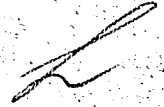


На правах рукописи



Малева Елена Анатольевна

**МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ХРОНИЧЕСКОЙ  
АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ И ЕГО ВЛИЯНИЕ  
НА ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.17 – Хирургия

03.02.03 – Микробиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

27 МАР 2014



005546536

Челябинск – 2014

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:  
кандидат медицинских наук, доцент  
**Грекова Наталья Михайловна**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Телешева Лариса Федоровна**

Официальные оппоненты:

**Ходаков Валерий Васильевич** доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, заведующий

**Туйгунов Марсель Маратович** доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, профессор

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» апреля 2014 года в 10<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 208.117.01 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2014 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Казачкова Элла Алексеевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Хроническая анальная трещина – это одно из самых частых проктологических заболеваний, которое значительно снижает качество жизни пациентов из-за резко выраженного болевого синдрома во время дефекации и кровотечений (Основы колопроктологии. Под ред. Г.И. Воробьева. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 432 с.; Griffin N. et al. Quality of life in patients with chronic anal fissure. *Colorectal Dis.* 2004. Vol. 6. P. 39-44).

Хроническая анальная трещина представляет собой хроническую рану анального канала, причины возникновения и персистенции которой считаются многофакторными и не изученными до конца. Поэтому существуют различные консервативные и хирургические методы лечения, отличающиеся по своей сути и эффективности (Жарков Е.Е. Комплексное лечение хронической анальной трещины.: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2009. 120 с.; Ayantunde A.A., Debrah S.A. Current concepts in anal fissures. *World J. Surg.* 2006. Vol. 30. P. 2246-2260).

В настоящее время «золотым стандартом» в лечении хронической трещины заднего прохода среди отечественных и некоторых зарубежных колопроктологов считается хирургический метод – иссечение трещины с боковой подкожной сфинктеротомией (Грошилин В.С. Комплексное лечение анальных трещин (клинико – анатомо – экспериментальные исследования): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2010. 43 с.; Poh A. et al., Innovations in chronic anal fissure treatment: A systematic review. *World J. Gastrointest. Surg.* 2010. Vol. 2, № 7. P. 231-241). Но отдаленные результаты хирургического лечения не всегда удовлетворяют хирургов и пациентов. Именно поэтому все больше специалистов отказывается от инструментальной сфинктеротомии в пользу ее медикаментозного варианта (Крылов Н.Н. Хроническая анальная трещина. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2008. № 1. С. 5–11.; Garg P., Garg M., Menon G R. Long term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure : A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2013. Vol. 15, № 3. P. 104-117).

При медикаментозной релаксации внутреннего анального сфинктера широко используются донаторы оксида азота, блокаторы кальциевых каналов или инъекции в сфинктер ботулотоксина. Но, несмотря на успех их использования, со временем были выявлены многочисленные недостатки, ограничивающие применение этих препаратов (Загрядский Е.А. Медикаментозное лечение анальных трещин. Е.А. Загрядский. Справочник поликлинического врача. 2002. Т. 2, № 4. с. 72-74; Collins E.E., Lund J.N. A review of chronic anal fissure management. *Tech. Coloproctol.* 2007. Vol. 11. P. 209-223). Кроме того, у некоторых пациентов с хронической анальной трещиной регистрируется отсутствие спазма сфинктера, что требует совершенно иной тактики лечения (Zaghiyan K.N., Fleshner P. Anal fissure. *Colon Rectal Surg.* 2011. Vol. 24, №1. P. 22-30).

По данным литературы большинству трещин сопутствует хроническое воспаление аноректальной зоны (папиллит, криптит, проктит), которое приводит к потере эластических и пластических свойств анодермы, нарушению нормального процесса заживления раневого дефекта и формированию хронической трещины-язвы (Маят К.Е. Анальная трещина: принципы диагностики и лечения. Лечащий Врач. 2009. Режим доступа: <http://www.lvtrach.ru/2009/02/7155320/>; Gee T. et al. Ano-coccygeal support in the treatment of idiopathic chronic posterior anal fissure: a prospective non-randomised controlled pilot trial. *Tech. Coloproctol.* 2013. Vol. 17, № 2. P. 181-186). Также установлено, что воспалительные заболевания толстой кишки в большинстве случаев сопровождаются синдромом дисбактериоза кишечника.

При нарушении симбионтного равновесия снижаются защитные свойства кишечного слизистого барьера и создаются условия для развития персистентного потенциала у

патогенных микроорганизмов (Тарасевич А.В. Регуляция антилизоцимной активности энтеробактерий эндогенными факторами желудочно-кишечного тракта и разработка рациональных подходов к диагностике и коррекции дисбиоза кишечника: дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2004. 149 с.). Внедрение, колонизация и персистенция этих микроорганизмов в дефекте анодермы также может играть существенную роль в хронизации раневого процесса, превращающего острую анальную трещину в трещину-язву, и наряду с другими факторами патогенеза препятствовать его эпителизации (Колоректальная хирургия. Под ред. Р.К.С. Филлипса; пер. с англ. под ред. Г.И. Воробьева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.).

Существует ряд исследований, в которых изучали роль метронидазола в заживлении послеоперационных ран при вмешательствах на прямой кишке и анальном канале. Было доказано, что использование в послеоперационном периоде топического метронидазола приводит к более быстрому заживлению операционных ран анального канала после геморроидэктомии (Ala S. et al. Topical metronidazole can reduce pain after surgery and pain on defecation in postoperative hemorrhoidectomy. Dis. Colon Rectum. 2008. Vol. 51, № 2. P. 235-238.).

Несмотря на эти указания, роль микробного фактора в патогенезе хронической анальной трещины и возможности антибактериальной терапии до сих пор не рассматривалась. В связи с этим разработка способа лечения хронической анальной трещины с учетом ее микробного пейзажа представляется весьма актуальной.

#### **Цель исследования**

Обосновать этиотропную топическую антибактериальную терапию у больных с хронической анальной трещиной для улучшения результатов лечения.

#### **Задачи исследования**

1. Исследовать спектр микроорганизмов, колонизирующих хроническую анальную трещину, и определить их чувствительность к антибактериальным препаратам у пациентов с хронической анальной трещиной.
2. Оценить антилизоцимную активность микроорганизмов, колонизирующих хроническую анальную трещину.
3. Исследовать состав микрофлоры кишечника у больных с хронической анальной трещиной.
4. Оценить состояние слизистой оболочки прямой кишки.
5. Изучить влияние этиотропной топической антибактериальной терапии на динамику клинических признаков хронической анальной трещины и ее эпителизацию.
6. Провести сравнительный анализ клинической эффективности лечения с использованием этиотропной топической антибактериальной терапии, общепринятых консервативных методов и хирургического вмешательства у больных с хронической анальной трещиной.

#### **Методология и методы исследования**

Основным методологическим принципом работы явился комплексный подход к оценке эффективности этиотропной топической антибактериальной терапии у больных с хронической анальной трещиной.

В работе использован комплекс общеклинических, лабораторных, инструментальных, функциональных, химических, бактериологических и статистических методов исследования.

#### **Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора**

Объем фактического материала, арсенал использованных методов исследования, статистическая обработка полученных результатов адекватны поставленной цели и решаемым задачам. Исследования выполнены на сертифицированном лабораторном оборудовании, а обработка данных – с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows (v. 6.0).

Личный вклад автора состоит в его участии на всех этапах выполнения работы, в самостоятельном сборе фактического материала, проведении клинических, бактериологических и микробиологических исследований, статистической обработке и анализе данных, их систематизации и интерпретации, подготовке публикаций и докладов.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы хирургии» (Челябинск, 2010, 2012), Челябинском областном обществе хирургов (Челябинск, 2012); XVI Международной научно-практической конференции «Инновации в науке» (Новосибирск, 2013).

#### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Хроническая анальная трещина колонизирована анаэробными (52,0% случаев в группе исследования и 47,2% в группе сравнения) и аэробными (100%) микроорганизмами. Аэробная микрофлора обладает антилизоцимной активностью и чувствительна в большинстве случаев к фторхинолонам (ципрофлоксацину), аминогликозидам (гентамицину) и цефалоспорином (цефтриаксон, цефуроским).

2. У пациентов с хронической анальной трещиной выявлены микробиологические нарушения в толстой кишке. Видовой состав обнаруженных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов сходен с микрофлорой, выявленной в хроническом дефекте анодермы.

