilis/Faecalibacterium prausnitzii	100	83 ↓	25	< 100
Klebsiella pneumoniae	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не более 10^4
Klebsiella oxytoca	не обнаружено	5×10^7	не обнаружено	не более 10^4
Candida spp.	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не более 10^4
Staphylococcus aureus	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не более 10^4
Escherichia coli enteropathogenic	$6 \times 10^5 >$	не обнаружено	не обнаружено	не более 10^4
Enterococcus spp.	3×10^7	менее 10^5	менее 10^5	не более 10^8
Bacteroides thetaiotaomicron	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	$10^9 - 10^{12}$
Clostridium difficile	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
Clostridium Perfringens	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
Proteus vulgaris	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не более 10^4
Proteus mirabilis	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не более 10^4
Citrobacter spp.	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не более 10^4
Enterobacter spp.	$8 \times 10^6 >$	не обнаружено ↓	не обнаружено	не более 10^4
Fusobacterium spp.	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
Shigella spp.	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
Salmonella spp.	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено

ленный донорский материал (250 мл) введен через биопсийный канал колоноскопа в купол слепой кишки пациентки (Рис. 5).

1-е сутки после трансплантации (29.12.2015 г.):

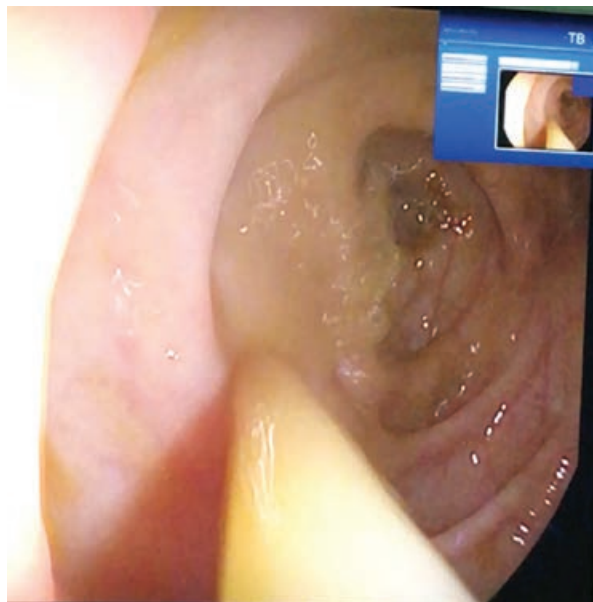


Рисунок 5. Введение донорского материала при колоноскопии

лихорадка до 37,6 (вечер), 36,6 (утро). Лейкоциты – 26×10^9 /л. Живот не вздут, симметричный, мягкий, безболезненный при пальпации. Стула не было, газы отходили. Пациентка отметила улучшение общего состояния, ночью спала.

2-е сутки после трансплантации (30.12.2015 г.): лихорадка отсутствует, лейкоциты – $17,6 \times 10^9$ /л (в динамике снизились). Живот не вздут, симметричный, мягкий, безболезненный при пальпации. Однократный кашицеобразный стул, газы отходят. Ночью спала.

3-е сутки после трансплантации (31.12.2015 г.): лихорадка отсутствует, лейкоциты – $13,2 \times 10^9$ /л (в динамике снижаются). Живот не вздут, симметричный, мягкий, безболезненный при пальпации. Газы отходят, стула не было. Ночью спала. Пациентка переведена из реанимации в отделение.

4-е сутки после трансплантации (01.01.2016 г.): лихорадка отсутствует, лейкоциты – $12,9 \times 10^9$ /л (в динамике снижаются). Живот не вздут, симметричный, мягкий, безболезненный при пальпации. Газы отходят, стул однократный, оформленный. Ночью спала.

8-е сутки после трансплантации (05.01.2016 г.): лихорадка отсутствует, лейкоциты $9,1 \times 10^9$ /л. Живот не вздут, мягкий, безболезненный при паль-

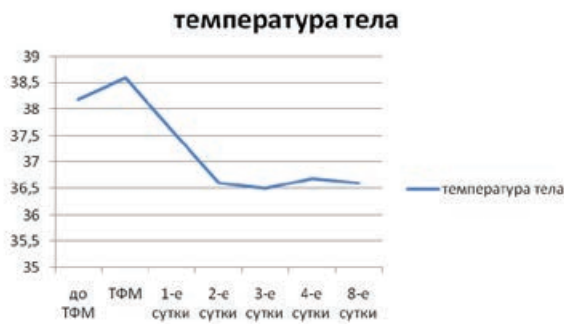


Рисунок 6. Динамика изменения температуры тела (°C)

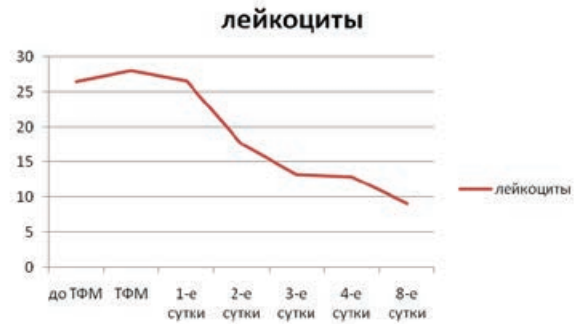


Рисунок 7. Динамика изменения лейкоцитов в крови (x 10⁹)

пации. Газы отходят, стул однократный, оформленный. Пациентка жалоб не предъявляет. Динамика температурной кривой и показателей лейкоцитов представлена на рисунках 6 и 7.

Проведен повторный анализ кала на 14-е сутки, при котором обнаружена *Klebsiella oxytoca* x 10⁵. Остальные показатели в пределах нормы. Динамика показателей кишечной микробиоты у пациента и донора представлены в таблице 1.

Швы сняты на 10 сутки после операции.

На 14 сутки после оперативного лечения выполнена контрольная МСКТ брюшной полости, при которой скоплений жидкости, признаков панкреонекроза не выявлено, и пациентка выписана на амбулаторное лечение.

Представленное клиническое наблюдение отчетливо демонстрирует актуальность проблемы послеоперационных антибиотико-ассоциированных колитов у онкологических больных. Практически всем пациентам онкологического профиля в периоперационном периоде назначается антибиотико-профилактика. Ослабленное состояние больных, предоперационная подготовка толстой кишки, антибиотико-профилактика и терапия неизбежно приводят или усугубляют дисбаланс кишечной микробиоты, что клинически проявляется развитием антибиотикоассоциированных колитов различной степени тяжести. Лечение последних

составляет большую проблему из-за поздней диагностики осложнения, вирулентной и резистентной к стандартной терапии микрофлоры. В арсенале врачей должны быть все стандартные средства борьбы с этим осложнением (пробиотики, кишечные антибиотики), включая возможность выполнения фекальной трансплантации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шельгин Ю.А., Головенко О.В., Головенко А.О. и соавт. Трансплантация фекальной микробиоты – перспективы применения при заболеваниях кишечника (обзор литературы). Колопроктология. – 2015. – №4 (54). – с. 65-73.
2. Holloway K.A., Rosella L., Henry D. The impact of WHO essential medicines policies on inappropriate use of antibiotics. PLoS One. – 2016 Mar 22; 11 (3): e0152020.
3. Larentis D.Z., Rosa R.G., Dos Santos R.P. et al. Outcomes and risk factors associated with clostridium difficile diarrhea in hospitalized adult patients. Gastroenterol. Res. Pract. – 2015: 346341.
4. Yoldaş Ö., Altındiş M., Cufalı D. et al. Diagnostic algorithm for the detection of clostridium difficile-associated diarrhea. Balkan. Med. J. – 2016 Jan; 33 (1): 80-6.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE ИНФЕКЦИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы)

Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И.
ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – член-корр. РАН, профессор Ю.А. Шелыгин)

[Ключевые слова: клостридиальный колит, псевдомембранозный колит, антибиотико-ассоциированная диарея, клостридиальная инфекция]

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION: CLINIC, DIAGNOSTICS AND TREATMENT (review)

Safin A.L., Achkasov S.I., Sukhina M.A., Sushkov O.I.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

[Key words: clostridium difficile infection, pseudomembranous colitis, antibiotic-associated diarrhea, clostridial infection]

*Адрес для переписки: Сафин А.Л., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423, e-mail: info@gnck.ru*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Clostridium difficile – ассоциированная инфекция (*Clostridium difficile* infection – CDI) занимает особое место в структуре инфекционной диареи в колопроктологическом стационаре. В тяжелых случаях CDI проявляется развитием псевдомембранозного колита (ПК), апогеем которого может стать сепсис, токсический мегаколон, перфорация кишечника. Формирование подобных осложнений обуславливает высокую летальность в этой группе пациентов. В настоящее время отмечается рост заболеваемости CDI в индустриально-развитых странах. Этот факт подтверждается данными исследования Reveles K.R. из США, где значительный рост этого показателя произошел в период с 2001 по 2010 гг, когда он увеличился с 45 до 82 случаев на 100000 населения [44].

Высокая смертность, связанная с CDI, так же характеризует чрезвычайную агрессивность данной инфекции. Так в 2013 году в Великобритании (население 64,1 млн. человек) умерло 3000, а в США (население 316,5 млн. человек) – 20000 заболевших [42].

Данные, подчеркивающие клиническую важность факта носительства *Clostridium difficile*, полученные в когортном исследовании Blixt T. в университетских больницах Дании при скрининговом исследовании 4508 пациентов, проводившемся с октября 2012 по январь 2013 года, свидетельствуют, что риск возникновения клостридиальной инфекции в 1,8 раз выше у носителей микроор-

ганизма (ОШ=1,79; ДИ95% 1,16-2,76). При отсутствии инфицирования CDI развивалась в 2,2%, а при выявленном носительстве – в 4,2% наблюдений ($p=0,026$) [9].

В исследовании Купе L. у 47 пациентов которые приобрели возбудителя находясь в стационаре, у 28 больных развилась CDI. Причем 19 из них оставались бессимптомными носителями, пребывая в хирургическом стационаре и в течение 30 дней после выписки. Было установлено, что при колонизации средний уровень иммуноглобулина G в сыворотке крови (антитела против токсина типа А) был значительно выше у бессимптомных носителей, чем у пациентов, у которых развилась CDI ($p<0,001$) [31].

Таким образом, можно констатировать, что из медицинской проблемы CDI превратилась в социально-экономически значимую.

По результатам исследования, опубликованного Aguado J.M. в 2015 году, у 25% пациентов, перенесших CDI в течение 30 дней после окончания лечения, отмечался рецидив заболевания. У больных, которые имели один эпизод возврата заболевания, риск последующего достигал 60% [6].

По данным O'Brien J.A., расходы на лечение и организационные мероприятий, направленные против CDI, в США в 2006 году превысили 3,2 млрд. долларов [40].

В исследовании Shah D.N., проведенном в период с 2007 по 2013 гг. в университете Хьюстона (США), куда входило 540 больных первичной и рецидивирующей CDI, было показано, что средняя стои-

мость лечения пациентов с первичной CDI составила 13168 долларов, а с рецидивирующей формой – более, чем в два раза выше – 28218 долларов ($p < 0,0001$) [45].

Clostridium difficile – спорообразующая грампозитивная палочка. По типу дыхания ее относят к облигатным анаэробным микроорганизмам. Патогенность *Clostridium difficile* связывают с наличием капсулы, с синтезом адгезинов, металлопротеаз, с продукцией токсинов А, В и бинарного токсина [41].

Развитие CDI провоцируется применением антибактериальных препаратов, коморбидностью, хирургическими вмешательствами, приемом препаратов, вызывающих иммунодепрессию, а также биологическими особенностями самого возбудителя, в частности способностью к образованию мощной биопленки.

Бактериальная биопленка – это надклеточная система, состоящая из бактериальных клеток и ассоциированного с ними внеклеточного полимерного матрикса [3]. Способность и интенсивность образования биопленки является одним из факторов вирулентности бактерии, обеспечивает ее резистентность к антибактериальным препаратам, сохранение и распространение *Clostridium difficile* в окружающей среде, что приводит к персистенции бактерии в госпитальной среде и вызывает неблагоприятную санитарно-эпидемиологическую ситуацию в стационаре.

Бактериальная биопленка позволяет патогенным микроорганизмам становиться недоступными для распознавания иммунной системой и действия антибактериальных препаратов. Микроорганизмы способны образовывать биопленки как на биотических, так и на абиотических поверхностях: в больничных палатах, вентиляционных системах, на медицинском оборудовании. Таким образом, способность к биопленкогенезу обеспечивает сохранение и распространение *Clostridium difficile* в окружающей среде, являясь источником внутрибольничной инфекции [27].

Особенно актуальным в настоящее время является изучение проблемы CDI у больных колопроктологического профиля [1], так как они имеют широкий спектр факторов риска ее развития. Нельзя не отметить неуклонный рост носителей *Clostridium difficile* во всем мире, отсутствие единого алгоритма диагностики, несвоевременное назначение этиотропной терапии и проведение санитарно-эпидемиологических мероприятий, что и способствует распространению возбудителя в стационаре [8].

Клиническая картина CDI

Псевдомембранозный колит (ПК) – это заболева-

ние, характеризующееся повреждением слизистой оболочки с очаговыми или диффузными фибринозными наложениями в толстой кишке в результате воздействия факторов патогенности *Clostridium difficile*. Иногда подобная эндоскопическая картина может наблюдаться в тонкой кишке, желудке и пищеводе [15].

Причины возникновения ПК на первом этапе его изучения, до применения антибиотиков, связывали, преимущественно, с оперативными вмешательствами, которые, по мнению авторов, осложнялись септическим шоком. Высказывались так же предположения о роли сердечной недостаточности, интоксикации и других факторов, способствующих повреждению слизистой оболочки.

Новый этап в изучении ПК начался в 70-е годы прошлого столетия, когда выделенная из фекалий больных культура *Clostridium difficile* вводилась хомячкам в сочетании с антибактериальными препаратами, что вызывало у них развитие клостридиального колита с летальным исходом. Таким образом, была доказана инфекционная природа псевдомембранозного колита. Роль антибактериальных препаратов, которые получали больные с колитом, сводилась к подавлению микрофлоры в кишечнике и созданию условий для роста *Clostridium difficile*, обладающих резистентностью к большинству антибиотиков [33].

