

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МОЗ УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Фірсик Тетяни Миколаївни

УДК:616.351-007.253-07-089.819(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

Оптимізація діагностики та хірургічного лікування
нориць прямої кишки
зі спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія»

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело

Т.М. Фірсик

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Криворучко Ігор Андрійович, доктор медичних наук,
професор, завідувач кафедри хірургії №2 ХНМУ

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Фірсик Т.М. Оптимізація діагностики та хірургічного лікування нориць прямої кишки. – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація 14.01.03 – хірургія. – Харківській національний медичний університет МОЗ України, Харків.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі підвищення ефективності лікування нориць прямої кишки шляхом удосконалення передопераційної діагностики, розробки та впровадження мінімально інвазивних методів хірургічного лікування. Обрання напрямку дисертаційного дослідження обумовлено досить високою розповсюдженістю захворювання серед пацієнтів працездатного віку, а також стійким відсотком рецидивів та післяопераційних ускладнень.

Сучасні тенденції хірургічного лікування нориць прямої кишки характеризуються розробкою та впровадженням сфінктерозберігаючих методик. Серед перспективних методів ліквідації фістульного тракту слід відзначити відео-асистоване лікування, варіанти інтрасфінктерної лігації фістульного тракту, закриття фістули герметизуючими заплатками та фібриновим клеєм, використання високоенергетичних технологій, стовбурових клітин тощо. Однак не дивлячись на широкий спектр різноманітних хірургічних методик частота незадовільних результатів лікування залишається на стабільно високому рівні. За даними літературних джерел останнього десятиліття частота рецидивів захворювання досягає 40%, наявність гнійно-запальних ускладнень зі сторони післяопераційної рани відмічено у 20% випадків, а розвиток анальної інконтиненції зафіксовано у 35% пацієнтів.

Незважаючи на відомі основні патогенетичні ланки розвитку даної патології, визначені обов'язкові етапи оперативного втручання, а також існування значної кількості хірургічних методик досі не визначено стандартизованого методу хірургічного лікування даного захворювання.

Жодний з існуючих методів не гарантує 100% ефективність та відсутність післяопераційних ускладнень. Саме тому удосконалення діагностики складних форм нориць прямої кишки та розробка адекватних методів хірургічного лікування залишаються актуальним напрямом досліджень в проктології та хірургії в цілому.

Мета дослідження – покращити результати хірургічного лікування нориць прямої кишки шляхом удосконалення методів хірургічної корекції.

Задачі дослідження.

1. Сформулювати основні переваги та недоліки існуючих методів хірургічного лікування нориць прямої кишки.
2. Визначити особливості передопераційної діагностики у хворих з норицями прямої кишки.
3. Вивчити характер, вираженість морфологічних змін в тканинах стінки прямої кишки, визначити їх типові особливості, деякі патогенетичні механізми, а також роль IL-6, TNF α , колагенів I та III типів у розвитку нориць прямої кишки.
4. Розробити сфінктерозберігаючі способи хірургічної корекції нориць прямої кишки.
5. Провести порівняльний аналіз хірургічного лікування нориць прямої кишки шляхом розроблених нами способів і традиційними методами.

Об'єкт дослідження: різні типи нориць прямої кишки.

Предмет дослідження: 95 пацієнтів з різними типами нориць прямої кишки, яким раніше не проводилось оперативне лікування з приводу даного захворювання.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, бактеріологічні, морфологічні та статистичні методи дослідження.

В ході дослідження сформульовані основні переваги та недоліки існуючих методів хірургічного лікування нориць прямої кишки, а також виділені основні причини незадовільних результатів хірургічного лікування даної патології.

Визначено, що удосконалення алгоритму діагностики складних форм нориць прямої кишки на доопераційному етапі, використання електросфінктероміографії, комбінованого ультразвукового дослідження перианальної ділянки з використанням трансректального дослідження, МРТ забезпечує високу інформативність, дозволяє оцінити ефективність запропонованих методів хірургічного лікування.