3. Этиотропная топическая антибактериальная терапия приводит к более быстрому купированию клинических симптомов хронической анальной трещины, эндоскопических признаков хронического проктита и эпителизации дефекта анодермы по сравнению с общепринятыми методами консервативного лечения.

#### **Научная новизна работы**

Впервые изучен микробный пейзаж хронической анальной трещины, определен персистентный потенциал (антилизоцимная активность) выявленных микроорганизмов. У пациентов с хронической анальной трещиной выявлен дисбиоз толстого кишечника, проявляющийся уменьшением количества или полным отсутствием представителей резидентной микрофлоры, увеличением уровня условно-патогенных и появлением патогенных микроорганизмов.

Впервые изучено влияние этиотропной топической антибактериальной терапии на купирование болевого синдрома, спазма внутреннего анального сфинктера и процесс эпителизации хронической анальной трещины при консервативном лечении. Обосновано применение этого метода лечения у больных с хронической анальной трещиной.

На основе полученных клинических данных разработан авторский способ консервативного комплексного лечения острых и хронических анальных трещин (патент РФ № 2445100 от 15.06.2010).

Установлено, что этиотропная топическая антибактериальная терапия ускоряет сроки заживления хронической анальной трещины почти в 2 раза, по сравнению с общепринятыми методами консервативной терапии и хирургическим лечением и позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях без выдачи листа нетрудоспособности.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическое значение выполненного исследования состоит в расширении представлений о патогенезе хронической анальной трещины за счет выявления в дефекте анодермы микроорганизмов с персистентными характеристиками и дисбиотических изменений микрофлоры кишечника. Роль этих факторов заключается в поддержании хронического инфекционного процесса, симптомов заболевания и препятствии заживления хронического раневого дефекта анодермы.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости исследования у больных с хронической анальной трещиной микрофлоры, колонизирующей дефект анодермы, и

микробиологического статуса толстой кишки с целью выявления факторов, нарушающих процесс эпителизации трещины и предупреждения рецидивов заболевания.

Показана целесообразность использования в клинической практике этиотропной топической антибактериальной терапии, приводящей к ликвидации болевого синдрома, спазма сфинктера и сокращению сроков заживления анальной трещины, а также купированию эндоскопических признаков хронического проктита, который нередко сопутствует этому заболеванию.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Материалы исследования внедрены в учебный процесс на кафедре факультетской хирургии и кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России; в клинической работе МБУЗ ГКБ №8 г. Челябинска.

#### **Публикации**

Опубликовано всего 14 научных работ, из них по теме диссертации – 13, общим объемом 2,04 печатных листа, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Получен 1 Патент РФ, 6 работ опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 124-х страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 24 рисунками. Указатель списка литературы включает 167 источников (93 отечественных и 74 зарубежных авторов).

#### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** Нами был проведен ретроспективный анализ 30 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении хирургической инфекции и проктологии Дорожной клинической больницы на станции Челябинск с 2005 по 2008 гг. с диагнозом: «Хроническая анальная трещина», которым было выполнено иссечение анальной трещины в просвет прямой кишки по Габриэлю с (или без) задней дозированной трансанальной сфинктеротомией.

С 2008 по 2011 гг. на базе поликлиник городской клинической больницы № 10, городской клинической больницы № 15 г. Челябинска было проведено рандомизированное проспективное контролируемое клиническое исследование, в котором приняли участие 103 пациента, находящиеся на амбулаторном лечении в поликлиниках указанных учреждений по поводу хронической анальной трещины. Все пациенты были разделены методом случайной выборки (метод конвертов) на 2 группы – группа исследования – 50 человек, которым назначали топическую этиотропную антибактериальную терапию и группа сравнения – 53 пациента, получавших стандартную консервативную терапию.

Для контроля показателей рН пристеночной слизи нижнеампулярного отдела прямой кишки и анального канала и сфинктерометрии были выбраны 30 практически здоровых людей.

Всем больным группы исследования и группы сравнения были проведены микробиологические исследования, включающие определение количественного и качественного состава микрофлоры толстой кишки, выявление микрофлоры, колонизирующей хроническую анальную трещину, ее антилизоцимную активность и чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом. У всех пациентов группы исследования и группы сравнения хроническую анальную трещину выявляли при

латеральной тракции ягодиц и визуальном исследовании перианальных складок и анального канала.

После обезболивания (лидокаин спрей 10%) трещины и ее промывания пульсирующей струей физиологического раствора, брали посев из глубины трещины. У выявленных микроорганизмов в титре  $10^5$  и более определяли чувствительность к антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом и антилизоцимную активность по методу Бухарина О.В. Всем пациентам этих 2х групп проводили исследование кала на дисбактериоз.

Определяли функциональное состояние внутреннего сфинктера заднего прохода (сфинктерометрия с помощью переносного клинического сфинктерометра «Peritron» (CardioDesign, Австралия) с анальным датчиком в режиме числовых значений в мм рт. ст.). Для оценки состояния слизистой оболочки прямой кишки проводили anosкопию, во время которой определяли pH пристеночной слизи прямой кишки. Состояние слизистой оболочки определяли согласно номенклатуре Всемирной организации эндоскопии пищеварительного тракта (OMED).

Кроме того для многомерной оценки болевого синдрома пациентам предлагали анкету, включающую болевой опросник МакГилла и визуальную аналоговую шкалу (VAS).

Базовое лечение, назначаемое пациентам обеих групп, состояло из диеты с высоким содержанием пищевых волокон, масляных микроклизм перед стулом (подсолнечное масло 50 мл).

Пациентам группы исследования в дополнение к базовой терапии до получения результатов бак.посева эмпирически назначались свечи с метронидазолом. Далее получали предложенные нами ректальные суппозитории (на которые был получен Патент РФ № 2445100 от 15.06.2010) с антибактериальным препаратом, к которому были чувствительны выявленные аэробные микроорганизмы, 2 раза в день 5 дней. При отсутствии эпителизации назначался другой антибактериальный препарат, к которому была также определена чувствительность, 2 раза в день 5 дней. Если заживление не наступало, то назначались те же суппозитории без антибактериального препарата. Суппозитории готовились в городских аптеках по индивидуальной прописи

В группе сравнения помимо базовой терапии пациенты получали: ректальные суппозитории «Наталид» (ОАО "НИЖФАРМ", Россия), мазь «Ауробин» (ОАО «Гедесон Рихтер», Венгрия), мазь «Эмла» (АстраЗенека АБ, Швеция).

При отсутствии эффекта через 2 недели использовали рутинную терапию второй линии: ректальные свечи «Проктозан» (ОАО "НИЖФАРМ", Россия), мазь «Эмла» (АстраЗенека АБ, Швеция), мазь «Постеризан» (Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik, GmbH, Германия), мазь «Эмла» (АстраЗенека АБ, Швеция). Перечисленные препараты не содержали антибактериальных препаратов. Срок наблюдения составил 28 дней (4 недели).

Если эпителизации анальной трещины не было через 28 дней после начала лечения, пациентам предлагали оперативное лечение. Выполняли фиссурэктомию в просвет прямой кишки по Габриелю с задней дозированной трансанальной сфинктеротомией.

При обработке результатов исследования для непрерывных величин произведен расчет выборочной средней, выборочной дисперсии и ошибки выборочной средней. Для дихотомических и категориальных данных приведены абсолютные числа больных, выборочная оценка долей в процентах. Данные в таблицах представлены в виде выборочного среднего  $\pm$  стандартная ошибка выборочного среднего (внутри таблиц обозначается как  $M \pm m$ ).

Проверка гипотезы о равенстве средних для 2-х групп производилась с использованием критерия Манна-Уитни. Для сравнения дихотомических и категориальных показателей использован критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Были использованы двусторонние варианты критериев. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для изучения связи между показателями рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена с оценкой статистической значимости коэффициента.

При анализе скорости заживления трещины рассчитывалась кумулятивная частота заживления с построением соответствующей кривой.