Клиническим проявлением CDI является диарея, для которой характерно наличие водянистого жидкого стула небольшими порциями, с частотой 3 и более раз в сутки. При этом, у больных отмечается повышение температуры тела до субфебрильных значений, лейкоцитоз, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Нередко больных беспокоят боли в животе спастического характера. В некоторых случаях при пальпации выявляется мышечная защита передней брюшной стенки. Длительный и упорный характер диареи часто приводит к развитию у больных водно-электролитных нарушений, гиповолемии, гипотензии, снижению плазменного уровня альбумина и развитию отеков вплоть до анасарки. Крайне редко развиваются кровотечения из эрозий и язв желудочно-кишечного тракта, что в ряде случаев является причиной вторичной анемии. В этих ситуациях в кале определяется положительная реакция на скрытую кровь [26].

В литературе встречается описание молниеносного течения клостридиального колита, при котором диарейный синдром может отсутствовать, а на первый план выходят симптомы острой задержки стула [7].

Предполагается, что у 3-8% пациентов развивается молниеносная форма токсической дилатации кишки (CDI), которая характеризуется задержкой

стула, обусловленной токсическим мегаколон, возникновением перфорации толстой кишки с последующим развитием перитонита и септического шока. Эти пациенты требуют оперативного вмешательства в объеме колэктомии и имеют высокий риск летального исхода [38].

В американских клинических рекомендациях от 2013 года выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы CDI.

Легкая форма заболевания характеризуется диареей и незначительной болью в животе. Клостридиальный колит может приводить к нарушению водно-электролитного баланса, обезвоживанию, вплоть до развития судорог. При этом, даже при развитии легкой формы у пациента с сопутствующими заболеваниями, особенно в послеоперационном периоде, CDI может значительно ухудшить состояние и прогноз на выздоровление [22]. Среднетяжелая форма CDI характеризуется развитием диареи, повышением температуры тела до 38°C. Создается впечатление, что данная форма заболевания выделена искусственно, ввиду отсутствия четких критериев, позволяющих ее отличить от легкой и тяжелой формы.

Тяжелая форма клостридиальной инфекции, помимо диареи, проявляется болями в животе спастического характера, развитием лихорадки вплоть до гектических значений, лейкоцитоза и гипоальбуминемии. Отсутствие диареи у данной группы больных может говорить о развитии молниеносной формы CDI [11]. Также необходимо помнить, что при увеличении уровня лейкоцитов более 15×10^9 кл/л, повышении уровня креатинина в сыворотке крови выше 115 мкмоль/л, роста температуры тела более 38,8°C и снижении уровня альбумина менее 25 г/л пациенты должны получать лечение в условиях отделения интенсивной терапии [12].

Энтерит при CDI встречается крайне редко. Он развивается у пациентов после колэктомии и клинически проявляется увеличением количества и характера тонкокишечного отделяемого [4, 52].

Диагностика CDI

Лабораторную диагностику CDI проводят пациентам с диареей, при частоте стула 3 и более раз в течение суток или при увеличении объема кишечного отделяемого по илео- или колостоме [25].

Основными методами диагностики CDI являются:

I. Иммунологический:

- 1) иммунохроматографический анализ (ИХА):
 - определение глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в кале
 - определение токсинов А и В в кале;

2) иммуноферментный анализ (ИФА):

- определение глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в кале
- определение токсинов А и В в кале.

II. **Микробиологический**, в основе которого лежит выделение чистой культуры; является «золотым» стандартом диагностики.

III. **Молекулярно-биологический** позволяет определять ДНК бактерий с помощью полимеразноцепной реакции (ПЦР), в основе которого лежит многократное избирательное копирование определённого участка ДНК при помощи специальных ферментов.

Определение фермента ГДГ и токсинов *C. difficile* иммунологическими методами

Глутаматдегидрогеназа (ГДГ) – метаболический фермент, кодируемый геном *Glud*. Антиген ГДГ присутствует у всех штаммов *C. difficile* вне зависимости от выработки токсинов. Исследования, проведенные на сегодняшний день, показывают, что определение ГДГ обладает высокой чувствительностью, является надежным методом диагностики CDI и имеет высокую прогностическую ценность. Недостатком этого теста является наличие ГДГ у других представителей рода *Clostridium* (например, *C. sordelli*), что снижает специфичность данного метода и обуславливает перекрестное реагирование. Чувствительность теста выявления ГДГ методом иммунохроматографии составляет – 94%, а специфичность – 93%. Таким образом, определение фермента ГДГ может быть использовано на первом этапе диагностики *C. Difficile* [34]. Схожие данные получены в исследовании Johansson K. [22]. Наличие положительного теста на ГДГ не позволяет определить способность *C. difficile* продуцировать токсины. Дальнейший диагностический алгоритм предполагает определение токсинов А и В в кале доступными методами: ИФА, ИХА, выделение чистой культуры *Clostridium difficile* с последующим определением ее токсигенности молекулярно-генетическими методами (ПЦР), что имеет высокую прогностическую ценность [48].

Определение ГДГ позволяет быстро и эффективно исключить CDI, при этом себестоимость теста, особенно по сравнению с молекулярными методами диагностики, невысока [11].

По данным Le Guern R. в большинстве французских лабораторий для выявления токсинов А и В *C. difficile* используют иммуноферментный анализ (ИФА). Он обеспечивает быстрый ответ в течение 4 часов. Недостатком этого метода является низкая чувствительность (около 50%), но при этом специфичность достигает 95% [17].

Бактериологический метод выявления *Clostridium difficile*

При диагностике клостридиальной инфекции проводят бактериологическое исследование фекалий, целью которого является выделение культуры *Clostridium difficile*. При наличии соответствующей клинической картины CDI, использование культурального исследования биоматериала позволяет идентифицировать возбудителя, определить его способность к синтезу токсинов, чувствительность к антибактериальным препаратам. Золотым стандартом диагностики CDI является выделение токсигенной культуры с определением цитотоксичности в культуре клеток после нейтрализации антителами. Чувствительность и специфичность этого метода достигает 97%. Такой метод диагностики очень трудоемок, требует специальных навыков работы с культурой и наличия дополнительного оборудования. Поэтому он используется только в хорошо оснащенных лабораториях с наличием высококвалифицированного персонала. Сложность культивирования *Clostridium difficile* наглядно продемонстрирована в работах Hill К.А. Из 496 образцов (смывов), отобранных с предметов и приборов, находящихся в палате у пациентов с подтвержденной клостридиальной инфекцией, лишь в 105 (21,2%) образцах, выявлена *Clostridium difficile* [20]. Чаще *Clostridium difficile* в смывах удалось обнаружить в работах Wilcox – 35% и Dubberke – 27% [13, 51].

Необходимо помнить, что при культивировании *Clostridium difficile* на сложных питательных средах, содержащих глюкозу или другие быстро метаболизируемые углеводы (фруктозу, маннитол и др.), происходит уменьшение синтеза токсинов. Ингибирующий эффект, по мнению Duray В., связан не только с накоплением кислых метаболитов, но и с уменьшением экспрессии генов, кодирующих синтез токсинов на уровне транскрипции [14].

Молекулярно-биологические методы диагностики CDI

Молекулярно-биологический метод включает постановку полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с риботипированием. Его используют в диагностике *Clostridium difficile*. При этом известно, что специфичность данного метода составляет – 97%, а чувствительность – 91%. ПЦР используется для типирования *Clostridium difficile*. С его помощью определяется способность культуры к токсинообразованию и синтезу других факторов патогенности. Так же, возможно применение ПЦР – диагностики для определения источника клостридиальной инфекции путем нахождения идентичных риботипов *Clostridium difficile* [23].

Существуют разные модификации ПЦР. Так, Putsathit Р. и соавт., в исследовании тестовой системы Becton Dickinson (BD) Max Cdiff на основе ПЦР продемонстрировали высокую чувствительность – 95,5% и специфичность – 99,0% данного теста при типировании *Clostridium difficile*. В период с 2013 по 2014 гг. было изучено 406 проб кала от 349 больных. Помимо проведения теста BD Max Cdiff, осуществлялось выделение токсигенной культуры с помощью bioMérieux ChromID на специальной среде в качестве эталонного метода. Дополнительно данные сопоставлялись с другой тест системой для ПЦР. Соответствие между тестированием BD Max Cdiff. и токсигенной культурой оказалось равно – 98,5% [43].

Альтернативой лабораторной диагностике стало экспериментальное использование собаки в качестве детектора *Clostridium difficile*. Так, в исследовании Bomers М.К. и соавт. для определения микроорганизма в стуле пациентов использовали обоняние собаки, с помощью которой были исследованы образцы стула. Анализу было подвергнуто 100 образцов кала пациентов: 50-положительных и 50-негативных по *Clostridium difficile*. В 50 (100%) случаях положительные образцы собака определяла, как положительные, а из 50 негативных – 47 (94%) как отрицательные. Несмотря на хорошие результаты определения присутствия токсигенной *Clostridium difficile* в стуле пациентов, авторы указывают на значительные трудности при использовании с этой целью собаки [10].

Лечение CDI

Согласно рекомендациям американской ассоциации гастроэнтерологов 2013 года по лечению CDI, пациентам с легкой и среднетяжелой формой заболевания следует назначать метронидазол в дозе 500 мг внутрь три раза в день в течение 10 дней. При отсутствии клинического эффекта через 5-7 дней ванкомицин – внутрь в дозе 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней. Пациентам с тяжелой формой CDI изначально показано назначение ванкомицина в дозе 125 мг внутрь четыре раза в день в течение 10 дней [49].

Необходимо помнить, что больным с CDI при гипотонии, повышении температуры тела выше 38,5 °С, задержке стула, выраженном вздутии живота, лейкоцитозе свыше 15×10^9 или лейкопении ниже 2×10^9 , повышении уровня лактата в сыворотке крови выше 2,2 ммоль/л, развитии синдрома полиорганной недостаточности, требуется перевод в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения. В подобной ситуации рекомендовано назначение ванкомицина внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день и метронидазола в дозе 500 мг три

раза в день внутривенно. При невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально в микроклизмах. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм четыре раза в день [49].

Мета-анализ 12 обсервационных и рандомизированных контролируемых исследований показал, что дальнейшее использование антибактериальных препаратов, не активных против *C. difficile*, нецелесообразно и ведет к ухудшению клинической картины. Так, их применение связано с высоким риском развития рецидива CDI. При этом необходимо помнить, что если клиническое течение заболевания позволяет, то необходимо отменить антибактериальный препарат [30].

В систематическом обзоре, проведенном Vardakas K.Z. и соавт., оценена частота неэффективности лечения и рецидива при назначении специфической антибактериальной терапии при CDI. Отсутствие эффекта от лечения первичной клостридиальной инфекции метронидазолом составляет 22,4%, а ванкомицином – 14,2% ($p=0,002$). Частота рецидива CDI была практически одинаковой в обеих группах – 27,1% и 24,0%, соответственно ($p=0,26$). Данные препараты в равной степени эффективны в лечении легкой и среднетяжелой формы клостридиальной инфекции. Однако показано, что у больных с тяжелой формой CDI ванкомицин был более эффективен, чем метронидазол [50].

В 2011 году Управление по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило новый препарат из группы макролидов для лечения CDI – фидаксомицин. Он демонстрирует высокие фекальные концентрации препарата при минимальной системной абсорбции.

Eiland E.H. и соавт. ретроспективно проанализировали результаты применения фидаксомицина у стационарных пациентов с CDI в период с 2011 по 2013 гг. Из 60 больных, получавших препарат, у 58 (96,7%) достигнут положительный клинический эффект. 26 (43,3%) пациентов получали фидаксомицин в связи с диагностированным вторым или последующим рецидивом CDI с положительным эффектом. У 4 (6,9%) – был повторный рецидив клостридиальной инфекции в течение 30 дней после выписки из стационара, а еще у 6 (10,3%) больных наблюдался рецидив заболевания в течение 90 дней после первого курса лечения CDI [16].

Еще один препарат, который необходимо упомянуть, говоря о тяжелых формах клостридиальной инфекции – тигециклин. По своей химической структуре он относится к производным миноци-

клина и является перспективным препаратом при лечении CDI у пациентов после неэффективной терапии первой линии. Однако этот вывод основан на ретроспективном анализе результатов лечения небольшого числа пациентов. Несмотря на высокую эффективность, по мнению исследователей, показания для лечения CDI тигециклином должны быть ограничены из-за широкого спектра активности препарата и возможности формирования антибиотикорезистентности других микроорганизмов [39].

В России традиционно для лечения клостридиального колита используют Альфа нормикс (Рифаксимин), хотя в рекомендациях американской ассоциации гастроэнтерологов 2013 года по лечению CDI его применение не регламентировано. В исследовании, проведенном в университетской больнице Хьюстона (Техас, США), в период с 2007 по 2011 гг. включено 49 больных с CDI, получавших рифаксимин. При определении чувствительности *C. difficile* к антибактериальным препаратам отмечен рост резистентности к данному препарату у 8% выделенных штаммов в 2007 г. и у 17% культур *C. difficile* – в 2011 г. При дальнейшем анализе устойчивых микроорганизмов выявлена мутация в гене *groV*. В связи с широким использованием Альфа нормикса динамика роста резистентных штаммов является крайне негативной [21].

Помимо перечисленных ранее, скоро в спектр препаратов для лечения CDI может быть включен кадазол, являющийся антибиотиком из группы оксазолидинона, проходящий в настоящее время клинические испытания. В исследовании Locher H.H. и соавт. показали мощную антимикробную активность и низкую резистентность *C. difficile* к препарату. В эксперименте на инфицированных *C. difficile* мышцах было выявлено значительное сокращение риска смерти на 56%, 96%, и 95% при дозе препарата 0,1 мг/кг, 1 мг/кг и 10 мг/кг, соответственно, в течение 18 дней терапии. Общая выживаемость была сопоставима с ванкомицином при назначении в тех же дозах [36].

Еще одним методом лечения CDI, альтернативным антибиотикотерапии, является трансплантация фекальной микрофлоры. По данным литературы [2,5], в систематическом обзоре и мета-анализе одиннадцати исследований, по результатам лечения 273 больных с клостридиальной инфекцией методом трансплантации фекальной микробиоты, положительный клинический эффект достигнут в 245 (89,1%) случаях [24].