Визначено характер та вираженість морфологічних змін в тканинах стінки прямої кишки, виявлено їх типові особливості, деякі патогенетичні механізми, а також роль IL-6, TNF α , колагенів I та III типів у розвитку нориць прямої кишки.

Вперше розроблено та обґрунтовано сфінктерозберігаючі методики хірургічного лікування: модифікована техніка лігації фістульного тракту та ліквідація фістульного тракту з використанням методу біозварювання.

В ході дослідження проведено порівняльний аналіз та доведено, що використання запропонованих методик забезпечує високу ефективність лікування та зменшує розвиток післяопераційних ускладнень та рецидиву захворювання у порівнянні з традиційними методиками хірургічного лікування різних типів нориць прямої кишки.

Дослідження виконано на базі хірургічного відділення Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» в період з 2018 до 2022 роки. Загалом до дослідження було залучено 95 пацієнтів з різними типами нориць прямої кишки (низькі та високі транссфінктерні, екстрасфінктерні), які раніше не були оперовані з приводу даної патології та не мали травм або операцій на прямій кишці. Всі пацієнти були розділені на три групи: до складу I групи клінічних спостережень був включений 31 пацієнт, лікування яких проводилось за стандартними методиками (фістулектомія зі сфінктеропластиком та висічення нориці лігатурним методом); до II групи клінічних спостережень увійшло 33 пацієнта, для хірургічного лікування яких застосовували розроблену модифіковану техніку LIFT; до III групи клінічних

спостережень був внесений 31 пацієнт, яким виконували висічення нориць з використанням методу біозварювання.

В ході виконання дисертаційного дослідження використовували загальноклінічні, лабораторні, інструментальні (аноскопія, ректороманоскопія, фістулографія, електросфінктероміографія, ендоректальне ультразвукове дослідження, колоноскопія та МРТ), бактеріологічні, морфологічні (мікроскопічні та імуногістохімічні) та статистичні методи дослідження.

За результатами дослідження в загальній структурі хворих переважали пацієнти з низькими трансфінктерними норицями – 50 пацієнтів (52,6%), у 31 пацієнта виявлено високі трансфінктерні нориці (32,7%), у 14 пацієнтів (14,7%) – екстрасфінктерні норці прямої кишки. Розподіл пацієнтів був рівнозначний у всіх групах клінічних досліджень.

Результати хірургічного лікування пацієнтів I клінічної групи спостережень свідчать про те, що у 4 пацієнтів (12,9%) відмічено післяопераційні ускладненя у вигляді серозного запалення та нагноєння післяопераційної рани, ще у 2 пацієнтів (6,5%) зафіксовано явища анальної інконтиненції, рецидив захворювання відмічено у 5 пацієнтів (16,1%). Загальний показник успішності оперативного втручання склав 77,4%. Результати хірургічного лікування II групи клінічних спостережень демонструють кращі показники у порівнянні з контрольною групою: післяопераційні ускладнення з боку рани відмічено у 4 пацієнтів (12,1%), які успішно вдалось ліквідувати за рахунок консервативної терапії. Явища анальної інконтиненції було зафіксовано у 1 пацієнта (3,1%), а рецидив захворювання відмічено у 3 пацієнтів (9,1%). Загальний показник успішного лікування склав 87,8%. Найбільш ефективними визнано результати хірургічного лікування пацієнтів III клінічної групи спостережень. Післяопераційні ускладнення були відмічені у 3 пацієнтів (9,7%), які вдалось усунути, явищ анальної інконтиненції зафіксовано не

було, а рецидив захворювання було відмічено лише у 2 пацієнтів (6,5%). Загальний показник успішного лікування склав 93,5%.