1. Для демонстрации относительной эффективности лечения мы рассчитывали снижение абсолютного риска операции (САР=ЧИК (число исходов в контрольной группе) – ЧИЛ (число исходов в группе лечения)), 95% доверительный интервал для снижения абсолютного риска (ДИ 95% для САР); снижение относительного риска (СОР=САР/ЧИК) и ЧБНЛ=1/САР – показатель, который демонстрирует сколько больных необходимо подвергнуть исследуемому лечению вместо стандартных методов терапии, чтобы предупредить необходимость одной операции (Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины. Вестник ВолГМУ. 2011. Вып. 2, № 38. С. 3-8).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении историй болезни пациентов, оперированных по поводу хронической анальной трещины (ретроспективное исследование), мы учитывали наличие основных клинических симптомов трещины заднего прохода до операции и их динамику в послеоперационном периоде (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика клинических признаков анальной трещины до и после оперативного лечения (n = 30)

Дни	Наличие спазма сфинктера	Боль при дефекации	Кровотечение при дефекации
До лечения	27 (90,0%)	25 (83,3%)	19 (63,3%)
5-й день	0 (0%)	28 (93,3%)	23 (76,7%)
10-й день	0 (0%)	13 (93,3%)	9 (30,0%)
21-й день	0 (0%)	9 (30,0%)	3 (10,0%)
28-й день	0 (0%)	5 (16,7%)	1 (3,3%)

У 3 (10,0%) человек не был выявлен спазм внутреннего анального сфинктера, поэтому им было выполнено иссечение анальной трещины в просвет прямой кишки по Габриэлю без задней дозированной трансанальной сфинктеротомии.

В раннем послеоперационном периоде после фиссурэктомии отмечался выраженный болевой синдром. Всем пациентам были назначены обезболивающие препараты, 24 (80,0%) больным потребовались наркотические анальгетики. Длительность применения наркотиков составила от одного до 4-х дней, в среднем  $2,2 \pm 0,2$  день. К 28-м суткам после операции болевой синдром различной интенсивности сохранялся у 16,7% пациентов.

Спазм внутреннего анального сфинктера после сфинктеротомии был сразу купирован у всех пациентов.

Из-за наличия послеоперационной раны в анальном канале большинство больных отмечали незначительное кровотечение при дефекации, чаще всего в виде полоски алой крови на кале или помарок на туалетной бумаге. По мере заживления дефекта анодермы этот симптом исчезал.

Перед операцией всем пациентам проводилась ректоскопия под местной анестезией (лидокаин спрей, 10%), что позволило нам оценить состояние слизистой оболочки у пациентов, подвергшихся оперативному лечению (таблица 2).

Таблица 2 – Эндоскопические признаки проктита у пациентов, оперированных по поводу хронической анальной трещины ( $n = 30$ )

Признаки	До операции	После эпителизации раны
Гиперемия слизистой оболочки	30 (100%)	23 (76,7%)
Изменение сосудистого рисунка	23 (76,7%)	19 (63,3%)
Наличие точечных кровоизлияний	13 (43,3%)	4 (13,3%)
Наличие фибрина	5 (16,7%)	0 (0%)
Наличие слизи	21 (70,0%)	16 (53,3%)

У большинства пациентов определялось 3 и более эндоскопических признаков проктита. Так, гиперемия слизистой оболочки была выявлена в 100% случаев, очаговые или диффузные изменения сосудистого рисунка (обеднение или стертость) обнаружены у 76,7% пациентов, наличие слизи на стенках прямой кишки – у 70,0%. Реже встречались точечные кровоизлияния в слизистой оболочке и наличие фибрина – в 43,3% и 16,7% случаев соответственно.

Динамику эндоскопических признаков проктита проследить не представилось возможным, так как повторная ректоскопия проводилась только после заживления послеоперационной раны анального канала, которое наступало у всех пациентов в разное время.

В результате анализа данных эндоскопического исследования прямой кишки у оперированных больных в большинстве случаев было выявлено наличие основных признаков проктита после заживления дефекта анодермы. Так, гиперемия слизистой оболочки сохранялась у 76,7% пациентов, изменение сосудистого рисунка – у 63,3% и наличие слизи в просвете кишки – у 53,3% человек. Количество пациентов с мелкоочаговыми кровоизлияниями в слизистой оболочке прямой кишки снизилось на 20% и составило 13,3%, нити фибрина на стенках кишки выявлены не были ни у одного пациента.

У 7 (23,3%) человек был проведен анализ кала на дисбактериоз, по результатам которого было обнаружено нарушение микробного пейзажа толстой кишки в каждом случае (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика облигатной копрофлоры у больных хронической анальной трещиной и хроническим проктитом ( $n = 7$ )

Представители	Количественные показатели микрофлоры		
	В пределах нормы	Сниженное количество	Полное отсутствие
Бифидобактерии	0 (0%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)
Лактобактерии	0 (0%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)
<i>E. coli</i> (типичная)	3 (42,9%)	3 (42,9%)	1 (14,3%)
Энтерококки	4 (57,1%)	0 (0%)	3 (42,9%)

Бифидобактерии и лактобактерии в пределах физиологической нормы не были обнаружены ни у одного пациента. У 71,4% больных количество бифидобактерий было снижено, в остальных 28,6% случаев они полностью отсутствовали. Лактобактерии отсутствовали у 85,7% пациентов, а сниженное их количество было выявлено у 14,3% человек. В 42,9% случаев *E. coli* определялась в пределах физиологических значений. У такого же числа пациентов наблюдалось сниженное количество кишечной палочки, а в

14,3% она полностью отсутствовала. Нормальный популяционный уровень энтерококков выявлен в 57,1% случаев, в остальных 42,9% они не были обнаружены.

Кроме того, патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в титре выше усредненных нормальных показателей были обнаружены у 5 (71,4%) пациентов.

Анализируя истории болезни и амбулаторные карты пациентов, оперированных по поводу хронической анальной трещины, мы оценивали срок их пребывания в стационаре, длительность нетрудоспособности и скорость заживления послеоперационной раны анального канала.

Пребывание больных в стационаре продолжалось 7-10 дней и в среднем составило  $7,9 \pm 0,2$  дней.

Период нетрудоспособности длился от 14 до 30 дней, в среднем  $21,8 \pm 0,9$  дней.

Сроки заживления послеоперационной раны вторичным натяжением представлены на рисунке 1.

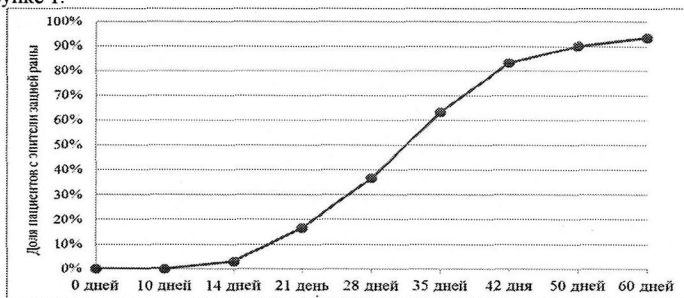


Рисунок 1 – Частота заживления послеоперационной раны анального канала

На 10-е сутки после операции заживления раны не было отмечено ни у одного пациента. К 14-му дню эпителизация наступила лишь у одного (3,3%) пациента, а на 21-й – у 5 (16,7%). У 11 (36,7%) человек заживление дефекта было выявлено на 28-й день. Кроме того, к этому сроку еще у 4 (13,3%) больных наблюдалась не полная эпителизация раны.

В течение второго месяца после операции количество пациентов с зажившим дефектом постепенно возрастало и к 60-му дню составило 28 (93,3%) человек. У 2 (6,7%) больных в течение 60 дней эпителизации не наступило. За дальнейшей амбулаторной помощью они не обращались, поэтому установить срок заживления раневого дефекта у этих пациентов не удалось.

Таким образом, полученные результаты ретроспективного анализа истории болезни пациентов с хронической анальной трещиной и хроническим проктитом показали, что оперативное лечение - иссечение анальной трещины в просвет прямой кишки по Габриэлю с задней дозированной трансанальной сфинктеротомией - приводит к быстрому купированию спазма внутреннего анального сфинктера, но в раннем послеоперационном периоде приводит к интенсивному болевому синдрому, требующему введения наркотических анальгетиков. Данный метод лечения требует нахождения пациентов в стационаре в течение 7-10 дней.

Заживление послеоперационной раны вторичным натяжением у пациентов с хроническим проктитом происходит в течение длительного времени. На 28-е сутки заживление раны было выявлено только у 36,7% пациентов и у 13,3% отмечалась неполная эпителизация раневого дефекта. Продолжительный срок заживления связан с нарушением пластических свойств и процессов регенерации в воспаленной слизистой оболочке и анодерме, причиной которых зачастую являются дисбиотические сдвиги в

толстокишечном микробиоценозе. У 23,3% пациентов был проведен анализ кала на дисбактериоз, в результате которого были выявлены различные изменения микробного спектра толстой кишки.