Использование бактериофагов является еще одним важным направлением в лечении CDI. Фаг специфичен и направлен на определенный микроорганизм, при этом никак не влияя на другие. Он раз-

множается и обеспечивает постоянную популяцию в просвете кишечника. Способность проникать через биопленки выгодно отличает фаг от антибактериальных препаратов. Трудоемкий процесс при его культивировании объясняет небольшое количество работ, посвященных этому вопросу [19].

Для прогнозирования эффективности антибактериальной терапии используют определение чувствительности *C. difficile* к антибактериальным препаратам. Отмечается рост резистентности бактерий во всем мире. Так, в исследовании, проведенном в 2012 году в Чехии и Польше, сравнение 21 ПЦР-риботипа из 176 культур *C. difficile*, показало различную их чувствительность к антибактериальным препаратам. Все штаммы *C. difficile* характеризовались резистентностью к эритромицину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину. У больных в стационарах Польши также отмечена устойчивость к имипенему и в 95,2% наблюдений – к клиндамицину [28].

Применение пробиотиков может значительно снизить заболеваемость антибиотик-ассоциированной диареей и является эффективным средством для лечения CDI. Как показывает мета-анализ, проведенный McFarland L.V., *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG* и пробиотические смеси обладают профилактическим действием и могут помочь предотвратить развитие антибиотик-ассоциированной диареи, а *Saccharomyces boulardii* проявляют свою эффективность в лечении CDI [37]. Говоря о лечении CDI, невозможно не упомянуть о мерах профилактики.

Важно помнить, что *Clostridium difficile* имеет способность к образованию спор и биопленок, что является существенным фактором, который влияет на широкое распространение возбудителя. Таким образом, меры, направленные на предотвращение реализации этих путей, очень эффективны в борьбе с CDI.

Было доказано, что использование аэрозоля 7,5% перекиси водорода для обработки воздуха и поверхностей, оказывает спороцидное и бактерицидное действия на *Clostridium difficile* [47]. Так же доказана эффективность использования импульсной ксенон-ультрафиолетовой установки для дезинфекции поверхностей от спор *Clostridium difficile* [35].

Необходимо не забывать, что путь передачи микроорганизма фекально-оральный. С этим связана необходимость тщательно следить за гигиеной рук медперсонала в стационаре [32]. Аналогичное мнение высказывают Kundrapu S. и соавт. в исследовании, посвященном влиянию обработки рук с использованием мыла и спиртовых антисептиков на споры *Clostridium difficile* [29].

Несомненный интерес представляет системати-

ческий обзор и мета-анализ рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности препаратов, содержащих *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* для профилактики CDI у взрослых пациентов. Sinclair A. и соавт. показали статистически значимую связь при использовании пробиотических лекарств, которые уменьшают риск возникновения CDI на 75% по сравнению с плацебо (OR=0,25; ДИ95%: 0,08-0,47). Защитный эффект препаратов, содержащих различные штаммы *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium spp.* против нозокомиальной CDI, по-видимому, связан с антагонистической активностью микроорганизмов против *Clostridium difficile* [46].

Использование вакцины является еще одним перспективным направлением в профилактике CDI. Однако, в настоящее время применение данного метода ограничено, в связи с отсутствием необходимых клинических исследований [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время можно говорить об экспоненциальном росте заболеваемости CDI, что особенно прослеживается в индустриально-развитых странах. Этому обстоятельству сопутствует повышенный интерес к проблеме клостридиальной инфекции широкой медицинской общественности. Бесконтрольное и нерациональное применение антибактериальных препаратов создает предпосылки к селективному отбору микроорганизмов, росту их резистентности и появлению высоковирулентных штаммов, что неизбежно создает значительные трудности в лечении CDI. Назначение этиотропных антибактериальных препаратов не по показаниям уменьшает период эффективности лекарственных средств за счет роста числа резистентных штаммов. Присоединение клостридиальной инфекции у больного в стационаре удлиняет сроки госпитализации, увеличивает расходы на его лечение в целом и может значительно ухудшить прогнозы, повышая вероятность летального исхода, что характеризует чрезвычайную агрессивность CDI. Современная тенденция к росту мобильности людей во всем мире способствует быстрому распространению высоковирулентных штаммов *Clostridium difficile*. Важной, до сих пор неразрешимой проблемой, является отсутствие во всем мире единого подхода к диагностике, трудности в культивировании и идентификации самого микроорганизма. Таким образом, замыкается порочный круг, что ведет к несвоевременной диагностике, позднему назначению этиотропной терапии. Все это создает предпосылки к персистенции

возбудителя и его широкому распространению, как в пределах одного отделения, так и в рамках целых медицинских учреждений. Именно поэтому исследования, направленные на решение упомянутых выше проблем, чрезвычайно актуальны и востребованы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пилиев Д.В., Ачкасов С.И., Корнева Т.К. и соавт. Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии Колопроктологии. – 2014. – №5. – с. 54-61.
2. Захаренко А.А., Суворов А.Н., Шлык И.В. и соавт. Нарушение микробиоциноза кишечника у больных колоректальным раком и способы их коррекции (обзор литературы). Колопроктология. – 2016. – №2 (56). – с. 48-56.
3. Маянский А.Н., Чеботарь И.В. Стафилококковые биопленки: структура, регуляция, отторжение. Журн. микробиол. – 2011. – №1. – с. 101-108.
4. Пикун Д.Ю., Рыбаков Е.Г. и соавт. Псевдомембранозный колит (обзор литературы). Колопроктология. – 2010. – №2 (32). – с. 55-60.
5. Шельгин Ю.А., Головенко А.О. и соавт. Трансплантация фекальной микробиоты – перспективы применения при заболеваниях кишечника (обзор литературы). Колопроктология. – 2015. – №4 (54). – с. 65-73.
6. Aguado J.M., Anttila V.J., Galperine T. et al. Highlighting clinical needs in *Clostridium difficile* infection: the views of European healthcare professionals at the front line. J. Hosp. Infect. – 2015. – 90 (2): 117-125.
7. Ahmetagic S., Salkic N., Ahmetagic A. et al. *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients at university clinical center tuzla, bosnia and herzegovina: a 4 year experience. Mater. Sociomed. – 2013. – AVICENA, d.o.o. 25 (3): 153-157.
8. Aquina C.T., Probst C.P., Becerra A.Z. et al. High Variability in Nosocomial *Clostridium difficile* Infection Rates Across Hospitals After Colorectal Resection. Dis. Colon Rectum. – 2016. – 59 (4): 323-331.
9. Blixt T., Gradel K.O., Homann C. et al. Asymptomatic carriers contribute to nosocomial *Clostridium difficile* infection: a cohort study of 4508 patients. Gastroenterology. – 2017.
10. Bomers M.K., Van Agtmael M.A., Luik H. et al. Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: proof of principle study. BMJ. BMJ Group. – 2012. – 345: e7396.
11. Burnham C.-A.D., Carroll K.C. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. Clin. Microbiol. Rev. American Society for Microbiology. – 2013. – 26 (3): 604-630.
12. 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 Hosp. Epidemiol. Cambridge University Press. – 2010. – 31 (5): 431-455.
13. Dubberke E.R., Reske K.A., Noble-Wang J. et al. Prevalence of *Clostridium difficile* environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities. Am. J. Infect. Control. – 2007. – 35 (5): 315-318.
14. Dupuy B., Sonenshein A.L. Regulated transcription of *Clostridium difficile* toxin genes. Mol. Microbiol. Blackwell Publishing Ltd. – 1998. – 27 (1): 107-120.
15. Durrani K.M., Gruhn J.G. Pseudomembranous enterocolitis. Am. J. Surg. – 1963. – 106 (6): 966-973.
16. Eiland E.H., Sawyer A.J., Massie N.L. et al. Fidaxomicin Use and Clinical Outcomes for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. Infect. Dis. Clin. Pract. (Baltim. Md). Wolters Kluwer Health. – 2015. – 23 (1): 32-35.
17. Guern R. Le, Wallet F. Diagnostic de l'infection à *Clostridium difficile* au laboratoire. Ann. Biol. Clin. (Paris). – 2013. – 71 (4): 395-400.
18. Guo S., Yan W., McDonough S.P., Lin N. et al. The recombinant *Lactococcus lactis* oral vaccine induces protection against *C. difficile* spore challenge in a mouse model. Vaccine. – 2015. – 33 (13): 1586-1595.
19. Hargreaves K.R., Clokie M.R.J. *Clostridium difficile* phages: still difficult? Front. Microbiol. – 2014. – 5: 184.
20. Hill K.A., Collins J., Wilson L. et al. Comparison of two selective media for the recovery of *Clostridium difficile* from environmental surfaces. J. Hosp. Infect. – 2013. – 83 (2).
21. Huang J.S., Jiang Z.-D., Garey K.W. et al. Use of rifamycin drugs and development of infection by rifamycin-resistant strains of *Clostridium difficile*. Antimicrob. Agents Chemother. American Society for Microbiology. – 2013. – 57 (6): 2690-2693.
22. Johansson K., Karlsson H., Norén T. *Clostridium difficile* infection diagnostics – evaluation of the C. DIFF Quik Chek Complete assay, a rapid enzyme immunoassay for detection of toxigenic *C. difficile* in clinical stool samples. APMIS. – 2016. – 124 (11): 1016-1020.
23. Kachrimanidou M., Malisiovas N. *Clostridium difficile* infection: a comprehensive review. Crit. Rev. Microbiol. – 2011. – 37 (3): 178-187.

24. Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y. et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – 108 (4): 500-508.
25. Kazanowski M., Smolarek S., Kinnarney F. et al. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities – a systematic review. *Tech. Coloproctol.* Springer Milan. – 2014. – 18 (3): 223-232.
26. Kim J., Pai H., Seo M. et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of *Clostridium difficile* Infection in a Korean Tertiary Hospital. *J. Korean Med. Sci.* – 2011. – 26 (10): 1258.
27. Kostakioti M., Hadjifrangiskou M., Hultgren S.J. Bacterial biofilms: development, dispersal, and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* Cold Spring Harbor Laboratory Press. – 2013. – 3 (4): a010306.
28. Krutova M., Matejkova J., Tkadlec J. et al. Antibiotic profiling of *Clostridium difficile* ribotype 176-A multidrug resistant relative to *C. difficile* ribotype 027. *Anaerobe.* – 2015. – 36: 88-90.
29. Kundrapu S., Sunkesula V., Jury I. et al. A Randomized Trial of Soap and Water Hand Wash Versus Alcohol Hand Rub for Removal of *Clostridium difficile* Spores from Hands of Patients. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2014. – 35 (2): 204-206.
30. Kyne L., Merry C., O'Connell B. et al. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age Ageing.* Oxford University Press. – 1999. – 28 (2): 107-113.
31. Kyne L., Warny M., Qamar A. et al. Asymptomatic Carriage of *Clostridium difficile* and Serum Levels of IgG Antibody against Toxin A. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society. 2000. – 342 (6): 390-397.
32. Landelle C., Verachten M., Legrand P. et al. Contamination of Healthcare Workers' Hands with *Clostridium difficile* Spores after Caring for Patients with *C. difficile* Infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2014. – 35 (1): 10-15.
33. Larson H.E., Parry J.V., Price A.B. et al. Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. *BMJ.* – 1977. – 1 (6071).
34. LaSala P.R., Svensson A.M., Mohammad A.A. et al. Comparison of Analytical and Clinical Performance of Three Methods for Detection of *Clostridium difficile*. *Arch. Pathol. Lab. Med.* College of American Pathologist 325 Waukegan Rd, Northfield, IL 60093. – 2012. – 136 (5): 527-531.
35. Levin J., Riley L.S., Parrish C. et al. The effect of portable pulsed xenon ultraviolet light after terminal cleaning on hospital-associated *Clostridium difficile* infection in a community hospital. *Am. J. Infect. Control.* – 2013. – 41 (8).
36. Locher H.H., Seiler P., Chen X. et al. In vitro and in vivo antibacterial evaluation of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* American Society for Microbiology (ASM). – 2014. – 58 (2): 892-900.
37. McFarland L.V. Meta-Analysis of Probiotics for the Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and the Treatment of *Clostridium difficile* Disease. *Am. J. Gastroenterol.* Nature Publishing Group. – 2006. – 101 (4): 812-822.
38. McFarland L.V., Surawicz C.M. *Clostridium Difficile* Associated Disease: Diagnosis and Treatment. Evidence-Based Gastroenterol. Hepatol. Oxford, UK. Wiley-Blackwell. – 2010. – 335-354.
39. Metan G., Türe Z., Kaynar L. et al. Tigecycline for the treatment of *Clostridium difficile* infection refractory to metronidazole in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J. Chemother.* Taylor & Francis. – 2015. – 27 (6): 354-357.
40. Brien J.A., Lahue B.J., Caro J.J. et al. The Emerging Infectious Challenge *Clostridium difficile*-Associated Disease in Massachusetts Hospitals: Clinical and Economic Consequences. *Infect. Control & Hosp. Epidemiol.* Cambridge University Press. 2007. – 28 (11): 1219-1227.
41. Pichlo C., Montada A.A., Schacherl M. et al. Production, Crystallization and Structure Determination of *C. difficile* PPEP-1 via Microseeding and Zinc-SAD. *J. Vis. Exp.* – 2016. – (118): e55022-e55022.
42. Planche T.D., Davies K.A., Coen P.G. et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – 13 (11): 936-945.
43. Putsathit P., Morgan J., Bradford D. et al. Evaluation of the BD Max Cdiff assay for the detection of toxigenic *Clostridium difficile* in human stool specimens. *Pathology.* 2015. – 47 (2): 165-168.
44. Reveles K.R., Lee G.C., Boyd N.K. et al. The rise in *Clostridium difficile* infection incidence among hospitalized adults in the United States: 2001-2010. *Am. J. Infect. Control.* – 2014. – 42 (10): 1028-1032.
45. Shah D.N., Aitken S.L., Barragan L.F. et al. Economic burden of primary compared with recurrent *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients: a prospective cohort study. *J. Hosp. Infect.* – 2016. – 93 (3): 286-289.
46. Sinclair A., Xie X., Saab L. et al. Lactobacillus probiotics in the prevention of diarrhea associated with *Clostridium difficile*: a systematic review and Bayesian hierarchical meta-analysis. *C. open.* Canadian Medical Association. – 2016. – 4 (4): E706-E718.
47. Steindl G., Fiedler A., Huhulescu S. et al. Effect of airborne hydrogen peroxide on spores of *Clostridium*

- difficile. Wien. Klin. Wochenschr. Springer Vienna. – 2015. – 127 (11-12): 421-426.
48. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am. J. Gastroenterol. Nature Publishing Group. 2013. – 108 (4): 478-498.
49. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am. J. Gastroenterol. Nature Publishing Group. – 2013. – 108 (4): 478-498.
50. Vardakas K.Z., Polyzos K.A., Patouni K. et al. Treatment failure and recurrence of Clostridium difficile infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. Int. J. Antimicrob. Agents. 2012. – 40 (1): 1-8.
51. Verity P., Wilcox M.H., Fawley W. et al. Prospective evaluation of environmental contamination by Clostridium difficile in isolation side rooms. J. Hosp. Infect. Elsevier. 2001. – 49 (3): 204-209.
52. Vesoulis Z., Williams G., Matthews B. Pseudomembranous enteritis after proctocolectomy. Dis. Colon Rectum. Springer-Verlag. – 2000. – 43 (4): 551-554.