Визначення показника середнього терміну перебування хворих на стаціонарному лікуванні дало змогу підтвердити ефективність запропонованих методик, так як у порівнянні з I групою (показник якої склав $14,1 \pm 2,2$ ліжко-днів) у II та III групі клінічних спостережень склав відповідно $11,8 \pm 1,7$ та $7,9 \pm 0,9$ ліжко-днів. За рахунок використання розроблених нами сфінктерозберігаючих методик вдалося значно зменшити тривалість операції та вираженість больового синдрому. Так середня тривалість операції у пацієнтів хірургічне лікування яких виконувалося за стандартними методиками склала $61,7 \pm 11,2$ хв, аналогічний показник для груп, хірургічне лікування яких проводилося з використанням модифікованої техніки LIFT склала $53,6 \pm 8,4$ хв, а з використанням методу біозварювання $22,8 \pm 5,8$ хв. Також було визначено інтенсивність та динаміку больового синдрому у післяопераційному періоді, що продемонструвало перевагу використання мінімальноінвазивних методик (інтенсивність больового синдрому першої половини післяопераційного періоду для I та II груп коливався від 5 до 8 балів, а для III групи від 1 до 4 балів), що дозволило зменшити строки введення анальгетиків.

Таким чином ефективність роботи:

- Медична: в результаті проведеного дослідження доведена ефективність розроблених способів хірургічної корекції нориць прямої кишки, які характеризуються меншою травматичністю.

- Соціальна: проведене дослідження удосконалює підхід до хірургічного лікування різних типів нориць прямої кишки, зменшує кількість післяопераційних ускладнень та рецидивів захворювання, що призводить до підвищення якості життя працездатного населення.

- Економічна: ефективність розроблених сфінктерозберігаючих методик хірургічного лікування нориць прямої кишки полягає у зменшенні

кількості ліжок днів перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні, скороченні періоду реабілітації хворих, а отже і зменшенні фінансових витрат на лікування пацієнтів даної категорії.

Можлива область застосування: хірургічні відділення клінічних багатопрофільних лікарень, проктологічні відділення, а також загальнохірургічні відділення центральних районних лікарень, де проводиться лікування пацієнтів з різними типами нориць прямої кишки.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії №2 Харківського національного медичного університету «Удосконалення та розробка методів діагностики та хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень», № державної реєстрації 0116U004991.

Ключові слова: нориця прямої кишки, хірургічне лікування, мініінвазивні методики, сфінктеросберігаючі операції, інтерсфінктерна лігація фістульного тракту, LIFT, біозварювання.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kryvoruchko I. A. Using minimally invasive sphincter-sparing techniques of surgical treatment of transsphincteric anal fistulas: a focus on preserving anal sphincter function / I. A. Kryvoruchko, V. V. Boyko, M. Sartelli, **T. M. Firsyk**, M. S. Antonova // *Medical Science*. – 2022. – V. 26. – P. 1-13. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
2. Kryvoruchko I.A. Comparison of modified method of ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) and standard operations in patients with transsphincteric rectal fistulas / I. A. Kryvoruchko, **T.M. Firsyk**, O. P. Bozhko // *Inter Collegas*. – 2019. – V. 6(2). – P. 82-87. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
3. Криворучко І. А. Мінімально інвазивна лігація фістульного тракту (LIFT) при хірургічному лікуванні пацієнтів з транссфінктерними анальними фістулами / І. А. Криворучко, І. В. Пархоменко, О. П. Божко, **Т. М. Фірсик** // *Харківська хірургічна школа*. – 2019. – №2(95). – С. 13-17. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
4. Криворучко І. А. Модифіковані методи хірургічного лікування нориць прямої кишки / І. А. Криворучко, І. В. Сорокіна, К. Ю. Пархоменко, **Т. М. Фірсик**, О. П. Божко // *Харківська хірургічна школа*. – 2020. – №2(101). – С. 151-155. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
5. Криворучко І. А. Роль деяких прозапальних цитокінів у формуванні кріптогландулярної анальної фістули / І. А. Криворучко, І. В. Сорокіна, К. Ю. Пархоменко, **Т. М. Фірсик**, О. П. Божко // *Харківська хірургічна школа*. – 2021. – №2(107). – С. 27-30. *(Здобувачка здійснила набір та*

обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення статті).