Срок временной нетрудоспособности у некоторых пациентов занимал до 30 дней. Заживление 93,3% раневых дефектов наблюдалось к 60-му дню послеоперационного периода. Даже после эпителизации раны 13,3% больных отмечали нарушение функции анального держания различной степени выраженности.

В результате обследования пациентов группы исследования и группы сравнения было установлено, что до начала лечения в обеих группах различия по всем клиническим критериям были статистически незначимы ( $p>0,05$ ) (таблица 4).

Таблица 4 – Клинические признаки анальной трещины до лечения

Группы	Наличие спазма сфинктера		Боль при дефекации		Наличие кровотечения	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
исследования, $n=50$	43	86,0	39	78,0	35	70,0
сравнения, $n=53$	42	79,3	44	83,0	31	58,5
Достоверность $p>0,05$						

Кроме того, чтобы дать комплексную оценку болевому синдрому у пациентов с хронической анальной трещиной, мы исследовали количественные и качественные характеристики боли с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS) в баллах и болевого опросника МакГилла, по результатам которого оценивали индекс числа выбранных дескрипторов (ИЧВД) и ранговый индекс боли (РИБ) (таблица 5).

Таблица 5 – Оценка болевого синдрома

Группы	VAS, ср.балл	Опросник МакГилла, ед.	
		ИЧВД	РИБ
исследования, $n=50$	6,5±0,3	13,9±0,7	32,1±2,5
сравнения, $n=53$	6,2±0,3	12,5±0,7	30,8±2,6
Достоверность $p>0,05$			

До начала лечения в группе исследования и в группе сравнения не было достоверных различий ( $p>0,05$ ) в интенсивности болевого синдрома по данным визуальной – аналоговой шкалы и опросника МакГилла (индекс числа выбранных дескрипторов, ранговый индекс боли).

При проведении аноскопии были выявлены эндоскопические признаки воспаления слизистой оболочки толстой кишки (таблица 6).

Таблица 6 – Эндоскопические признаки проктита

Признаки	Группы			
	исследования, $n=50$		сравнения, $n=50$	
	абс. число	%	абс. число	%
Гиперемия слиз. оболочки	44	88,0	51	96,2
Изменение сосуд. рисунка	41	82,0	45	84,9
Наличие петехий	26	52,0	19	35,6
Наличие фибрина	15	30,0	8	15,1
Наличие слизи	32	64,0	40	75,5
Достоверность $p>0,05$				

До начала лечения различия по всем эндоскопическим критериям в обеих группах были статистически незначимы ( $p>0,05$ ).

Помимо эндоскопического исследования, для подтверждения диагноза хронического воспаления слизистой оболочки прямой кишки, мы изучали показатели химической реакции (рН) внутренней среды прямой кишки. При исследовании рН пристеночной слизи прямой кишки было выявлено, что разница показателей в группе исследования и группе сравнения статистически незначима ( $p>0,05$ ). Достоверные различия ( $p<0,05$ ) уровня рН были отмечены в группах исследования и сравнения по отношению к группе здоровых людей (таблица 7).

Таблица 7 – Среднее значение водородного показателя (рН)

Показатели	Группа исследования, n=50	Группа сравнения, n= 53	Здоровые люди, n= 30
Водородный показатель	7,4±0,1*	7,3±0,1*	5,3±0,1
Примечание – * различия по сравнению со здоровыми людьми достоверны ( $p<0,05$ )			

Одним из основных звеньев патогенеза хронической анальной трещины, препятствующих ее заживлению, является наличие спазма внутреннего анального сфинктера, который возникает рефлекторно в ответ на боль при прохождении фекального болуса через анальное отверстие. Для того чтобы оценить функциональное состояние внутреннего анального сфинктера, мы проводили сфинктерометрию у пациентов из группы исследования, группы сравнения и 30 здоровых людей (таблица 8). Диапазон показателей максимального анального давления покоя в группе исследования находился в пределах 39-125 мм рт. ст., в группе сравнения – 44-136 мм рт. ст.

Таблица 8 – Среднее значение максимального анального давления покоя

Показатели	Группа исследования, n=50	Группа сравнения, n= 53	Здоровые люди, n= 30
Давление покоя, мм рт.ст.	81,8±2,4*	82,9±2,4*	60,4±0,8
Примечание – * различия по сравнению со здоровыми людьми достоверны ( $p<0,05$ )			

Нами не было обнаружено достоверных различий среднего значения максимального анального давления покоя ( $p>0,05$ ) в группе исследования и группе сравнения. Разница между данными сфинктерометрии у пациентов из обеих групп и здоровыми людьми оказалась статистически значимой ( $p<0,05$ ). Показатели давления анального сфинктера у здоровых людей были в пределах физиологической нормы, в то время как у пациентов групп исследования и сравнения этот показатель отличался более чем на 20 мм рт. ст., то есть наблюдался сфинктероспазм.

Таким образом, все проведенные исследования до начала лечения показали, что группа исследования и группа сравнения однородны и различия по полу, возрасту, морфологическим характеристикам хронической анальной трещины и клинико – инструментальным критериям были статистически незначимы ( $p>0,05$ ).

Данные бактериологического исследования клинического материала, взятого непосредственно из анальной трещины, свидетельствовали о бактериальной контаминации раневого дефекта у всех 50 (100%) пациентов в группе исследования и у 53 (100%) в группе сравнения при степени обсемененности  $10^5$  КОЕ/тампон и более.

В группе исследования анаэробная микрофлора была выявлена у 26 (52,0%), в группе сравнения – у 20 (37,7%) человек. Аэробная микрофлора высевалась у всех

пациентов группы исследования и группы сравнения – 50 (100%) и 53(100%) соответственно (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика микрофлоры, колонизирующей хроническую анальную трещину

Группы	Монокультуры		Микробные ассоциации	
	аэробные	анаэробные	аэробные	аэробные и анаэробные
гр.исследования, <i>n</i> =50	6 (12,0%)	0	18 (36,0%)	26 (52,0%)
гр. сравнения, <i>n</i> = 53	7 (13,2%)	0	21 (39,6%)	25 (47,2%)
Достоверность $p > 0,05$				

Анализ состава высеваемых микроорганизмов показал, что в большинстве случаев (88,0% в группе исследования и 86,8% в группе сравнения, различия статистически незначимы,  $p > 0,05$ ) раневая микрофлора представлена 2х- и 3х-компонентными микробными ассоциациями, в формировании которых участвовали как анаэробные, так и аэробные микроорганизмы.

Среди анаэробных микроорганизмов были выделены *Bacteroides* spp. у 26,0% пациентов из группы исследования, 4,0% из которых в монокультуре, и у 28,3% из группы сравнения, *Clostridium* spp. – у 12,0% и у 9,4%, *Eubacterium* spp. – у 6,0% и 5,7%, *Peptostreptococcus* spp. обнаружен у 4,0% и 3,8% человек соответственно. Наличие *Fusobacterium* spp. было выявлено только в группе исследования у 4,0% больных.

Различия по количеству и составу выделенных анаэробных микроорганизмов у пациентов в группе исследования и группе сравнения статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

В группе аэробной микрофлоры, колонизирующей хроническую анальную трещину, были выявлены грамотрицательные палочки и грамположительные кокки.

Грамотрицательная микрофлора в большинстве случаев была представлена энтеробактериями (рисунок 3), среди которых доминировали эшерихии. *Escherichia coli* с типичными свойствами была обнаружена в 78,0% случаев (39 человек) в группе исследования и в 77,4% случаев (41 человек) в группе сравнения, а кишечная палочка с гемолитической активностью – в 4,0% (2 человека) и 5,7% (3 человека) случаев соответственно.