ОСЛОЖНЕНИЯ КОЛОНОСКОПИИ И ФАКТОРЫ РИСКА ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЙ (обзор литературы)

Семионкин Е.И., Трушин С.Н., Куликов Е.П., Бизяев С.В., Луканин Р.В.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань
(ректор – д.м.н., профессор Р.Е. Калинин)

[Ключевые слова: колоноскопия, факторы риска, осложнение, лечение]

COMPLICATIONS OF COLONOSCOPY (review)

Semionkin E.I., Trushin S.N., Kulikov E.P., Bizyaev S.V., Lukanin R.V.
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

[Key words: colonoscopy, risk factor, complication, treatment]

Адрес для переписки: Семионкин Евгений Иванович, Рязанская областная клиническая больница, ул. Интернациональная, д. 3А, Рязань, 390039, тел.: 8 (953) 739-25-02, e-mail: semionkin@list.ru

Эндоскопическая колоноскопия широко используется для диагностики и лечения заболеваний толстой кишки. Она также рекомендуется в качестве скринингового метода для выявления на ранней стадии опухолевых заболеваний кишечника [33,15]. В небольшом проценте случаев при проведении колоноскопии могут быть осложнения. Профилактика осложнений возможна только на основе знания факторов риска и механизмов их возникновения [31,32]. Важен мониторинг осложнений колоноскопии [4].

Факторами риска для возникновения осложнений колоноскопии считаются: недостаточная подготовка кишечника и неполная колоноскопия [4], пожилой возраст пациентов [6,23], обезбоживание [32]. Применение общего обезбоживания колоноскопии связано с риском аспирационной пневмонии и снижением адекватных реакций пациента [6].

Стриктуры, обширный дивертикулез увеличивают риск перфорации толстой кишки [27]. Частота осложнений повышается при полипэктомиях, так как возможны: кровотечения, ожоги стенки кишки, перфорация [21]. Фактором риска осложнений являются: так же колиты, ректосигмоидиты, тифлиты.

Ferreira J. et al. сообщают в своей работе о колоноскопии у 685 пациентов с воспалительными заболеваниями толстой кишки (ВЗК) и у 17000 больных без них. Наблюдение велось в течение 14 дней с момента эндоскопического исследования. Авторы отмечают, что у больных с ВЗК осложнения наблюдались в 1,17% случаев и в 0,96% без воспалитель-

ных изменений в кишечнике [8].

Это подтверждают и другие авторы, которые наблюдали перфорацию кишечника при колоноскопии в 1% случаев у больных с ВЗК, особенно при обострении воспалительного процесса, леченного кортикостероидами, против 0,6% без ВЗК [22,23]. Ряд исследователей справедливо считают, что наиболее грозными осложнениями при колоноскопии, представляющими опасность для жизни пациентов, являются: перфорация кишечника и внутрикишечное кровотечение. Особенно при поздней диагностике [7,14,15,37]. Более опасны при этом лечебные колоноскопии (частота осложнений колеблется от 0,15 до 3%), диагностические процедуры осложняются реже (от 0,01 до 0,8%) [7,31]. Shi X. et al. исследовали частоту перфорации при колоноскопии в клинической больнице Китая за период с 1 января 2000 года по 31 декабря 2012 года. Выполнено 110785 диагностических и терапевтических колоноскопий. Зарегистрировано 14 (0,012%) перфораций. Средний возраст пациентов составил 67,14 лет. Все пациенты оперированы. Проведены: лапаротомия с ушиванием перфорации у 6 пациентов, резекция кишки с первичным анастомозом – у 4, резекция кишки без анастомоза – у 2, наложение эндоклипсы – у одного. В одном случае диагноз перфорации не подтвердился на операции. У одного пациента проведена конверсия лапароскопической операции в лапаротомию. Летальных исходов не было. Сделан вывод о необходимости индивидуального подхода к лечению перфорации кишки [32].

Проведенный анализ 165527 процедур у 100359 пациентов (в том числе, 35128 процедур с обезболиванием – 21,2%) выявил наличие зарегистрированных осложнений после 284 (0,17%) процедур, причем осложнения чаще встречались у пациентов с использованием анестезии ($P < 0,01$) [7].

Sagawa T. et al. провели ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с ятрогенной перфорацией толстой кишки после эндоскопии в местной клинике в период с апреля 2006 года по декабрь 2010 года и в академической больнице [28]. В общей сложности 10826 диагностических колоноскопий и 2625 лечебных процедур были выполнены в местной клинике, 32148 диагностических колоноскопий и 7787 терапевтических процедур – в академической больнице. В местной клинике при диагностических колоноскопиях не было перфораций, 8 (0,3%) перфораций были зарегистрированы у пациентов при эндоскопических терапевтических процедурах. В академической больнице наблюдалось три перфорации при диагностических колоноскопиях на 24361 (0,01%) процедуры и 6 (0,07%) перфораций при терапевтических колоноскопиях. Все пациенты были оперированы, смертности не наблюдалось. Авторы рекомендуют преимущество в работе местной и академической больниц. Castro G. et al. собрали данные 5 программ скрининга колоректального рака у населения после положительной реакции кала на кровь. Серьезными осложнениями считались те, которые привели к госпитализации больного в течение 30 дней после колоноскопии, это – перфорации, желудочно-кишечные кровотечения, сердечно-легочные нарушения, сильная боль в животе. Колоноскопии были подвергнуты 3215 лиц. Средний возраст пациентов составил 55,9 года. У 8 пациентов были серьезные осложнения, из них у 3 диагностирована перфорация кишечника, что потребовало хирургической операции. Один пациент был госпитализирован по поводу кишечного кровотечения после полипэктомии, у 3 больных были проблемы с сердечной и дыхательной системами и у одного – сильные боли в животе. Летальных исходов не наблюдалось [9].

Tam M.S. et al. провели ретроспективное исследование за более чем 16-летний период работы лечебного учреждения специализированной медицинской помощи [34]. Из 132259 колоректальных эндоскопий у 26 (0,02%) пациентов наблюдалась перфорация толстой кишки. Из них в 38% случаев перфорации были установлены во время процедуры, в 31% – в течение 24 часов, и в 31% – в сроки более 24 часов. Все пациенты были оперированы. Послеоперационные осложнения возникли у 55% больных, а смертность в течение 30 дней состави-

ла 19%.

Tarnowski W. et al. проанализировали собственные данные 957 больных, оперированных по поводу колоректальных заболеваний в период с января 2003 года по декабрь 2010 года [35]. Из них 16 (1,7%) пациентов оперированы по поводу перфорации толстой кишки, возникшей после колоноскопии. Все эти пациенты оперированы в период от полчаса до 32 часов с момента выполнения колоноскопического исследования. Наиболее распространенной операцией было ушивание перфорационного отверстия, которое выполнено у 12 пациентов, у 4 больных проведено ушивание перфорационного отверстия с выведением проксимальных колостом. Послеоперационные осложнения возникли у 3 человек, летальных исходов не было.

К редким осложнениям колоноскопии относятся пневмомедиастинум, пневмоторакс, подкожная эмфизема, что связано с попаданием воздуха при перфорации кишки в забрюшинное пространство, а затем – в средостение [3,16,26].

Loughlin M.T., Duncan T.J. описывают клинический случай пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы у больной 58 лет с подозрением на язвенный колит после амбулаторной колоноскопии с взятием биопсии. Наличие пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы было подтверждено рентгенографией органов грудной полости [17]. Perrone L. et al. наблюдали пневмомедиастинум с эмфиземой мягких тканей шеи после эндоскопической полипэктомии. Диагноз был установлен не только клинически – одышка, подкожная эмфизема шеи, но и данными компьютерной томографии [25]. Наиболее опасное для жизни осложнение колоноскопии – сочетание пневмоторакса, пневмомедиастинума, ретропневмоперитонеума и пневмоперитонеума, что требует немедленной диагностики и хирургического вмешательства [10,13,19,26]. В этих случаях может быть напряженный пневмоторакс, при котором показано экстренное дренирование плевральной полости [26].

Возможно наличие газа в воротной вене печени за счет газообразования при жизнедеятельности кишечных бактерий, что чаще бывает у больных с ВЗК.

Ujihara M. et al. наблюдали это осложнение у пациентки с болезнью Крона, которое было купировано консервативно [36].

Очень редким осложнением колоноскопии является травматический разрыв селезенки, что требует срочной операции [6,29]. Крайне редким осложнением колоноскопии может быть острый аппендицит [31,21]. Причинно-следственная связь между колоноскопией и аппендицитом не очень хорошо документирована. Диагностика сложна, так как

имеются слабые симптомы аппендицита, при этом необходимо дифференцировать с болевым синдромом после колоноскопии и исключить перфорацию кишечника с помощью рентгенологических исследований [31].

После колоноскопии могут возникнуть и поздние осложнения. Kampschreur M.T. et al. приводят наблюдение клинического случая у пациента 70 лет, который умер от геморрагического шока через полтора месяца после эндоскопического удаления небольшого полипа прямой кишки, вследствие развития вторичной гематомы и ее разрыва [12].

При колоноскопии возможен и инфаркт миокарда [30].

Методом лечения ятрогенной перфорации толстой кишки является хирургический – лапаротомия или лапароскопический доступ [15]. Решающее значение для результатов имеет раннее и оптимальное лечение [14,7]. В настоящее время не существует конкретных рекомендаций для оптимального выбора лечения перфорации: открытая хирургия или лапароскопическая, резекция кишки или ушивание, наложение эндоскопических клипс [20]. Выбор методики операции зависит от диаметра и времени перфорации, распространения и степени инфицирования брюшной полости, а также от общего состояния пациента [35]. Необходим индивидуальный подход к лечению [32].

Возрастает роль лапароскопии в лечении ятрогенных травм кишки, но сообщения об успешных лапароскопических операциях малочисленны [18]. Опыт авторов показывает, что лапароскопические методики в лечении перфораций толстой кишки являются альтернативой традиционной хирургии. Coimbra S.A. et al. ретроспективно изучили в двух академических центрах истории болезни 43 пациентов, у которых колоноскопия осложнилась перфорацией толстой кишки [5]. Оперировано 42 пациента, из них 19 – лапароскопическим доступом, 23 – произведена лапаротомия. У 3 больных из 19 была конверсия в лапаротомию из-за технических трудностей. Средняя продолжительность госпитализации, число послеоперационных осложнений, хирургический и психологический стресс были меньше в группе больных, оперированных лапароскопическим доступом.

Лапароскопические операции могут быть рекомендованы в качестве основного метода лечения перфораций толстой кишки, но более перспективным методом является эндоскопический метод с использованием эндоклипс [20]. Lee S.H. et al. считают эффективным лечение с помощью эндоскопических устройств с использованием эндоклипс [15]. Авторы успешно использовали этот метод для лечения пациента. Shi X. et al. применили наложение

эндоклипсы у одного больного [32]. Jovanovic I. et al. в медицинском центре из 12 ятрогенных перфораций на 8601 колоноскопии успешно применили немедленное эндоскопическое закрытие слизистой оболочки в области перфорации у 5 пациентов с дефектом кишки менее 10 мм [11].

Несмотря на ее малоинвазивность, осложнения могут возникнуть и при компьютерной виртуальной колоноскопии. Vassaro L.M. et al. анализировали риски перфорации толстой кишки по данным литературы [1]. Зарегистрированы 25 случаев кишечной перфорации после компьютерной виртуальной колоноскопии, чаще это больные с дивертикулитом, ВЗК, обструктивными заболеваниями, злокачественными новообразованиями.

При всей безопасности компьютерной томографии и колонографии необходимо учитывать риски инсуффляции, качество подготовки кишечника, введения контрастных веществ, радиационных доз [24]. Компьютерная томография считается альтернативой эндоскопии, особенно у пациентов, нуждающихся в постоянном наблюдении при раке ободочной и прямой кишки [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндоскопическая колоноскопия является эффективным методом диагностики и лечения заболеваний толстой кишки. Метод безопасен, но в небольшом проценте случаев могут быть осложнения. Наиболее часто осложнения возникают при терапевтических процедурах. Рисками для осложнений являются: плохая подготовка пациентов, неполная колоноскопия, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, стриктуры кишки, обезболивание, воспалительные заболевания кишечника, дивертикулез. Из осложнений наиболее часто встречается перфорация кишки. При эндоскопическом удалении полипа возможно кровотечение, термический ожог стенки, перитонит. Гораздо реже наблюдается пневмомедиастинум, пневмоторакс, подкожная эмфизема и крайне редко – наличие газа в воротной вене печени, травматический разрыв селезенки, острый аппендицит.

При купировании осложнений необходим индивидуальный подход к каждому пациенту.

При перфорации толстой кишки показана экстренная операция. Лапароскопический доступ при перфорации толстой кишки, а также закрытие перфорационного отверстия из просвета кишки с помощью клипс наименее травматичны и перспективны.

Осложнения могут быть и при выполнении виртуальной компьютерной колоноскопии. При этом

очень важно знать факторы риска возможных осложнений и методы предупреждения и купирования их.