6. **Фірсик Т. М.** Перспективи використання мініінвазивних технологій для хірургічного лікування нориць прямої кишки / Т. М. Фірсик // Харківська хірургічна школа. – 2023. - № 1-2 (118-119). – С. 58-61. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Криворучко І. А. Роль деяких прозапальних цитокінів у формуванні кріптогландулярної анальної фістули / І. А. Криворучко, І. В. Сорокіна, К. Ю. Пархоменко, **Т. М. Фірсик**, О. П. Божко // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» 1-2 квітня 2021 м. Харків. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення тез).*

8. **Фірсик Т. М.** Доопераційна діагностика функціонального стану сфінктерного апарату при лікуванні нориць прямої кишки / Т. М. Фірсик, І. А. Криворучко, О. П. Божко // Науково-практична конференція молодих вчених в онлайн-режимі «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» 11 червня 2021 м. Харків *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення тез).*

9. **Фірсик Т. М.** Модифіковані методи хірургічного лікування нориць прямої кишки / Т.М. Фірсик // Науково-практична конференція молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» 12 червня 2020р. м. Харків. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення тез).*

10. **Firsyk T.** Improvement of surgical methods for the treatment of anal fistulas / T. Firsyk // Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії» 14 листопада 2019р. м. Київ. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення тез та портерної доповіді).*

11. Криворучко І. А. Модифіковані методи хірургічного лікування нориць прямої кишки / І. А. Криворучко, І. В. Сорокіна, К. Ю. Пархоменко, **Т. М. Фірсік**, О. П. Божко // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» 2-3 квітня 2020 м. Харків. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення тез).*

12. Firsyk T. Modernization of the surgical treatment of rectal fistulas / T. Firsyk // International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC-2020 8-9 October 2020 Kharkiv. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення тез та портерної доповіді).*

13. Криворучко І. А. Удосконалення методів хірургічної корекції нориць прямої кишки / І. А. Криворучко, Т. М. Фірсік // Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» 20-22 січня 2020р. м. Харків. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення тез).*

14. Криворучко І. А. Тактика хірургічного лікування нориць прямої кишки з урахуванням показників функціонального стану сфінктерного апарату / І. А. Криворучко, Т. М. Фірсік // Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» 18-20 січня 2021р. м. Харків. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення тез та портерної доповіді).*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

15. Boyko V. V. Surgical treatment of rectal fistulae using biowelding / V. V. Boyko, I. A. Kryvoruchko, K. Yu. Parkhomenko, **T.M. Firsyk**, O. P. Bozhko, D. O. Yevtushenko // International journal of education and science - 2019. – V. 2(3). – P. 53-58. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення статті).*
16. Kryvoruchko I.A. Histological and immunohistological studies in patients with transsphincteric fistulas after sphincter-preserving operations: could done the data obtained indicate possible causes of relapse of the disease? / I. A. Kryvoruchko, **T.M. Firsyk** // CPQ Medicine. – 2021. – V. 11(3). – P. 1-16. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення статті).*
17. Криворучко І. А., Кункін Д. Д., Пархоменко К. Ю., Гончарова Н. М., Фірсик Т. М., Божко О. П., Сивожелізов А. В., Лавриненко Р. М., Сикал М. О. Спосіб лікування нориць прямої кишки. Патент України на корисну модель №135760. Заявл. 26.02.2019. Опубл. 10.07.2019. Бюл. №13. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення патенту на корисну модель).*
18. Криворучко І. А., Фірсик Т. М., Гончарова Н. М., Пархоменко К. Ю., Божко О. П., Свірепо П. В., Ажгібесов К. А., Гольцев К. А. Спосіб хірургічного лікування трансфінктерних нориць прямої кишки. Патент України на корисну модель №136689. Заявл. 25.03.2019. Опубл. 27.08.2019. Бюл. №16. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та наліз отриманих результатів, оформлення патенту на корисну модель).*

SUMMARY

Firsyk T.M. Optimization of diagnosis and surgical treatment of rectal fistulas. Qualification scientific work with the manuscript copyright.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 14.01.03 «Surgery» (222 Medicine). – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2022.