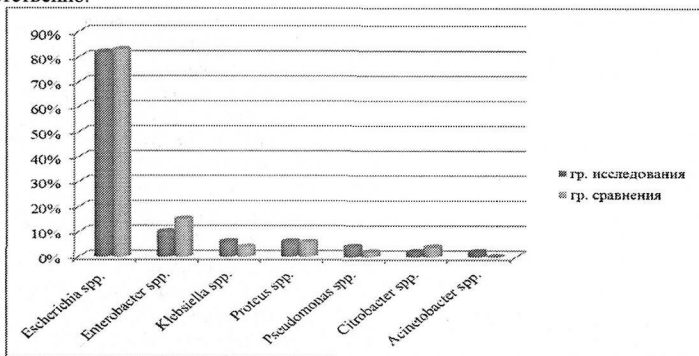


Рисунок 3 – Состав грамотрицательных микроорганизмов, выявленных у больных хронической анальной трещиной (в %)

*Enterobacter* spp. был представлен *Enterobacter cloacae* у 2 (4,0%) пациентов в группе исследования и у 8 (15,1%) человек в группе сравнения. Род *Klebsiella* включал следующие виды: *Klebsiella pneumoniae* у 2 (4,0%) больных в группе исследования и у 2 (3,8%) больных в группе сравнения, *Klebsiella mobilis* – у одного пациента (2,0%) только в группе исследования. *Proteus vulgaris* был обнаружен в 3 (6,0%) случаях в группе исследования и в 3 (5,7%) случаях в группе сравнения, *Pseudomonas aeruginosa* – в 2 (4,0%) и 5 (9,4%) случаях, *Citrobacter freundii* – в одном (2,0%) и в 2 (3,8%) случаях соответственно. *Acinetobacter* spp. был обнаружен у одного больного (2,0%) в группе исследования.

Достоверность различий видового состава грамотрицательных микроорганизмов, колонизирующих хроническую анальную трещину, была статистически незначима ( $p > 0,05$ ).

Среди грамположительной микрофлоры, выделенной из раневого дефекта анодермы, доминировали энтерококки. Значительно реже встречались представители родов *Streptococcus* и *Staphylococcus*.

Так, энтерококки были обнаружены у 44% в группе исследования и у 54,7% в группе сравнения. Стрептококки встречались в 16,0% случаев в группе исследования и в 28,3% случаев в группе сравнения, стафилококки – в 10,0% и 18,9% случаях соответственно (различия статистически незначимы,  $p > 0,05$ ).

Видовой состав *Enterococcus* spp. был представлен *Enterococcus faecalis* в 38,0% случаев в группе исследования и в 30,2% случаев в группе сравнения, *Enterococcus durans* – в 8,0% и 15,1%, *Enterococcus faecium* – у 6,0% и у 9,4% пациентов соответственно.

Среди *Streptococcus* spp. чаще всего были выявлены  $\beta$ -гемолитические стрептококки групп А и В – 10,0% в группе исследования и 24,5% в группе сравнения, в то время как  $\alpha$ -гемолитические стрептококки высевались в 6,0% и 3,8% случаев соответственно.

*Staphylococcus epidermidis* был обнаружен в группе исследования у 6,0%, в группе сравнения у 11,3%, *Staphylococcus aureus* – у 2,0% и у 7,6% пациентов соответственно. *Staphylococcus saprophyticus* был выявлен у одного больного (2,0%) в группе исследования.

Анализ видового состава полученных аэробных бактерий показал, что чаще всего изученные микроорганизмы высевались в составе микробных ассоциаций, состоящих, как правило, из энтеробактерий и грамположительных кокков. Изолированные монокультуры были представлены видами *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecium* и *Staphylococcus aureus*.

Учитывая, что в составе аэробной микрофлоры, колонизирующей хронический дефект анодермы, доминирующее положение занимали потенциально патогенные микроорганизмы, мы определяли их чувствительность к ряду антибактериальных препаратов, широко используемых в клинической практике.

Чувствительность выделенных штаммов к ципрофлоксацину была выявлена в 95,5% в группе исследования и в 92,0% в группе сравнения, гентамицину – 89,7% и 88,0%, амикацину – 88,0% и 87,1%, цефтриаксону – 87,8% и 83,0%, цефуросиму – 93,3% и 90,3%, ампициллину – 76,5% и 88,5%, азитромицину – 69,2% и 88,5%, ванкомицину – 90,9% и 93,8% случаев соответственно. При этом все культуры *S. aureus* оказались чувствительными к незащищенным  $\beta$ -лактамам антибиотикам (ампициллин, цефураксим, цефтриаксон).

Таким образом, по результатам бактериологического исследования наиболее часто было отмечено выделение *E. coli* среди грамотрицательной микрофлоры и представителей рода *Enterococcus* spp. – среди грамположительной. Наибольшую чувствительность выделенные микроорганизмы демонстрировали к фторхинолонам, аминогликозидам и цефалоспорином.

Для того чтобы доказать этнопатогенетическую значимость выделенных микроорганизмов в развитии хронического процесса в дефекте анодермы и резистентности к консервативному лечению, необходимо оценить их патогенный потенциал. В качестве маркера персистенции исследуемой микрофлоры мы определяли антилизоцимную активность (АЛА), являющуюся наиболее важным биологическим свойством среди персистентных характеристик патогенов.

Всего было исследовано 87 штаммов в группе исследования и 116 в группе сравнения, из которых способностью инактивировать лизоцим обладали 52 (59,8%) и 59 (50,9%) штаммов соответственно.

Так, антилизоцимную активность *E. coli* проявляли в 34 (82,9%) случаях в группе исследования и 40 (90,9%) в группе сравнения. АЛА у энтерококков была выявлена в 7 (31,8%) случаях в группе исследования и в 6 (20,7%) в группе сравнения, у стрептококков – в 2 (28,6%) и 5 (38,5%), стафилококков – в 3 (60,0%) и 2 (20,0%) случаях соответственно.

Представители *Enterobacter* spp. и *Pseudomonas* spp. антилизоцимной активностью обладали только в группе сравнения, что составило 25,0% (2 штамма) и 40,0% (2 штамма) соответственно. Антилизоцимный признак среди *Proteus* spp. встречался в 100% случаев (3 штамма) в группе исследования и в 66,7% (2 штамма) в группе сравнения. У клебсиелл АЛА была обнаружена только в группе исследования в 2 (66,7%) случаях. Обнаруженные в посевах штаммы *Citrobacter* spp. и *Acinetobacter* spp. антилизоцимную активность не проявляли.

Анализ экспрессии антилизоцимной активности у выделенных микроорганизмов показал, что 80,8% штаммов в группе исследования и 76,3% в группе сравнения инактивировали лизоцим в концентрации 2 мкг/мл и более, что свидетельствует о высоком патогенном потенциале бактерий. Достоверных различий в количестве штаммов, способных инактивировать лизоцим, и между показателями интенсивности антилизоцимной активности в группе исследования и группе сравнения не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Результаты проведенных микробиологических исследований фекальной микрофлоры показали наличие у всех обследованных пациентов лабораторных признаков дисбиоза толстого кишечника в виде различных количественно – качественных нарушений облигатных и факультативных микроорганизмов (таблица 10).

Таблица 10 – Характеристика облигатной копрофлоры у больных хронической анальной трещиной

Представители	Количественные показатели микрофлоры					
	В пределах нормы		Сниженное количество		Полное отсутствие	
	гр. иссл. абс.ч., %	гр.сравн. абс.ч., %	гр. иссл. абс.ч., %	гр.сравн. абс.ч., %	гр. иссл. абс.ч., %	гр.сравн. абс.ч., %
Бифидобактерии	2 4,0%	4 7,6%	23 46,0%	29 54,7%	25 50,0%	20 37,7%
Лактобактерии	2 4,0%	0 0%	26 52,0%	34 64,2%	22 44,0%	19 35,9%
<i>E. coli</i> (типичная)	33 66,0%	38 71,7%	14 28,0%	11 20,8%	3 6,0%	4 7,6%
Энтерококки	21 42,0%	24 45,3%	6 12,0%	2 3,8%	23 46,0%	27 50,9%
Достоверность $p > 0,05$						

У большинства пациентов регистрировалось нарушение количественного и качественного состава представителей нормальной микрофлоры кишки. Кроме того,

патогенные и условно – патогенные микроорганизмы в титрах выше усредненных нормальных показателей были обнаружены у 40 (80,0%) пациентов в группе исследования и у 49 (92,5%) – в группе сравнения (рисунок 4).