Необходим мониторинг осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baccaro L.M., Markelov A., Wilhelm J. et al. Pneumoperitoneum after virtual colonoscopy: causes, risk factors, and management. *Am. Surg.* – 2014 Jun; 80 (6): 549-54.
2. Blero D., Devière J. Endoscopic complications--avoidance and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. – Hepatol.* 2012 Feb 14; 9 (3): 162-72.
3. Case Report. Tension Pneumothorax, Pneumoperitoneum, and Cervical Emphysema following a Diagnostik Colonoscopy. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Emergency Medicine Volume. – 2013, Article ID 582287, 3 pages.
4. Chan A.O., Lee L.N., Chan A.C. et al. Predictive factors for colonoscopy complications. *Hong Kong Med. J.* – 2015 Feb; 21 (1): 23-9.
5. Coimbra C., Bouffieux L., Kohnen L. et al. Laparoscopic repair of colonoscopic perforation: a new standard? *Surg. Endosc.* – 2011 May; 25 (5): 1514-7.
6. Cooper G.S., Kou T.D., Rex D.K. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. *JAMA Intern Med.* – 2013 Apr 8; 173 (7): 551-6.
7. Dostalík J., Gunková P., Martínek L. et al. Surgical management of perforations during colonoscopy. *Rozhl. Chir.* – 2011 Jul; 90 (7): 389-92.
8. Ferreira J., Akbari M., Gashin L. et al. Prevalence and lifetime risk of endoscopy-related complications among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013 Oct; 11 (10): 1288-93.
9. Castro G., Azrak M.F., Seeff L.C. et al. Outpatient colonoscopy complications in the CDC's Colorectal Cancer Screening Demonstration Program: a prospective analysis. *Cancer.* – 2013 Aug 1; 119 Suppl 15: 2849-54.
10. Cirt N., Lajarte-Thirouard A.S., Olivie D. et al. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, pneumoperitoneum and retroperitoneum following a colonoscopy with mucosectomy. *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2006 May; 30 (5): 779-82. *Frenc.*
11. Jovanovic I., Zimmermann L., Fry L.C. et al. Feasibility of endoscopic closure of an iatrogenic colon perforation occurring during colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.* – 2011 Mar; 73 (3): 550-5.
12. Kampschreur M.T., Kats-Ugurlu G., van Suylen R.J. et al. Massive rectal blood loss after colonoscopy. [Article in Dutch] *Ned Tijdschr Geneesk.* – 2012; 156 (26): A4567.
13. Kipple J.C. Bilateral tension pneumothoraces and subcutaneous emphysema following colonoscopic polypectomy a case report and of anesthesia considerations. *AANA J.* – 2010 Dec; 78 (6): 462-7.
14. Ko C.W., Dominitz J.A. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2010 Oct; 20 (4): 659-71.
15. Lee S.H., Cheong Y.S. Successful endoscopic repair of an iatrogenic colonic perforation during diagnostic colonoscopy. *J. Am. Board Fam. Med.* – 2012 May-Jun; 25 (3): 383-9.
16. Letter to the Editor. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, pneumoretroperitoneum, and pneumoperitoneum secondary to colonic perforation during colonoscopy. *Korean J. Anesthesiol.* – 2013 December 65 (6 Suppl): S103-S 104.
17. Loughlin M.T., Duncan T.J. Iatrogenic pneumomediastinum and subcutaneous emphysema as a complication of colonoscopy with cold forceps biopsy. *Mil. Med.* – 2012 Apr; 177 (4): 474-6.
18. Makarawo T.P., Damadi A., Mittal V.K. et al. Colonoscopic perforation management by laparoendoscopy: an algorithm. *Endoscopy. J.SLS.* – 2014 Jan-Mar; 18 (1): 20-27.
19. Marwan K., Farmer K.C., Varley C. et al. Pneumothorax, pneumomediastinum, pneumoretroperitoneum and subcutaneous emphysema following diagnostic colonoscopy. *Ann. R. Coll Surg. Engl.* – 2007 Jul; 89 (5): W 20-1.
20. Miranda L., Settembre A., Piccolboni D. et al. Iatrogenic colonic perforation: repair using laparoscopic technique. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* – 2011 Jun; 21 (3): 170-4.
21. Moorman M.L., Miller J.P., Khanduja K.S. et al. Postcolonoscopy appendicitis. *Am. Surg.* – 2010 Aug; 76 (8): 892-5.
22. Navaneethan U., Kochhar G., Phull H. et al. Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients. *J. Crohns Colitis.* – 2012 May; 6 (4): 470-5.
23. Navaneethan U., Parasa S Venkatesh P.G. et al. Prevalence and risk factors for colonic perforation during colonoscopy in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J. Crohns Colitis.* – 2011 Jun; 5 (3): 189-95.
24. Pendsé D.A., Taylor S.A. Complications of CT colonography: a review. *Eur. J. Radiol.* – 2013 Aug; 82 (8): 1159-65.
25. Perrone L., Piacentini F., Minordi L.M. et al. Pneumomediastinum and abdominal pain which correlation. *Raus.* 2005 Jan-Mar; 30 (1): 63-9.
26. Pourmand A Shokoohi. Tension Pneumothorax, Pneumoperitoneum and Cervical Emphysema

- following a Diagnostic Colonoscopy. Case Rep Emerg Med. 2013; 583287.
27. Rana M., Aziz O., Purkayastha S. et al. Colonoscopic perforation leading to a diagnosis of Ehlers Danlos syndrome type IV: a case report and review of the literature. J. Med. Case Rep. – 2011 Jun 23; 5: 229.
28. Sagawa T., Kakizaki S., Iizuka H. et al. Analysis of colonoscopic perforations at a local clinic and a tertiary hospital. World J. Gastroenterol. – 2012 Sep 21; 18 (35): 4898-904.
29. Salit Y., Haddad R., Lefel O. et al. Urgent splenectomy after traumatic colonoscopy. [Article in Hebrew] Harefuah. 2010 Dec; 149 (12): 763-4, 813.
30. Sewitch M.J., Jiang M., Joseph L. et al. Rate of serious complications of colonoscopy in Quebec. Can. J. Gastroenterol. – 2012 Sep; 26 (9): 611-3.
31. Shaw D., Gallardo G., Basson M.D. Post-colonoscopy appendicitis: A case report and systematic review. World J Gastrointest Surg. – 2013 Oct 27; 5 (10): 259-63.
32. Shi X., Shan Y., Yu E. et al. Lower rate of colonoscopic perforation: 110,785 patients of colonoscopy performed by colorectal surgeons in a large teaching hospital in China. Surg. Endosc. – 2014 Aug; 28 (8): 2309-16.
33. Suissa A., Bentur O.S., Lachter J. et al. Outcome and complications of colonoscopy: a prospective multicenter study in northern Israel. Diagn. Ther. Endosc. – 2012; 2012: 612542.
34. Tam M.S., Abbas M.A. Perforation following colorectal endoscopy: what happens beyond the endoscopy suite? Perm J. – 2013 Spring; 17 (2): 17-21.
35. Tarnowski W., Kamiński P., Krześniak N. et al. Management of colonoscopic perforations of large bowel. Pol. Merkur Lekarski. – 2011 Dec; 31 (186): 340-4.
36. Ujihara M., Ando T., Ishiguro K. et al. Hepatic portal venous gas following colonoscopy in a patient with Crohn's disease. Endoscopy. – 2014; 46 Suppl 1 UCTN:E91-2.
37. van der Sluis F.J., Loffeld R.J., Engel A.F. Outcome of surgery for colonoscopic perforation. Colorectal Dis. 2012 Apr; 14 (4): e187-90.

ПЕРВИЧНАЯ МЕЛАНОМА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (обзор литературы)

Титов К.С., Долгопяттов И.А., Аскерова З.М., Атрощенко А.О.

ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва
(директор ГБУЗ МКНЦ ДЗМ – член-корр. РАН, д.м.н., профессор И.Е. Хатьков)

[Ключевые слова: первичная меланома желудочно-кишечного тракта, хирургическое лечение, противоопухолевая терапия]

GASTRO-INTESTINAL MELFNOMA (review)

Titov K.S., Dolgopyatov I.A., Askerova Z.M., Atroshchenko A.O.
Moscow Health Department Clinical Research Center of Moscow, Moscow, Russia

[Key words: primary melanoma, gastrointestinal tract, surgery, anti tumor therapy]

*Адрес для переписки: Титов Константин Сергеевич, ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», Шоссе Энтузиастов, д. 86, Москва, 111123, тел.: (903) 171-04-74, e-mail: ks-titov@mail.ru
Атрощенко Андрей Олегович, e-mail: a.atroshenko@mknc.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Первичная меланома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является очень редким заболеванием, на его долю приходится примерно 1% от числа всех диагностируемых в мире случаев меланом слизистых оболочек и, чаще всего, рассматривается, как метастаз без выявленного первичного очага, вероятнее всего, регрессировавшей меланомы кожи [1,2]. По оценкам Американского ракового общества, ежегодно в США регистрируют около 659 случаев первичных меланом желудочно-кишечного тракта, что составляет 0,47 случаев на 1.000.000 человек [3].

Первичная меланома в 90% случаев локализуется на коже. Согласно данным статистики около 4% пациентов с меланомой кожи имеют метастатическое поражение органов желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто в 70% случаев меланомой поражается тонкая кишка (в том числе, двенадцатиперстная кишка), печень – в 68%, толстая кишка – 22%, желудок – 20%, прямая кишка – в 5%, пищевод – в 4% и анальный канал – в 1% [3]. Столь большая частота метастатического поражения тонкой кишки связана с ее богатым кровоснабжением и лимфооттоком. При анализе биопсийного материала лишь в 5-15% случаях меланомы желудочно-кишечного тракта являются первичными,

что указывает на ее редкость [4].

Наиболее часто меланомой ЖКТ заболевают представители европейской расы, среди которых заболеваемость составляет 95%. Пик заболеваемости первичной меланомой ЖКТ приходится на 75 лет [5]. Меланома может образовываться на слизистой оболочке любого отдела желудочно-кишечного тракта. По распространенности истинные первичные меланомы ЖКТ располагаются следующим образом: анальный канал (31,4%), прямая кишка (22,2%), ротоглотка (32,8%), пищевод (5,9%), желудок (2,7%), тонкая кишка (2,3%) и ободочная кишка (0,9%) [5]. Наиболее часто меланома ЖКТ метастазирует в легкие (54%), печень (35%) и кости (25%) [6].

Факторы риска развития меланомы ЖКТ на сегодняшний день остаются не известными. При любом обнаружении меланомы в ЖКТ пациент должен быть тщательно обследован с целью выявления возможного иного первичного очага, чаще на кожных покровах. На данный момент не существует алгоритмов диагностики и лечения первичных меланом желудочно-кишечного тракта. TNM классификация и стадийность для данной редкой опухоли также не разработаны, в связи с чем все меланомы слизистых оболочек классифицируют по аналогии с меланомой кожи. При первичных меланоме ЖКТ 5-ти летняя выживаемость составляет 25% и медиана выживаемости – 17 месяцев [7,5].

Первичная меланома ротовой полости.

Первичная меланома ротовой полости (ПМРТ) – редкое новообразование, обладающее агрессивным ростом и развивающееся из злокачественно перерожденных меланоцитов слизистой оболочки полости рта. Всемирная организация здравоохранения определяет данное заболевание как злокачественный неоплазм меланоцитов или их предшественников. Меланома образуется из-за пролиферации атипичных меланоцитов в месте соприкосновения эпителия и соединительной ткани. Заболевание также сопровождается восходящей миграцией клеток в слой эпителия и внедрением подлежащей соединительной ткани [8]. Имеются данные, что плотность меланоцитов увеличивается с возрастом, и данное увеличение значительно выше у мужчин [9]. Меланомы ротовой полости чаще всего возникают первично, однако у трети пациентов они появляются на фоне меланоцитарного поражения. Пораженным может быть любой участок ротовой полости, но наиболее распространенные места – это верхние десна и твердое небо. Другие места включают десны нижней челюсти, слизистые оболочки щек и губ и, крайне редко, дно ротовой полости, язык, миндалины, язычок и околушную железу [10]. Распространенность первичной меланомы ротовой полости 2 на 1000000 человек [11]. Доля от всех первичных меланом составляет 7,5% [11]. Меланоз этой локализации является частой находкой у лиц с темной пигментацией из европейских рас, негров, индусов и азиатов [12].

Первоначально опухоль, как правило, бессимптомная, представлена плоскими, желтыми пятнами, или слегка выступающим и малопигментированным поражением. В дальнейшем, появляются такие симптомы, как отек, изъязвление, кровотечение, боль и подвижность зубов и, как правило, симптомы имеют тенденцию к прогрессированию [13].

Увеличенная толщина опухоли повышает риск региональных и отдаленных метастазов, опухоли более 4 мм имеют высокий метастатический потенциал [14]. У 25% пациентов с первичной меланомой ротовой полости наблюдается поражение регионарных лимфатических узлов [15].

Течение заболевания и его прогноз отягчает еще более тот факт, что больные получают специализированную помощь после того, как уже были проведены неудачные и травматичные манипуляции, приводящие к ускорению роста опухоли и к ее распространению [12]. При первичной меланоме ротоглотки: 5-ти летняя выживаемость составляет 12,3-16,6% [14], средняя выживаемость – 2 года.

Первичная меланома пищевода

Слизистые меланомы пищевода является редкими

опухольями. В общей сложности в мировой литературе к 2011 году опубликовано 337 случаев. Первичная меланома составляет только 0,1-0,2% всех злокачественных опухолей пищевода [16]. Опухоль чаще отмечается у жителей Японии [17]. В исследовании Ohashi и соавт. [18] нашли меланоциты в 7,7% здоровых пищевонов среди японского населения. Они обнаружили, что меланоциты, в основном, расположены в нижней части пищевода, и что их число увеличивается в зонах гиперпластического эпителия и хронического эзофагита. Меланомы пищевода в большинстве случаев расположены в средней и нижней третях пищевода и только в 10% случаев расположены в верхней трети [19]. В 25% случаев опухоли не имеют окраски [20].

Пик заболеваемости приходит в возрасте 60-70 лет, соотношение заболевших мужчин и женщин равно примерно 2:1 [19].