The dissertation is devoted to the topical problem of improving the effectiveness of treatment of rectal fistulas, improving preoperative diagnosis, development and implementation of minimally invasive methods of surgical treatment. The choice of the direction of the dissertation research is based on the high prevalence of the disease among patients of working age, a stable percentage of recurrences and postoperative complications.

Current trends in surgical treatment of rectal fistulas are characterized by the development and implementation of sphincter-preserving techniques. The most promising methods of eliminating the fistula tract are video-assisted treatment, intrasphincter ligation of the fistula tract, closing the fistula with fistula plugs and fibrin glues, the use of high-energy technologies, stem cell and their combinations. The number of unsatisfactory treatment results remains at a consistently high level even in the presence of a wide range of different surgical techniques. According to the literature of the last decade, the frequency of recurrences reaches 40%, the presence of purulent-inflammatory complications of postoperative wound was observed in 20% of cases, and the development of anal incontinence was recorded in 35% of patients.

There is still no standardized method of surgical treatment of this disease, even taking into account the known basic pathogenetic mechanisms of this pathology, identified mandatory stages of surgery and many surgical techniques. None of the existing methods guarantees 100% efficiency and the absence of postoperative complication. That is why improving the diagnosis of complex forms of rectal fistula and the development of adequate methods of surgical

treatment remain an important area of research in proctology and surgery in general.

The aim of the study was to improve the results of surgical treatment of rectal fistulas by improving the surgical techniques.

The main advantages and disadvantages of existing methods of surgical treatment of rectal fistulas are formulated in this study.

It was determined that the improvement of the algorithm for diagnosing complex forms of rectal fistulas at the preoperative stage, the use of electrosphincterography, combined ultrasound examination of the perianal area with transrectal examination provides high information, evaluates the effectiveness of proposed surgical treatments.

The nature and severity of morphological changes in the tissues of rectal wall, their typical features, some pathogenetic mechanisms and the role of IL-6, TNF α , collagen types I and III in the development of rectal fistulas were identified during the study.

For the first time sphincter-preserving methods of surgical treatment were developed and substantiated: modified technique of fistula tract ligation and elimination of fistula tract using biowelding method.

A comparative analysis was performed and it was proved that the use of the proposed methods provides high efficiency of treatment and reduces the development of postoperative complications and recurrence of the disease compared to traditional methods of surgical treatment of different types of rectal fistulas.

The study was performed on the basis of the surgical department of the Kharkiv Regional clinical hospital in the period from 2018 to 2022. In total, 95 patients with different types of rectal fistulas (low and high transsphincteric, extrasphincteric) were involved in the study. All patients had not previously undergone operations for this pathology and had no injuries or operations on the rectum. All patients were divided into three groups: the I group of clinical observations included 31 patients who were treated according to standard

methods (fistulectomy with sphincteroplasty and fistula excision by the ligature method); the II group of clinical observations included 33 patients, for surgical treatment of which the modified LIFT technique was used; 31 patients who underwent excision of fistulas using the biowelding method were included in the III group of clinical observations.

We used general clinical, laboratory, instrumental (anoscopy, rectoromanoscopy, fistulography, electrosphincteromyography, endorectal ultrasound, colonoscopy and MRI), bacteriological, morphological (microscopic and immunohistochemical) and statistical research methods when performing the dissertation.

According to the results of the study, patients with low transsphincter fistulas predominated in the general structure of patients – 50 patients (52,6%), high transsphincter fistulas were found in 31 patients (32,7%), and extrasphincter rectal fistulas in 14 patients (14,7%). The distribution of patients was equal in all groups of clinical trials.