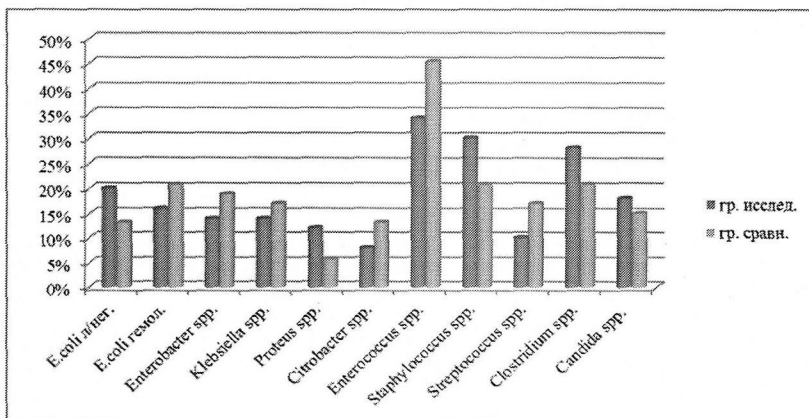


Рисунок 4 – Частота обнаружения патогенной и условно-патогенной фекальной микрофлоры в титрах выше усредненных нормальных показателей

Таким образом, представленные данные указывают на выраженные дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры у больных с хронической анальной трещиной и позволяют рассматривать микробиоценоз кишечника, аккумулирующий в себе потенциально патогенную микрофлору, в качестве основного источника микроорганизмов, колонизирующих хронический дефект анодермы и вызывающих в нем воспалительный процесс.

В ходе исследования изучено влияние топической этиотропной антибактериальной терапии на эпителизацию хронической анальной трещины, купирование боли и спазма сфинктера, а также симптомов хронического неспецифического проктита.

До начала лечения в группе исследования и группе сравнения различия по всем клиническим критериям были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ) (таблица 11). Однако уже на 5-е сутки лечения были выявлены достоверные различия в клинической картине у больных обеих групп: в группе исследования частота выявления клинических признаков уменьшилась более чем в 2 раза, в то время как в группе сравнения изменений практически не наблюдалось.

К 21-му дню лечения в группе исследования из всех симптомов наблюдался только спазм внутреннего анального сфинктера у 1 (2,0%) человека, а к 28-му дню все клинические симптомы были полностью купированы. В группе сравнения к этому сроку спазм сфинктера сохранялся у 14 (26,4%) больных, боль при дефекации и кровотечение – у 18 (34,0%) и 4 (7,6%) пациентов соответственно.

Таким образом, результаты оценки клинического состояния больных в процессе лечения хронической анальной трещины свидетельствовали о высокой эффективности этиотропной антибактериальной терапии. К 10-му дню лечения наступил выраженный обезболивающий эффект, что привело к быстрому купированию спазма сфинктера и отсутствию кровотечения, в то время как в группе сравнения на 28-е сутки болевой синдром сохранялся более чем у 1/3 пациентов, спазм сфинктера – более чем у 1/4,

кровоотечение также продолжало регистрироваться. У оперированных пациентов к этому сроку также были отмечены боль при дефекации и кровоотечение.

Таблица 11 – Динамика клинических признаков анальной трещины в процессе лечения

Дни иссл.	Наличие спазма сфинктера, абс.ч., %			Боль при дефекации, абс.ч., %			Кровоотечение при дефекации, абс.ч., %		
	гр.ис. n=50	гр.ср. n=53	опер. n=30	гр.ис. n=50	гр.ср. n=53	опер. n=30	гр.ис. n=50	гр.ср. n=53	опер. n=30
до леч.	43 86,0%	42 79,3%	27 90,0%	39 78,0%	44 83,0%	25 83,3%	35 70,0%	31 58,5%	19 63,3%
5-й	18* 36,0%	39 73,6%	0	15* 30,0%	41 77,4%	28 93,3%	14* 28,0%	29 54,7%	23 76,7%
10-й	6* 12,0%	36 67,9%	0	7* 14,0%	36 67,9%	13 93,3%	3* 6,0%	21 39,6%	9 30,0%
14-й	3* 6,0%	31 58,5%	-	2* 4,0%	29 54,7%	-	0* 0%	17 32,1%	-
21-й	1* 2,0%	20 37,7%	0	0* 0%	23 43,4%	9 30,0%	0* 0%	9 17,0%	3 10,0%
28-й	0* 0%	14 26,4%	0	0* 0%	18 34,0%	5 16,7%	0* 0%	4 7,6%	1 3,3%

Примечание – \* различия показателей между группой сравнения и группой исследования достоверны ( $p < 0,05$ ). Для оценки достоверности различий до лечения и на 5-е сутки использован критерий  $\chi^2$ , на 10-28-е сутки – точный критерий Фишера

Интенсивность боли в группе исследования и группе сравнения до начала лечения была в пределах 6 – 7 баллов по шкале VAS (рисунок 5), различия были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

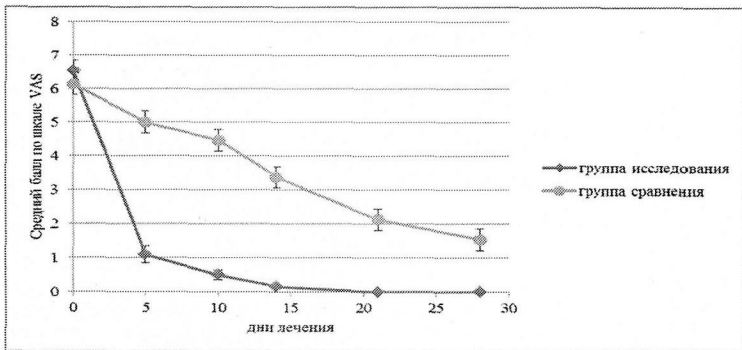


Рисунок 5 – Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале VAS у больных с хронической анальной трещиной

Снижение среднего балла по шкале VAS в группе исследования, начиная с 5-х суток, было достоверно более выражено ( $p < 0,05$ ).

При местной антибактериальной терапии отмечалось снижение интенсивности боли до 1,1 балла, в то время как в группе сравнения – лишь до 5 баллов. В группе

исследования болевой синдром был полностью купирован на 21-е сутки, а в группе сравнения даже на 28-е сутки интенсивность боли составляла 1,5 балла.

Кроме оценки интенсивности болевого синдрома на момент исследования, мы изучали влияние хронической боли на физические, эмоциональные и когнитивные функции с помощью опросника МакГилла. Мы наблюдали изменение индекса числа выбранных дескрипторов (ИЧВД) и рангового индекса боли (РИБ).

До начала лечения ИЧВД в группе исследования составил 13,9, в группе сравнения – 12,5 (различия статистически недостоверны,  $p > 0,05$ ).

На 5-е сутки в группе исследования отмечалась выраженная положительная динамика показателя – до 2,1, в то время как в группе сравнения отмечалось незначительное снижение ИЧВД лишь до 10,2 (различия статистически достоверны,  $p < 0,05$ ). К 21-му дню лечения ИЧВД в группе исследования был равен 0, в группе сравнения составил 3,9, а на 28-й день – 2,7.

Ранговый индекс боли до начала лечения в группе исследования был равен 32,1, а в группе сравнения – 30,8 (различия статистически незначимы,  $p > 0,05$ ).

На 5-е сутки лечения отмечалось резкое снижение РИБ в группе исследования до 5,4, в то время как в группе сравнения произошло незначительное изменение РИБ до 24,6, различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Так как ИЧВД к 21-му дню лечения в группе исследования был равен 0, то и РИБ, соответственно, имел такое же значение. В группе сравнения к этому сроку РИБ составил 7,7 и к 28-му дню снизился до 4,5.

Таким образом, пациенты группы исследования, получавшие топическую антибактериальную терапию, уже к 5-м суткам лечения отмечали значительное снижение болевого синдрома, в то время как в группе сравнения такие же показатели были выявлены только на 28-е сутки.

Нами было изучено изменение эндоскопических признаков проктита в процессе лечения анальной трещины с помощью стандартных методов (группа сравнения) и противомикробной терапии (группа исследования) (таблица 12).

До начала лечения в обеих группах различия по всем эндоскопическим критериям (количество пациентов с измененным сосудистым рисунком, гиперемией и точечными кровоизлияниями в слизистой оболочке, наличием слизи и фибрина) были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

К 5-м суткам лечения уже имелись достоверные различия по некоторым эндоскопическим признакам у больных в группах исследования и сравнения. Так, количество пациентов с гиперемией слизистой оболочки в группе исследования уменьшилось на 24,0%, в то время как в группе сравнения – лишь на 3,7%. Изменение сосудистого рисунка, проявляющееся очаговым или диффузным обеднением сосудистого рисунка, либо его полным отсутствием, в группе исследования было выявлено у 19 (38,0%) человек, в группе сравнения – у 39 (73,6%). Наличие слизи было обнаружено у 21 (42,0%) больного против 33 (62,3%) из группы сравнения. В течение всего срока исследования различия по частоте выявления фибрина на слизистой оболочке прямой кишки в обеих группах было статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

К 21-му дню явления проктита были купированы практически у всех пациентов группы исследования. Гиперемия слизистой прямой кишки была обнаружена у 2 (4,0%) пациентов против 24 (45,3%) в группе сравнения, стертость сосудистого рисунка – у одного (2,0%) в группе исследования и у 3 (5,7%) в контрольной группе, у одного больного в каждой группе было выявлено наличие слизи на стенке кишки.