В момент первоначального диагноза метастазы присутствуют у 30-40% больных. Частота появления метастазов в региональных лимфатических узлах достигает 40-80%; чаще других поражаются параэзофагеальные и чревные лимфатические узлы, а также лимфатические узлы средостения. Гематогенное метастазирование происходит, в основном, в печень, легкие и головной мозг.

Из-за редкости заболевания до сих пор не установлены стандартные подходы к лечению. В качестве приемлемых вариантов считаются хирургическая резекция и сочетание различных видов адъювантной терапии, однако выбор метода лечения должен быть подобран индивидуально для каждого пациента. В связи с тенденцией опухоли распространяться в продольном направлении вдоль подслизистой, некоторые специалисты полагают, что для полного иссечения опухоли резекцию следует проводить с более широкими хирургическими краями. Медиана общей выживаемости при первичной злокачественной меланоме желудочно-кишечного тракта составляет 17 месяцев, а после резекции первичной меланомы пищевода – от 9 до 14,2 месяцев [21].

Первичная меланома желудка

Первичная меланома желудка – чрезвычайно редкая опухоль: опубликовано менее 20 случаев. Поскольку меланоциты в желудке отсутствуют, происхождение опухолей данной локализации остается неясным. Симптомы, описанные в литературе, неспецифические и включают боль в животе, потерю веса, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и анемию [22]. Средняя выживаемость – 5 месяцев, 5-летней выживаемости нет [5].

Первичная меланома тонкой кишки

Первичные меланомы тонкой кишки являют-

ся очень редкими, в отличие от метастатической меланомы наиболее часто поражающей тонкую кишку. Меланоциты в тонком кишечнике отсутствуют, и происхождение первичной меланомы тонкой кишки остается неизвестным. Возможно, первичная меланома тонкой кишки имеет происхождение из меланобластов, которые мигрируют к дистальному отделу подвздошной кишки через ductus omphalomesenteric [23].

Некоторые авторы ставят под сомнение существование первичной меланомы тонкой кишки, предполагая, что все меланомы в тонком кишечнике являются метастазами из неизвестной или регрессирующей первичной кожной меланомы [24].

В обзоре 18 случаев, наиболее частым расположением опухоли была подвздошная кишка (83%), средний возраст на момент постановки диагноза составлял 54 года, 75% из них имели метастазы в лимфатические узлы брыжейки [25]. Симптомы не специфичны и включают в себя тошноту и рвоту, анорексию, боли в животе, потерю веса, желудочно-кишечные кровотечения с вторичной анемией, инвагинации с кишечной непроходимостью [5]. Первичная меланома тонкой кишки – более агрессивное заболевание с плохим прогнозом по сравнению с кожной формой меланомы. Возможные причины обусловлены поздней диагностикой и быстротой роста опухоли в условиях богатой сосудистой и лимфатической сети слизистой оболочки кишечника [4]. Пятилетняя выживаемость при первичной меланоме тонкой кишки – 10% [4], средняя выживаемость – 16 месяцев [5].

Первичная меланома ободочной кишки

Первичная меланома ободочной кишки является исключительно редкой опухолью. До настоящего момента имеются 12 случаев, опубликованных в литературе [26]. Средний возраст пациентов 60 лет, без гендерных различий. В большинстве зарегистрированных случаев опухоли были расположены в слепой кишке и восходящей ободочной кишке – 65% [26]. Наиболее частыми симптомами являются кишечное кровотечение – 50%, боли в животе – 20%, обструкция – 20% и потеря веса – 16% [4]. Пятилетняя выживаемость при меланоме ободочной кишки – 33%, средняя выживаемость – 27,5 месяцев [4].

Первичная меланома прямой кишки и анального канала

Является самой распространенной среди первичных меланом желудочно-кишечного тракта, и занимает третье место по встречаемости после меланомы кожи и глаза. Составляет 16,5% от всех меланом слизистых [11].

Наличие меланоцитов в прямой кишке и анальном канале было доказано [27]. Чаще всего, заболева-

ние возникает у пациентов возраста 65-70 лет, с преобладанием у женщин. За последнее время отмечен рост заболеваемости в 1,5 раза (также как и у кожной меланомы) [28].

Поражаться может прямая кишка и анальный канал или одновременное поражение, но большинство опухолей находится в 6 см от края ануса [29]. Самыми распространенными симптомами аноректальной меланомы являются ректальные кровотечения, боль или дискомфорт, пролапс опухолевых масс через задний проход. Опухоль, как правило, полиповидной формы безпигментная, реже – с пигментацией [30].

Учитывая наиболее распространенную форму в виде полипа а также отсутствие пигментации в 30% случаев, должен быть проведен дифференциальный диагноз с геморроем, т.к. несвоевременная постановка диагноза или же ошибочный диагноз сильно снижают выживаемость пациентов. Пятилетняя выживаемость при меланоме аноректум – 20%, средняя выживаемость – 20 месяцев [31]. Однако при постановке ошибочного диагноза – геморрой и проведения соответствующего лечения наблюдаются следующие показатели: годовая выживаемость – 29%, средняя выживаемость – 6 месяцев [29].

Инструментальная диагностика первичных меланом желудочно-кишечного тракта

Инструментальные методы диагностики имеют большое значение для своевременной постановки диагноза.

Эндоскопия является методом выбора для диагностики меланомы желудочно-кишечного тракта. Черные или с неизменным цветом изменения слизистой (1-5 мм в диаметре) с «яблочной» формой, чаще всего, указывают на наличие меланомы. В настоящее время применение эндоскопического ультразвукового исследования (УЗИ) имеет важную роль в оценке объема поражения, а в сочетании с возможностью взятия биопсии во время исследования является крайне ценным методом исследования.

Капсульная эндоскопия является в настоящее время стандартом и одним из самых чувствительных методов исследования для обнаружения небольшого участка поражения тонкой кишки.

Prakoso E. провел исследование 21 пациента, которым диагностировали меланому и выполнили позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и капсульную эндоскопию. Исходя из данных исследования, можно сделать вывод, что ПЭТ и капсульная эндоскопия может выявить и подтвердить мельчайшие поражения кишечника у пациентов с метастатической меланомой, а также установить наличие первичной меланомы [32].

Компьютерная томография является наиболее часто используемым методом визуализации для постановки диагноза метастатической меланомы, однако с точки зрения обнаружения первичной меланомы ЖКТ обладает невысокой информативностью.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является хорошим методом для выявления метастазов меланомы в мозг и кости. Для аноректальной области МРТ и эндоректальное УЗИ являются оптимальным методом обследования, как для первичной опухоли, так и для выявления метастатического поражения.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является передовым диагностическим методом визуализации. Эта методика использует повышенный метаболизм глюкозы в злокачественных жизнеспособных клетках. Фтордезоксиглюкоза (ФДГ) является одним из наиболее часто используемых радиоизотопов. ФДГ транспортируется в опухолевые клетки также как молекула глюкозы. Существует разница в виде увеличения метаболизма злокачественных клеток по сравнению с нормальными, исходя из чего увеличивается метаболизм глюкозы в клетках, что визуализируется благодаря данной методике. Преимущества ПЭТ для меланомы включают обнаружение самой опухоли, регионарных и отдаленных метастазов. Наличие или отсутствие регионарных метастазов в лимфоузлах является важным прогностическим фактором для пациентов с меланомой. Чувствительность ФДГ ПЭТ варьирует от 8% до 100%. Чувствительность составляет 23%, 83% и 100% для лимфатического узла менее 5 мм, 6-10 мм и больше 10 мм в диаметре, соответственно. Поэтому ФДГ ПЭТ не может быть исследованием выбора для оценки регионарных метастазов. Однако, учитывая возможность точной идентификации местоположения и количества метастатических поражений, может иметь важное значение для хирургического планирования. В нескольких исследованиях было показано, что ФДГ ПЭТ было более точным, чем обычные методы, такие как УЗИ, КТ и МРТ. ФДГ ПЭТ наиболее часто используется для подтверждения предполагаемых или известных отдаленных метастазов. Чувствительность варьирует от 79% до 92%, а специфичность – от 86% до 90%. В нескольких докладах было показано, что после проведения ФДГ ПЭТ у 17-48% пациентов был изменен их план лечения.

Таким образом, остаётся актуальным дальнейшее углубленное изучение особенностей диагностики, а также клинического течения прогноза и чувствительности к отдельным видам системного лечения. *Хирургическое лечение первичных меланом ЖКТ*
Для первичной меланомы ротовой полости при-

меняется местное иссечение тканей с регионарной лимфодиссекцией.

Радикальная операция при хирургическом лечении злокачественной меланомы полости рта оказывается очень часто невозможной, ввиду особенностей анатомии.

Лучевая паллиативная терапия, системная химиотерапия и иммунотерапия имеют небольшую эффективность. Надежда на успех кроется, преимущественно, в своевременном, раннем обнаружении бластоматозных поражений и профилактическом лечении пренеоплазий ротовой полости [12]. Основным методом хирургического лечения первичной меланомы пищевода является радикальная операция с удалением регионарных лимфоузлов (R0). В связи с эволюцией эндоскопических технологий имеются альтернативные методы, такие как эндоскопическая резекция слизистой оболочки и местная абляция, однако данных по данным методикам недостаточно [4].

Учитывая крайнюю редкость первичной меланомы желудка на сегодняшний день недостаточно данных о применении определенной хирургической методики. Так же сложно сказать о радикальности оперативного вмешательства (эндоскопическая мукозэктомия или открытое радикальное вмешательство в объеме резекции желудка или гастрэктомии (R0)). Главным ориентиром может служить стадия опухоли, а также возраст пациента и его сопутствующие заболевания.

Операция является методом выбора у пациентов с первичной меланомой тонкой кишки. Сегментарная резекция является операцией выбора [5]. Для локализованной первичной меланомы ободочной кишки хирургическая операция является основой лечения. Невозможно точно сказать, что является стандартом объема операции из-за ограниченности данных. Большинству пациентов, у которых наблюдалась данная патология, была выполнена резекция толстой кишки по тем же принципам, как и при раке.

Хирургическое лечение является основным методом лечения первичной аноректальной меланомы. Объем хирургического вмешательства (радикальная резекция, иссечение опухоли и лимфодиссекция) остается обсуждаемым. Ранее некоторые исследования предлагали всегда выполнять брюшно-промежностную экстирпацию, в связи с радикальным вмешательством. Профилактическая двусторонняя паховая лимфаденэктомия у пациентов с клинически не измененными лимфатическими узлами не показала увеличения общей выживаемости. Местное лечение первичной опухоли является альтернативой экстирпации. Отсутствие колостомы, меньшее число осложнений, выглядит привле-

кательной альтернативной и предлагается в качестве метода выбора первого этапа лечения [33].

Радикальная резекция прямой кишки может потребоваться у отдельных пациентов с большой первичной опухолью с вовлечением сфинктера, с локальным рецидивом заболевания после иссечения, а также при метастазах в лимфатические узлы, в том числе, и паховой области.

Лекарственная терапия диссеминированной первичной меланомы ЖКТ

На данный момент известно, что применение адъювантной химиотерапии для больных с первичной меланомой желудочно-кишечного тракта, а так же ее диссеминированных форм не эффективно. Однако улучшение понимания генетических изменений при первичных меланомах слизистых может улучшить применение таргетной терапии и, тем самым, снизить смертность.

Открытие КИТ-активирующей мутации в меланоме дало надежду, что ингибиторы С-КИТ, такие как иматиниб и сунитиниб, могут быть эффективными терапевтическими агентами против этого агрессивного заболевания. Nodi с соавт. [34] сообщили о полном ответе на лечение иматинибом в случае КИТ-мутации при меланоме прямой кишки. Minor с соавт. [35] зарегистрировали один случай полной ремиссии в течение 15 месяцев, а два частичных ответа (продолжительностью 1 и 7 месяцев) у пациентов с КИТ-мутациями опухолей, пролеченных сунитинибом. Редкость первичной меланомы слизистых и тот факт, что КИТ-мутации присутствуют только у некоторых пациентов, затрудняют проведение большого клинического исследования. Открытие различных генетических мутаций у различных подтипов меланомы, а также наличие различных мутаций в пределах одного и того же подтипа, приводят к новым молекулярным классификациям меланом. Вместе с развитием таргетной терапии, это может обеспечить специфическое лечение для пациентов в соответствии с основными молекулярными изменениями, присутствующими в конкретной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичные меланомы желудочно-кишечного тракта, вне зависимости от их локализации, являются крайне редкими и агрессивными опухолями с высоким уровнем летальности и плохими показателями выживаемости. Оптимизация диагностических мероприятий и настороженность врачей любых профилей являются неотъемлемой частью улучшения показателей. Так же следует учитывать перспективность изучения иммунологических

и молекулярно-генетических особенностей данной меланомы и перспективность применения иммунно- и таргетной терапии в комплексном лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elsayed A.M., Albahra M., Nzeako U.C. et al. Malignant melanomas in the small intestine: a study of 103 patients. *Am. J. Gastroenterol.* – 1996; 91 (5): 1001-1006.
2. Woollons A., Derrick E.K., Price M.L. et al. Gastrointestinal malignant melanoma. *Int. J. Dermatol.* – 1997; 36 (2): 129-131.
3. Cheung M.C., Perez E.A., Molina M.A. et al. Defining the Role of Surgery for Primary Gastrointestinal Tract Melanoma *J. Gastrointest. Surg.* – 2008; 12: 731-738.
4. Thawatchai Akaraviputh and Atthaphorn Trakarnsanga Surgical management of malignant melanoma of gastrointestinal tract. – 2011; 15: 64-7.
5. Cheung M.C., Perez E.A., Molina M.A. et al. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J. Gastrointest. Surg.* – 2008; 12: 731-8.
6. DeMatos P., Tyler D.S., Seigler H.F. Malignant melanoma of the mucous membranes: a review of 119 cases. *Ann. Surg. Oncol.* – 1998; 5: 733-42.
7. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer.* – 1998; 83: 1664-1678.
8. Lingen M.W., Kalmar J.R., Karrison T. et al. *Oral Oncol.* – 2008 Jan; 44 (1): 10-22.
9. Yanagi K., Haneji N., Ishimaru N. et al. Immunopathological analysis of mucosalmelanocyte distribution in the human lower lip of the elderly. *Pathobiology.* – 1996; 64: 156-60.
10. Hicks M.J., Flaitz C.M. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral. Oncol.* – 2000; 36: 152-69.
11. McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A. et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* – 2005; 103: 1000-7.
12. Takagi M., Ishikawa G., Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in japan. With Special Reference to Mucosal Melanosis. *Cancer.* – 1974; 34: 358-370.
13. Devi P., Bhovi T., Jayaram R.R. et al. Malignant melanoma of the oral cavity showing satellitism. *J. Oral Sci.* – 2011; 53: 239-44.
14. Hicks M.J., Flaitz C.M. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol.* – 2000; 36: 152-69.
15. Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M. et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck.