К окончанию срока лечения (28-й день) в обеих группах из всех эндоскопических симптомов проктита была обнаружена только гиперемия слизистой прямой кишки у одного пациента (2,0%) в группе исследования и у 19 (35,9%) человек из группы сравнения.

Таблица 12 – Эндоскопические признаки хронического неспецифического проктита

Дни исследования		Гиперемия слиз.оболочки	Изменение сосуд.рисунка	Точечные кровоизл.	Наличие фибрина	Наличие слизи
до леч.	гр.иссл. n=50	44 (88,0%)	41 (82,0%)	26 (52,0%)	15 (30,0%)	32 (64,0%)
	гр.сравн. n=53	51 (96,2%)	45 (84,9%)	19 (35,6%)	8 (15,1%)	40 (75,5%)
	оперир. n=30	30 (100%)	23 (76,7%)	13 (43,3%)	5 (16,7%)	21 (70,0%)
5-й	гр.иссл. n=50	32* (64,0%)	19* (38,0%)	12 (24,0%)	6 (12,0%)	21* (42,0%)
	гр.сравн. n=53	49 (92,5%)	39 (73,6%)	14 (26,4%)	5 (9,4%)	33 (62,3%)
10-й	гр.иссл. n=50	13* (26,0±6,2%)	8* (16,0±5,2%)	2 (4,0±2,8%)	1 (2,0±2%)	8** (16,0±5,2%)
	гр.сравн. n=53	37 (69,8%)	23 (43,4%)	8 (15,1%)	2 (3,8%)	21 (39,6%)
14-й	гр.иссл. n=50	6* (12,0%)	1* (2,0%)	0* (0%)	1 (2,0%)	2* (4,0%)
	гр.сравн. n=53	31 (58,5%)	17 (32,1%)	5 (9,4%)	1 (1,9%)	14 (26,4%)
21-й	гр.иссл. n=50	2* (4,0%)	1 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,0%)
	гр.сравн. n=53	24 (45,3%)	3 (5,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,0%)
28-й	гр.иссл. n=50	1* (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	гр.сравн. n=53	19 (35,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Примечание – \* различия показателей между группой сравнения и группой исследования достоверны ( $p < 0,05$ ). Для оценки достоверности различий до лечения и на 5-е сутки использован критерий  $\chi^2$ , на 10-28-е сутки – точный критерий Фишера

Таким образом, полученные результаты эндоскопического обследования больных с хронической анальной трещиной показали, что комплексная антибактериальная терапия, проводимая в группе исследования, помимо элиминации персистирующих в трещине микроорганизмов, купирует сопутствующие эндоскопические явления хронического неспецифического проктита в группе исследования на 14-е сутки, в то время как при стандартной терапии к 28-му дню гиперемия слизистой оболочки прямой кишки сохраняется в 35,9% случаев.

Так как изменение химической реакции внутренней среды толстого кишечника приводит к функциональным нарушениям в его работе, способствуя формированию хронического воспалительного процесса и нарушению регенерации слизистой оболочки, нами было изучено изменение показателей кислотно-щелочного состояния пристеночной слизи прямой кишки в процессе лечения (таблица 13).

Достоверных различий уровня pH (слабощелочная среда) между группами до начала лечения ( $p > 0,05$ ) нами не было обнаружено. В процессе местной антибактериальной терапии (группа исследования) появление слабощелочной реакции ( $5,8 \pm 0,1$ ) внутренней среды прямой кишки было обнаружено на 10-е сутки, а к 14-му дню лечения среднее значение pH ( $5,3 \pm 0,1$ ) приблизилось к его уровню у здоровых людей. В группе сравнения уменьшение средней величины водородного показателя до  $5,8 \pm 0,1$  было отмечено лишь на 28-е сутки лечения против 10-го дня в группе исследования.

Таблица 13 – Изменение среднего значения рН пристеночной слизи нижнеампулярного отдела и анального канала в процессе лечения

Группы	до лечения	5-й день	10-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Группа исследования, n = 50	7,4±0,1	6,4±0,2*	5,8±0,1*	5,3±0,1*	5,2±0,05*	5,1±0,03*
Группа сравнения конс., n = 53	7,3±0,1	7,1±0,1	6,9±0,1	6,5±0,1	6,2±0,1	5,8±0,1
Здоровые люди, n = 30	5,3±0,1					

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

Таким образом, использование этиотропной топической антибактериальной терапии, в отличие от стандартных методов лечения, приводит к ацидификации внутренней среды прямой кишки, способствуя подавлению жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов, восстановлению локального биоценоза и нормальной перистальтики кишечника.

При первичном осмотре пациентов обеих групп различия в показателях сфинктерометрии были статистически незначимыми (p>0,05) (рисунок 14).

На 5-е сутки в группе исследования на фоне этиотропной топической антибактериальной терапии было отмечено достоверное уменьшение среднего значения максимального анального давления покоя до 68,6±1,9 мм рт. ст., в то время как в группе сравнения снижение максимального анального давления покоя до аналогичных показателей (68,1±1,1) наблюдалось лишь к 28-му дню лечения. При функциональном исследовании тонуса внутреннего анального сфинктера на 28-е сутки в группе исследования спазм сфинктера не наблюдался ни у одного пациента, а в группе сравнения – у 14 (26,4%) больных.

Таблица 14 – Сравнительная динамика показателей максимального анального давления покоя при лечении хронической анальной трещины, мм рт. ст.

Группы	до лечения	5-й день	10-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Группа исследования, n = 50	81,8±2,4	68,6±1,9*	63,5±1,2*	61,7±1,0*	60±0,8*	59,6±0,7*
Группа сравнения конс., n = 53	82,9±2,4	79,2±2,1	76,1±1,8	72,9±1,7	70,2±1,4	68,1±1,1
Здоровые люди, n = 30	60,4±0,8					

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

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что селективная элиминация микроорганизмов, персистирующих в трещине заднего прохода, способствовала купированию спазма внутреннего анального сфинктера в среднем к 5-м суткам, что создавало благоприятные условия для заживления хронической анальной трещины.

Оценивая эффективность консервативного лечения хронической анальной трещины с использованием топической антибактериальной терапии, подобранной с учетом чувствительности выделенных из дефекта анодермы микроорганизмов, и общепринятых методов лечения, мы выявили, что доля полностью заживших трещин на протяжении наблюдения была достоверно выше в группе исследования (таблица 15).

Таблица 15 – Кумулятивная частота заживления хронической анальной трещины на фоне лечения

Сроки лечения	Группа исследования, n=50	Группа сравнения, n=53	Достоверность различий
5-й день	36% (18)	0%	p<0,001
10-й день	64% (32)	4% (2)	
14-й день	86% (43)	8% (4)	
21-й день	94% (47)	23% (12)	
28-й день	96% (48)	53% (28)	
нет эпители.	2% (2)	47% (25)	

Примечание: Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия  $\chi^2$

Полное заживление хронической анальной трещины к 28 дню в группе исследования было отмечено у 48 (96,0%) человек и у 29 (54,7%) в группе сравнения. В связи с неэффективностью терапии потребовалось оперативное лечение двум (4,0%) пациентам из группы исследования и 24 (45,3%) пациентам из группы сравнения. Различия статистически значимые, снижение относительного риска (СОР) оперативного вмешательства составило 91,2% (ДИ 65...98%), снижение абсолютного риска – 41% (ДИ 27...56%). Показатель ЧБНЛ (число больных, которых нужно лечить) для предотвращения одной операции составил 2,4.

После заживления хронической анальной трещины все пациенты были направлены к гастроэнтерологу для лечения нарушений биоценоза толстой кишки.