Head Neck. – 2002; 24: 247-57.

16. Bisceglia M., Perri F., Tucci A. et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. *Adv. Anat. Pathol.* – 2011; 18: 235-52.
17. Iwanuma Y., Tomita N., Amano T. et al. Current status of primary malignant melanoma of the esophagus: clinical features, pathology, management and prognosis. *J. Gastroenterol.* – 2012; 47: 21-8.
18. Ohashi K., Kato Y., Kanno J. et al. Melanocytes and melanosis of the oesophagus in Japanese subjects--analysis of factors effecting their increase. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* – 1990; 417: 137-43.
19. Sabanathan S., Eng J., Pradhan G.N. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* – 1989; 84: 1475-81.
20. Stringa O., Valdez R., Beguerie J.R. et al. Primary amelanotic melanoma of the esophagus. *Int. J. Dermatol.* – 2006; 45: 1207-10.
21. Sakamoto H., Uedo N., Iishi H. et al. Gastrointest. Endosc. – 2003 May; 57 (6): 773-7.
22. Jelincic Z., Jakic-Razumovic J., Petrovic I. et al. Primary malignant melanoma of the stomach. *Tumori.* – 2005; 91: 201-3.
23. Amar A., Jougon J., Edouard A. et al. Primary malignant melanoma of the small intestine. *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1992; 16: 365-7.
24. Elsayed A.M., Albahra M., Nzeako U.C. et al. Malignant melanomas in the small intestine: a study of 103 patients. *Am. J. Gastroenterol.* – 1996; 91: 1001-6.
25. Krüger S., Noack F., Blöchle C. et al. Primary malignant melanoma of the small bowel: a case report and review of the literature. *Tumori.* – 2005; 91: 73-6.
26. Khalid U., Saleem T., Imam A.M. et al. Pathogenesis, diagnosis and management of primary melanoma of the colon. *World J. Surg. Oncol.* – 2011; 9: 14.
27. Clemmensen O.J., Fenger C. Melanocytes in the anal canal epithelium. *Histopathology.* – 1991; 18: 237-41.
28. Coté T.R., Sobin L.H. Primary melanomas of the esophagus and anorectum: epidemiologic comparison with melanoma of the skin. *Melanoma Res.* – 2009; 19: 58-60.
29. Zhang S., Gao F., Wan D. Effect of misdiagnosis on the prognosis of anorectal malignant melanoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2010; 136: 1401-5.
30. Chute D.J., Cousar J.B., Mills S.E. Anorectal malignant melanoma: morphologic and immunohistochemical features. *Am. J. Clin. Pathol.* – 2006; 126: 93-100.
31. Droesch J.T., Flum D.R., Mann G.N. Wide local excision or abdominoperineal resection as the initial treatment for anorectal melanoma? *Am. J. Surg.* – 2005; 189: 446-9.
32. Prakoso E., Fulham M., Thompson J.F. et al. Capsule endoscopy versus positron emission tomography for detection of small: a pilot study. – 2011; 72: 428-5.
33. Zhou H.T., Zhou Z.X., Zhang H.Z. et al. Wide local excision could be considered as the initial treatment of primary anorectal malignant melanoma. *Chin. Med. J.* – 2010; 123: 585-8.
34. Hodi F.S., Friedlander P., Corless C.L. et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J. Clin. Oncol.* – 2008; 26: 2046-51.
35. Minor D.R., Kashani-Sabet M., Garrido M. et al. Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations. *Clin. Cancer Res.* – 2012; 18: 1457-63.

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ (обзор литературы)

Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Шубин В.П.

ФГБУ «ГНЦК им.А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А. Шелыгин)

[Ключевые слова: колоректальный рак, микросателлитная нестабильность, синдром Линча, ген BRAF]

MICROSATELLITE INSTABILITY IN COLORECTAL CANCER (review)

Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Shubin V.P., Kashnikov V.N.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

[Keywords: colorectal cancer, microsatellite instability, Lynch syndrome, BRAF gene]

Адрес для переписки: Цуканов Алексей Сергеевич, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423, e-mail: info@gncr.ru

В настоящее время определение микросателлитной нестабильности (МСН) при колоректальном раке становится все более актуальным. Это исследование способствует эффективному скринингу пациентов с синдромом Линча, а также позволяет решить вопрос о целесообразности назначения химиотерапии у больных со второй стадией рака толстой кишки. Кроме того, анализ МСН помогает уточнить прогноз заболевания у пациентов, в чьих опухолях выявляется соматическая мутация в гене BRAF. Все эти аспекты будут рассмотрены в данной статье.

Микросателлиты – участки ДНК, состоящие из многократно повторяющегося элемента. В качестве таких элементов выступают от одного до шести нуклеотидов (Рис. 1). Микросателлиты более-менее равномерно распределены по геному человека, и в большинстве случаев не несут никакой смысловой нагрузки, в связи с чем и получили свое название.

В 1993 году 3 независимыми группами исследователей при изучении ДНК колоректального рака было показано, что в существенной части опухолей обнаруживается феномен МСН, т. е. изменение числа повторяющихся нуклеотидов в сравнении с их количеством в ДНК из нормальной ткани [12,20,25]. В большинстве случаев в опухолевой

ткани обнаруживалось меньшее количество повторяющихся нуклеотидов (Рис. 1).

В настоящее время известно, что МСН выявляется более чем в 95% опухолей, которые обусловлены синдромом Линча. Кроме того, МСН определяется в 12% случаев sporadic рака толстой кишки [33]. При этом причиной возникновения МСН в опухоли в любом случае является инактивация генов системы репарации ДНК (mismatch repair system), которая может быть обусловлена как наследственной причиной, так и соматической.

К белкам системы репарации ДНК относятся MSH2, MSH6, MLH1 и PMS2. Первые 2 белка в этой системе отвечают за поиск ошибочно спаренных оснований. Эти ошибки возникают во время синтеза ферментом полимеразой цепи ДНК. В том случае, когда комплекс белков MSH2-MSH6 обнаруживает ошибку, к нему присоединяется гетеродимер, включающий белки MLH1 и PMS2. В дальнейшем к комплексу, состоящему уже из 4 белков, «подходит» экзонуклеаза, которая и расщепляет участок ДНК, содержащий ошибку. После этого полимеразой достраивает цепь ДНК правильно спаренными нуклеотидами [11].

Как указывалось выше, инактивация генов системы репарации ДНК может быть обусловлена наследственной причиной, а именно – герминальной

Участок ДНК в клетках нормальной ткани---TGAGCGCGCGCGCGCGCGAGCT---

Участок ДНК в клетках опухолевой ткани---TGAGCGCGCGCGCGAGCT---

Рисунок 1. Микросателлитная нестабильность представляет собой изменение количества повторяющихся нуклеотидов в ДНК опухолевых клеток

мутацией в одном из генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* или *PMS2*, которые выявляются у пациентов с синдромом Линча. Однако впервые семью, которая включала 146 случаев рака толстой кишки, желудка или эндометрия описал не Lynch H.T., а другой американский исследователь – Warthin A.S., и произошло это событие в 1913 году. Поскольку представители данной семьи прибыли в Америку из Германии, доктор Warthin A.S. дал ей обозначение «семья G» [31]. Однако после его смерти в 1931 году отслеживание данной семьи прекратилось на долгие годы. И уже повторное «открытие» этого синдрома принадлежит также американскому ученому Lynch H.T., который в 1965 году описал «семью N» (по месту проживания – штат Небраска), у представителей которой также встретились случаи неполипозного колоректального рака. В дальнейшем, именно Lynch H.T. вел поиск и исследование таких семей, что позволило дать этому синдрому его имя [1,17].

Примерно 3% всех случаев колоректального рака обусловлены синдромом Линча. При этом первая опухоль у европейцев и североамериканцев развивается, преимущественно, (60-80% случаев) в правых отделах толстой кишки [10]. Частота встречаемости синдрома Линча у европейцев составляет, примерно, 1:1000. Таким образом, до 1 000 000 человек в Европе имеют патогенную мутацию в одном из генов репарации ДНК, что с вероятностью в 70-75% может привести к развитию у них рака толстой кишки [10,22]. Кроме того, у таких пациентов могут возникать опухоли эндометрия, органов мочевыделительной системы, молочной железы, тонкой кишки, желудка и т. д. Целесообразность генетической диагностики синдрома Линча продиктована необходимостью индивидуального клинического мониторинга пациента, выполнения у него расширенного объема оперативного вмешательства в случае развития рака толстой кишки, а также возможностью эффективного применения таргетного препарата Pembrolizumab [10,15].

Клинический мониторинг пациентов с синдромом Линча должен включать проведение колоноскопии с возраста 20-25 лет ежегодно, а также эзофагогастродуоденоскопию, выполнение УЗИ брюшной полости, анализ мочи и гинекологические обследования у женщин с возраста 30-35 лет также ежегодно [10].

В случае развития опухоли толстой кишки пациенту показано выполнение колэктомии с формированием илеоректального анастомоза из-за высокого риска развития метакронной опухоли в оставшихся отделах толстой кишки в случае выполнения стандартного объема оперативного вмешательства. Однако при возникновении первого эпизода колоректального рака у пациента в возрасте

старше 60 лет возможно выполнение стандартной резекции. В любом случае, объем планируемой операции необходимо обсудить с больным, так как именно за ним остается принятие окончательного решения [10].

Наиболее перспективным представляется применение у пациентов с синдромом Линча нового препарата Pembrolizumab, эффективность которого доказана высокими показателями как безрецидивной, так и общей выживаемости у такого рода больных [15].

Описанный алгоритм клинического мониторинга и лечения пациентов с синдромом Линча однозначно указывает на необходимость отбора пациентов с наследственными мутациями в генах системы репарации ДНК. Однако невозможность проведения генетического исследования у всех больных колоректальным раком диктует необходимость разработки рациональных критериев, позволяющих целенаправленно проводить поиск мутаций.

Впервые такие критерии были предложены в Амстердаме Vasen H.F. и соавт. в 1991 году. Они указывали на высокую вероятность синдрома Линча у пациентов с неполипозным колоректальным раком в возрасте до 50 лет, имеющих еще как минимум 2 родственников из разных поколений, пораженных раком толстой кишки [28]. В 1999 году эти рекомендации расширили дополнительным пунктом о случаях рака другой локализации [30]. В настоящее время наиболее часто применяются именно вторые Амстердамские критерии, разработанные в 1999 году. При этом в 1996 году американскими исследователями были предложены оригинальные, а в 2004 – пересмотренные рекомендации Бетезда [27]. Эти рекомендации в большинстве пунктов повторяли Амстердамские критерии, но также имели указание на целесообразность изучения МСН в образце опухоли больного.

В 1997 году, после выхода оригинальных рекомендаций Бетезда, была предложена первая панель для исследования МСН в опухолях толстой кишки. Данная панель включала 2 мононуклеотидных маркера, таких как BAT25 и BAT26, а также 3 динуклеотидных маркера: D5S346, D2S123 и D17S250. Результаты исследования трактовались следующим образом: опухоль микросателлитно-стабильна (microsatellite stable [MSS]), когда все маркеры не изменены; опухоль с низким уровнем МСН, когда изменен 1 маркер (low level of microsatellite instability [MSI-L]); опухоль с высоким уровнем МСН, если изменено более 1 маркера (high level of microsatellite instability [MSI-H]) [7]. В 2002 году выходит вторая панель для определения МСН в колоректальных опухолях, которая включает все 5 мононуклеотидных маркеров: BAT25,

BAT26, NR21, NR22 и NR24 [24]. В настоящее время для генетической диагностики МСН, в основном, применяются именно эти 2 панели. Определять МСН возможно с помощью методов электрофореза и фрагментного анализа [3,5].

Крайне важно отметить, что исследование МСН в образце опухоли пациента позволяет проводить дифференциальный диагноз больных с синдромом Линча и семейным колоректальным раком X типа, для которого характерны случаи неполипозного колоректального рака у нескольких кровных родственников в возрасте, как правило, старше 50 лет. При этом мутации в генах системы репарации ДНК у этих больных не встречаются и, соответственно, в их опухолевой ткани не определяется МСН [21].

В 2014 году в ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России были предложены собственные критерии поиска российских пациентов с синдромом Линча [3]. Они также указывали на целесообразность исследования МСН в опухолевой ткани толстой кишки у пациентов в возрасте моложе 45 лет или у больных, страдающих колоректальным раком, в семье которых отмечено наличие 2 и более случаев Линча-ассоциированных опухолей у кровных родственников. Эффективность использования предложенных критериев у российских пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, превысила показатели выявления синдрома Линча, как при использовании Амстердамских критериев, так и рекомендаций Бетезда [3].

Помимо генетических методов поиска МСН в колоректальных опухолях, возможно использование и иммуногистохимического (ИГХ) метода. С помощью метода ИГХ определяется экспрессия белков системы репарации ДНК. Отсутствие определенного белка предполагает наличие наследственной мутации в соответствующем гене [9].

Для сравнения генетических и ИГХ методов определения МСН рассчитывались показатели их чувствительности и специфичности. Так, показатель чувствительности генетических методов у пациентов с мутациями в генах *MLH1* и *MSH2* составляет от 80 до 91%, а при мутациях в генах *MSH6* и *PMS2* – от 55% до 77%. Показатель специфичности генетических тестов составляет 90%. Чувствительность метода ИГХ – 83%, а специфичность – 89% [6]. Однако эти показатели могут варьировать в зависимости от используемых в различных лабораториях методик и панелей определения МСН. Так, наиболее интересными, ввиду размера анализируемой выборки, представляются результаты немецких исследователей. У 230 пациентов с подтвержденным диагнозом синдром Линча, генетически МСН была определена во всех 230 образцах опухо-

ли, т. е. чувствительность метода составила 100%. Однако при использовании метода ИГХ МСН была выявлена только в 216 образцах, таким образом, чувствительность метода была 94% [8]. При этом стоит отметить, что в данном случае методом ИГХ исследовались только белки *MLH1* и *MSH2*, а при изучении всех 4 белков показатель чувствительности мог быть выше [29].