Повторные осмотры пациентов проводили через 6 и 12 месяцев после эпителизации трещины. В группе исследования были выявлены 2 (4,0%) рецидива, причем у тех пациентов, которые не выполняли рекомендации гастроэнтеролога по коррекции нарушений микробиоценоза кишечника. В группе сравнения рецидив заболевания был зарегистрирован у 9 (16,0%) пациентов. Все рецидивы удалось вылечить консервативно в течение 4 недель с помощью этиотропной топической антибактериальной терапии. Среди оперированных пациентов в течение 12 месяцев после лечения был выявлен один (1,9%) рецидив.

Все пациенты группы исследования и группы сравнения находились на амбулаторном лечении без отрыва от производства, а проведение оперативного вмешательства требовало стационарного лечения, длительность которого в среднем составляла  $7,9 \pm 0,2$  дней, со средним периодом нетрудоспособности  $21,8 \pm 0,9$  дней.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные, полученные при решении поставленных задач, позволяют рекомендовать для улучшения результатов лечения хронической анальной трещины исследование патомикробиоценоза дефекта анодермы и состояния микробиоценоза толстой кишки, а также использование предложенного консервативного способа комплексного лечения острых и хронических анальных трещин (Патент РФ №2445100), включающего применение ректальных суппозиториях с антибактериальными препаратами.

### ВЫВОДЫ

1. Микробный пейзаж хронической анальной трещины представлен ассоциациями аэробных и анаэробных микроорганизмов в 88,0% случаев в группе исследования и в 86,8% случаев в группе сравнения. В составе анаэробной микрофлоры доминируют представители рода *Bacteroides*. Среди представителей аэробной микрофлоры выявлены грамотрицательные палочки (чаще всего *E. coli*) и грамположительные кокки (*Enterococcus* spp.), чувствительные к фторхинолонам (ципрофлоксацину), аминогликозидам (гентамицину) и цефалоспорином (цефтриаксон, цефуроксим).

2. У всех пациентов с хронической анальной трещиной определены микроорганизмы, обладающие антилизосомной активностью, что подтверждает их этиологическую значимость в развитии хронического процесса в дефекте анодермы.

3. Выявлены дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры у больных с хронической анальной трещиной.

4. У всех пациентов с хронической анальной трещиной выявлены различные эндоскопические признаки хронического неспецифического воспаления слизистой оболочки толстой кишки, которые в ходе комплексной антибактериальной терапии, проводимой в группе исследования, купируются на 14-е сутки, в то время как при рутинной консервативной терапии к 28-му дню гиперемия слизистой оболочки прямой кишки сохраняется в 35,9% случаев.

5. Этиотропная топическая антибактериальная терапия у больных с хронической анальной трещиной приводит купированию болевого синдрома со снижением максимального анального давления покоя к 21-му дню и к эпителизации трещины в 96% случаев к 28-му дню лечения.

6. Местная этиотропная антибактериальная терапия сокращает сроки лечения анальной трещины почти в 2 раза по сравнению с общепринятыми консервативными методами терапии, позволяет уменьшить риск необходимости оперативного вмешательства и проводить лечение амбулаторно без выдачи листа нетрудоспособности.

#### Практические рекомендации

1. У всех пациентов с хронической анальной трещиной рекомендуется проводить микробиологическое исследование дефекта анодермы.
2. До получения результатов микробиологического исследования микробиоценоза хронической анальной трещины целесообразно назначение топического метронидазола эмпирически, а в дальнейшем – назначение этиотропной топической антибактериальной терапии.
3. По первичным показаниям оперативному лечению подлежат хронические анальные трещины, осложненные пектенозом и неполным внутренним свищем.
4. Оперативное лечение показано при неэффективности консервативных мероприятий в течение 4-х недель.

#### Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Грекова, Н.М. Выбор способа лечения хронической анальной трещины / Н.М. Грекова, Е.А. Малева, Г.В. Динерман // Актуальные вопросы хирургии. – 2010. – Вып.8. – С. 137–139.
2. Грекова, Н.М. Новый подход к лечению хронических анальных трещин / Н.М. Грекова, Е.А. Малева, В.Н. Бордуновский, Е.Н. Кандалова // Сборник научно-практических работ, посвященный 80-летию со дня рождения профессора М.И. Гульмана. – Красноярск, 2011. – С. 106–108.
3. Грекова, Н.М. Роль селективной деконтаминации в комбинированном лечении хронической анальной трещины / Н.М. Грекова, Е.А. Малева, В.Н. Бордуновский, Ю.В. Лебедева // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2011. – т. 170, №5. – С. 67–71.
4. Малева, Е.А. Новый способ лечения хронической анальной трещины на фоне проктита / Е.А. Малева // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, №4. – С. 169–171.
5. Малева, Е.А. Комплексное лечение хронической анальной трещины на фоне неспецифического проктита / Е.А. Малева, Н.М. Грекова, Е.Н. Кандалова // Хирург. – 2012. – №2. – С.58–62.
6. Малева, Е.А. Амбулаторное лечение пациентов с хронической анальной трещиной на фоне проктита и дисбиоза толстой кишки / Е.А. Малева, Н.М.

- Грекова, Л.Ф. Телешева, Е.Н. Кандалова // Известия высших учебных заведений. – Челябинск. – 2012. – №1. – С.143–149.
7. Грекова, Н.М. Анализ антибиотикочувствительности микрофлоры хронической анальной трещины в оптимизации терапии данной патологии / Н.М. Грекова, Л.Ф. Телешева, Е.А. Малева, В.А. Гриценко, Л.И. Бахарева, Е.Н. Кандалова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – №1. – С.76–81.
  8. Пат. 2445100 РФ Консервативный способ комплексного лечения острых и хронических анальных трещин / Е.А. Малева., Н.М. Грекова, В.Н. Бордуновский. – Челябинск, 2012. – 13 с.
  9. Малева, Е.А. Роль микробного фактора в этиологии хронической анальной трещины / Е.А. Малева // Материалы III Международной (X итоговая) научно-практической конференции молодых ученых. – Челябинск. – 2012. – С. 181–185.
  10. Грекова, Н.М. Влияние топического метронидазола на заживление хронической анальной трещины, ассоциированной с проктитом / Н.М. Грекова, Е.А. Малева // Актуальные вопросы хирургии. – 2012. – Вып.9. – С. 177–180.
  11. Малева, Е.А. Микробиологический статус хронической анальной трещины и его влияние на выбор топической этиотропной антибактериальной терапии / Е.А. Малева, Н.М. Грекова // Актуальные вопросы хирургии. – 2012. – Вып.9. – С. 183–186.
  12. Грекова, Н.М. Клинические, эндоскопические и микробиологические особенности хронических анальных трещин, протекающих без спазма анального сфинктера / Н.М. Грекова, Ю.В. Лебедева, Е.А. Малева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1; URL: [www.science-education.ru/107-8503](http://www.science-education.ru/107-8503)
  13. Грекова, Н.М. Место антибактериальной терапии в комплексном лечении хронической анальной трещины / Н.М. Грекова, Ю.В. Лебедева, Е.А. Малева // «Инновации в науке»: материалы XVI международной заочной научно-практической конференции. – Часть II. – Новосибирск: Издательство «СибАК», 2013. – С. 127–133.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛА – антилизотимная активность  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИЧВД – индекс числа выбранных дескрипторов  
 КОЕ – колониеобразующая единица  
 л/шг. – лактозонегативный  
 мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба  
 РИБ – ранговый индекс боли  
 СОР – снижение относительного риска  
 ЧБНЛ – число больных, которых нужно лечить  
 E. coli – Escherichia coli (кишечная палочка)  
 E. coli гемол. – Escherichia coli гемолитическая  
 pH - pondus Hydrogenii (водородный показатель)  
 S. aureus - Staphylococcus aureus (золотистый стафилококк)  
 spp. - «speciales» (виды)  
 VAS – visual analog scale (визуальная аналоговая шкала)

На правах рукописи

Малева Елена Анатольевна

**МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ХРОНИЧЕСКОЙ  
АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ И ЕГО ВЛИЯНИЕ  
НА ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.17 – Хирургия

03.02.03 – Микробиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2014

Подписано в печать 20.02.2014. Формат 60×90/16. Тираж 100 экз.

Усл. печ. л. 1,1. Заказ № 012. Набор компьютерный.

Отпечатано ИП Петров А.И. Патент № 7447130000442.

454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 108-а-64.

Библиотека литературы по функциональной  
гастроэнтерологии:

<http://www.gastroscan.ru/literature/>