Как указывалось ранее, МСН может выявляться не только при синдроме Линча, но и в 12% спорадических опухолей [33]. В данном случае она обусловлена биаллельным гиперметилированием промоторного участка гена *MLH1* [26]. Интересным является тот факт, что МСН встречается у 20-22% пациентов со 2 стадией заболевания, у 12% больных с 3 стадией и только у 2-4% пациентов с 4 стадией заболевания [2,23]. Стоит также отметить, что почти у половины больных старше 90 лет в опухоли выявляется МСН [13]. Исследовать МСН у спорадических пациентов целесообразно при 2 стадии заболевания для решения вопроса о необходимости проведения адъювантной химиотерапии [14]. Важно подчеркнуть, что наличие МСН в опухолевой ткани пациента является положительным фактором прогноза [4,14]. Вместе с тем, в 40-50% спорадических опухолей с МСН встречаются соматические мутации в гене *BRAF*, что само по себе является фактором крайне неблагоприятного прогноза [32]. Рассмотрим более подробно ситуации, при которых целесообразно проводить исследование МСН при спорадических опухолях толстой кишки.

Исследование РЕТАСС-3, проведенное у 1254 больных колоректальным раком, выявило, что показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости пациентов как со 2, так и с 3 стадией заболевания зависят от наличия или отсутствия в опухоли МСН. У пациентов, у которых определялась МСН в опухолевой ткани, показатели выживаемости были существенно выше [14]. Назначение адъювантной химиотерапии (5 – ФУ) не оказывало какого-либо существенного влияния на показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости пациентов со 2 стадией колоректального рака, у которых имелась МСН в опухолевой ткани [14].

Как указывалось выше, у части пациентов с МСН в опухоли встречаются соматические мутации в гене *BRAF*. При этом, по разным данным, мутации в гене *BRAF* встречаются у 8-15% пациентов с колоректальным раком. Мутации в гене *BRAF*, как правило, обнаруживаются у больных после 70-75 лет, и являются факторами плохого прогноза. Наиболее часто в гене *BRAF* встречается мутация p.V600E, которая индуцирует миграцию и инвазивные свойства клеток аденокарциномы [18,32].

С целью выяснения прогноза у пациентов, в чьих опухолях одновременно встречались МСН и мутация в гене *BRAF*, проводилось несколько исследований. Наиболее крупной является работа американских авторов, проанализировавших данные 1253 больных с колоректальным раком [16]. Мутация в гене *BRAF* была обнаружена у 182 (14,5%) пациентов, а МСН – у 193 (15,4%) больных. Из 193 пациентов с МСН у 101 (52%) имелась и соматическая мутация в гене *BRAF*. Показатели безрецидивной и общей выживаемости пациентов с МСН-опухолями были выше у больных без мутации в гене *BRAF*, в сравнении с теми, у кого она встретилась. При этом показатели общей выживаемости пациентов в группе с МСН были выше, вне зависимости от мутации в гене *BRAF*, по сравнению с пациентами с микросателлитно-стабильными опухолями (МСС) [16].

Еще более интересные данные были получены исследователями из Японии, которые проанализировали 472 образца колоректального рака [19]. Микросателлитная нестабильность была выявлена в 44 (9,3%) образцах опухоли. Из них в 18 (40,9%) случаях имелась мутация в гене *BRAF*. Из 428 пациентов с МСС-опухолями мутация в гене *BRAF* обнаружилась у 23 (5,4%) человек. При этом выявлено статистически значимое отрицательное влияние мутации гена *BRAF* на показатели общей 5-летней выживаемости у пациентов с МСС-опухолями ($p=0,0004$; $HR=2,621$). Однако не выявлено статистически значимой разницы в показателях 5-летней общей выживаемости больных с МСН-опухолями в зависимости от наличия или отсутствия мутации в гене *BRAF* ($p=0,4655$; $HR=0,6443$). Нельзя не упомянуть про еще одно мультицентровое исследование о влиянии мутации в гене *BRAF* и МСН на прогноз заболевания, проведенное у европейских пациентов с метастатическим колоректальным раком [31]. Было изучено 3063 образца колоректального рака. Микросателлитная нестабильность выявлена в 153 (5,0%) случаях, а мутация в гене *BRAF* – в 250 (8,2%). При этом мутация в гене *BRAF* встретилась у 53 (34,6%) пациентов с МСН-опухолями и у 197 больных с МСС-опухолями ($p<0,001$). Показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости были хуже как у больных с МСН-опухолями (по сравнению с пациентами с МСС-опухолями) (HR 1.33, 95% ДИ [1.12-1.57] и HR 1.35, 95% ДИ [1.13-1.61], соответственно), так и у пациентов с мутацией в гене *BRAF* по сравнению с пациентами без данной мутации (HR 1.34, 95% ДИ [1.17-1.54] и HR 1.91, 95% ДИ [1.66-2.19], соответственно). В результате, авторы указывают, что наличие МСН и мутация в гене *BRAF* являются факторами плохого прогноза у пациентов с метастатическим колоректальным раком,

однако, предполагают, что плохой прогноз у пациентов с МСН-опухолями может быть обусловлен в большей степени наличием у них мутации в гене *BRAF*.

Таким образом, определение МСН при колоректальном раке крайне важно у пациентов до 45 лет или у больных с отягощенным семейным анамнезом для дальнейшей генетической диагностики синдрома Линча, так как данный синдром устанавливается только на основании наличия наследственной мутации в одном из генов системы репарации ДНК. Кроме того, определение статуса МСН показано пациентам со 2 стадией колоректального рака для решения вопроса о назначении адъювантной химиотерапии, а также тем больным, у которых была выявлена соматическая мутация в гене *BRAF* с целью уточнения прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семенов Д.А., Ачкасов С.И., Цуканов А.С. и соавт. Синдром Линча. От «семьи G» до ДНК-диагностики. Колопроктология. – 2014. – №3. – с. 57-61.
2. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки. Онкологическая колопроктология. – 2012. – №3. – с. 19-25.
3. Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и соавт. Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм неполипозного колоректального рака среди российских пациентов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – т. 24. – №2. – с. 78-84.
4. Чернышов С.В. Скрининг колоректального рака. Обзор литературы. Колопроктология. – 2009. – № 2. – с. 55-59.
5. Янус Г.А., Корнилов А.В., Суспицын Е.Н. и соавт. Молекулярно-генетическая диагностика наследственного неполипозного рака толстой кишки. Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 2. – с. 29-38.
6. Berg A., Armstrong K., Botkin J. et al. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Genet. Med. – 2009 Jan; 11 (1): 35-41.
7. Dietmaier W., Wallinger S., Bocker T. et al. Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. Cancer. Res. – 1997 Nov; 57 (21): 4749-56.
8. Engel C., Forberg C., Holinski-Feder E. et al. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite

- analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int. J. Cancer.* – 2006 Jan 1; 118 (1): 115-22.
9. Evans D.G., Walsh S., Hill J. et al. Strategies for identifying hereditary nonpolyposis colon cancer. *Semin. Oncol.* – 2007 Oct; 34 (5): 411-7.
 10. Giardiello F., Allen J., Axilbund J. et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Dis. Colon. Rectum.* – 2014 Aug; 57 (8): 1025-48.
 11. Gruber S. New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing. *Gastroenterology.* – 2006 Feb; 130 (2): 577-87.
 12. Ionov Y., Peinado M., Malkhosyan S. et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colorectal carcinogenesis. *Nature.* – 1993 Jun 10; 363 (6429): 558-61.
 13. Kakar S., Burgart L.J., Thibodeau S.N. et al. Frequency of loss of hMLH1 expression in colorectal carcinoma increases with advancing age. *Cancer.* – 2003 Mar 15; 97 (6): 1421-7.
 14. Klingbiel D., Saridaki Z., Roth A. et al. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann. Oncol.* – 2015 Jan; 26 (1): 126-32.
 15. Le D., Uram J., Wang H. et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med.* – 2015 Jun 25; 372 (26): 2509-20.
 16. Lochhead P., Kuchiba A., Imamura Y. et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J. Natl. Cancer Inst.* – 2013 Aug 7; 105 (15): 1151-6.
 17. Lynch H.T., Shaw M.W., Magnuson C.W. et al. Hereditary factors in cancer: study of two large Midwestern kindreds. *Arch. Intern. Med.* – 1966 Feb; 117 (2): 206-12.
 18. Makrodouli E., Oikonomou E., Koc M. et al. BRAF and RAS oncogenes regulate Rho GTPase pathways to mediate migration and invasion properties in human colon cancer cells: a comparative study. *Mol. Cancer.* – 2011 Sep 23; 10: 118.
 19. Nakaji Y., Oki E., Nakanishi R. et al. Prognostic value of BRAF V600E mutation and microsatellite instability in Japanese patients with sporadic colorectal cancer. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* – 2016 Sep 26. [Epub ahead of print].
 20. Peltomaki P., Aaltonen L.A., Sistonen P. et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science.* – 1993 May 7; 260 (5109): 810-2.
 21. Potter J., Lindor N. Genetics of colorectal cancer. *Springer.* – 2008. – p. 185.
 22. Rahner N., Steinke V., Schlegelberger B. et al. Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). *Eur. J. Hum. Genet.* – 2010 Sep; 18 (9).
 23. Roth A.D., Tejpar S., Delorenzi M. et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J. Clin. Oncol.* – 2010 Jan 20; 28 (3): 466-74.
 24. Suraweera N., Duval A., Reperant M. et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology.* – 2002 Dec; 123 (6): 1804-11.
 25. Thibodeau S.N., Bren G., Schaid D.J. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science.* – 1993 May 7; 260 (5109): 816-9.
 26. Thibodeau S., French A., Cunningham J. et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer. Res.* – 1998 Apr 15; 58 (8): 1713-8.
 27. Umar A., Boland C., Terdiman J. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004 Feb 18; 96 (4): 261-8.
 28. Vasen H.F., Mecklin J.P., Khan P.M. et al. International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis. Colon Rectum.* – 1991 May; 34 (5): 424-5.
 29. Vasen H., Moslein G., Alonso A. et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J. Med. Genet.* – 2007 Jun; 44 (6): 353-62.
 30. Vasen H.F., Watsan P., Mecklin J.P. et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* – 1999 Jun; 116 (6): 1453-6.
 31. Venderbosch S., Nagtegaal I., Maughan T. et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin. Cancer Res.* – 2014. – 15; 20 (20): 5322-30.
 32. Warthin A.S. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the Pathological Laboratory of the University of Michigan, 1895-1912. *Arch. Int. Med.* – 1913; 12: 546-55.
 33. Wellbrock C., Karasarides M., Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2004 Nov; 5 (11): 875-85.
 34. Yuan L., Chi Y., Chen W. et al. Immunohistochemistry and microsatellite instability analysis in molecular subtyping of colorectal carcinoma based on mismatch repair competency. *Int. J. Clin. Exp. – Med.* 2015 Nov 15; 8 (11): 20988-1000.

Coloplast® Care



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

Центр поддержки пациентов компании «Колопласт»

8 800 700 11 26

Звонок бесплатный

 **Coloplast**

ДЕТРАЛЕКС®

№1 в номинации «Препарат выбора при лечении венозной недостаточности»
по результатам голосования российских врачей в рамках премии «Russian Pharma Awards 2015»¹

В КОРНЕ ИНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ГЕМОРРОЕ



Краткая инструкция по применению препарата ДЕТРАЛЕКС®

Состав.** Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг: диосмин – 900 мг (90%), флавоноиды в пересчете на гесперидин – 100 мг (10%). **Показания к применению*.** Терапия симптомов хронических заболеваний вен (устранение и облегчение симптомов). Терапия симптомов венозно-лимфатической недостаточности: боль, судороги нижних конечностей, ощущение тяжести и распирания в ногах, «усталость» ног. Терапия проявлений венозно-лимфатической недостаточности: отеки нижних конечностей, трофические изменения кожи и подкожной клетчатки, венозные трофические язвы. Симптоматическая терапия острого и хронического геморроя. **Способ применения и дозы*.** Внутрь. Венозно-лимфатическая недостаточность – 1 таблетка в сутки, предпочтительно утром, во время приема пищи. Острый геморрой – до 3 таблеток в сутки. Хронический геморрой – 1 таблетка в сутки. **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. Если симптомы не исчезают после рекомендуемого курса терапии, следует пройти осмотр у проктолога, который подберет дальнейшую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** Не отмечалось. **Беременность*.** До настоящего времени не было сообщений о нежелательных эффектах при применении препарата беременными женщинами. **Кормление грудью*.** Не рекомендуется прием препарата. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций*.** Побочное действие*. *Часто:* диарея, диспепсия, тошнота, рвота. *Нечасто:* колит. *Редко:* головокружение, головная боль, общее недомогание, сыпь, зуд, крапивница. *Неуточненной частоты:* боль в животе, изолированный отек лица, губ, век. В исключительных случаях – ангионевротический отек. **Передозировка*.** Фармакологические свойства*. Детралекс® обладает венотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозную застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. **Форма выпуска*.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг (блистер) 10x3/6, 9x3 (пачка картонная). **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-003635.

** Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата или получите консультацию специалиста.
АО «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 3-х таблеток в день²

Флеботропный препарат №1 в мире и в России³⁻⁵

1. По версии Russian Pharma Awards 2015 в номинации «Препарат выбора для лечения венозной недостаточности» (для Детралекс® 500 мг). 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Детралекс® П N011469/01-230915. 3. По данным IMS Health. Фармацевтический вестник. 2014; 22(767): 12-13 (для Детралекс® 500 мг). 4. Данные COMCON, апрель 2012 (для Детралекс® 500 мг). 5. Pharma-Q: Мнение провизоров и фармацевтов, апрель 2014 (для Детралекс® 500 мг).