The results of surgical treatment of patients of the I clinical observation group indicate that 4 patients (12,9%) had postoperative complications in the form of serous inflammation and suppuration of the postoperative wound, and 2 patients (6,5%) had anal incontinence, relapse the disease was noted in 5 patients (16,1%). The overall success rate of surgical intervention was 77,4%.

The results of surgical treatment of the II group of clinical observations show better indicators compared to the control group: postoperative wound complications were noted in 4 patients (12,1%), which were successfully eliminated by conservative therapy. Anal incontinence was recorded in 1 patient (3,1%), and recurrence of the disease was noted in 3 patients (9,1%). The overall rate of successful treatment was 87,8%. The results of surgical treatment of patients of the III clinical observation group were recognized as the most effective. Postoperative complications were noted in 3 patients (9,7%), which were managed to be eliminated, anal incontinence was not recorded, and

recurrence of the disease was noted in only 2 patients (6,5%). The overall rate of successful treatment was 93,5%.

Determination of the indicator of the average length of stay of patients in the hospital confirmed the effectiveness of the proposed methods. Thus, in comparison with the I group (whose indicator was $14,1 \pm 2,2$ bed-days), in the II and III groups it was $11,8 \pm 1,7$ and $7,9 \pm 0,9$ bed-days, respectively. The sphincter-sparing techniques developed by us reduced the duration of the operation and the severity of the pain syndrome. Thus, the average duration of the operation in patients whose surgical treatment was performed according to standard methods was $61,7\% \pm 11,2$ min, a similar indicator for the groups whose surgical treatment was carried out using the modified LIFT technique was $53,6 \pm 8,4$ min, and with the use of biowelding method $22,8 \pm 5,8$ min. The intensity and dynamics of the pain syndrome in the postoperative period were also determined, which demonstrated the advantage of using minimally invasive techniques (the intensity of the pain syndrome in the first half of the postoperative period for the I and II groups ranged from 5 to 8 points, and for the III group from 1 to 4 points), which allowed to reduce the number of analgesics.

Thus, the efficiency of work:

- Medical: the effectiveness of the developed methods of surgical correction of fistulas of the rectum, which are characterized by less trauma, has been proven.

- Social: this study improves the approach to surgical treatment of various types of fistulas of the rectum, reduces the number of postoperative complications and recurrences of the disease, which leads to an increase in the quality of life of the able-bodied population.

- Economical: the effectiveness of the developed sphincter-sparing methods of surgical treatment of rectal perforation leads to a reduction in the number of days spent in the hospital, a shortened period of rehabilitation of patients, as well as a reduction in financial costs for the treatment of this category.

Possible field of application: surgical departments of clinical multidisciplinary hospitals, proctology departments, as well as general surgical departments of central regional hospitals, where patients with various types of rectal fistulas are treated.

The dissertation is a fragment of the research work of the Department of Surgery №2 of Kharkiv National Medical University “Improvement and development of methods of diagnosis and surgical treatment of diseases and injuries of the organs of the abdominal cavity and chest using minimally invasive techniques in patients at high risk of developing postoperative complications”, № state registration number 0116U004991.

Key words: rectal fistula, surgical treatment, minimally invasive techniques, sphincter-sparing operations, intersphincteric ligation of the fistula tract, LIFT, biowelding.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	19
Вступ	20
Розділ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО НОРИЦІ ПРЯМОЇ КИШКИ – КЛІНІЧНА КАРТИНА, ДІАГНОСТИКА ТА СПОСОБИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1 Етіологія, патогенез, класифікація нориць прямої кишки	26
1.2 Методи діагностики нориць прямої кишки	34
1.3 Характеристика сучасних методів хірургічної корекції нориць прямої кишки	38
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	56
2.1 Структура, матеріали та методи дослідження	56
2.2 Характеристика методів лабораторного обстеження	66
2.3 Характеристика інструментальних методів дослідження та функціональної діагностики	67
2.4 Характеристика морфологічних методів дослідження	71
2.5 Методи математичного аналізу та статистичної обробки результатів	72
Розділ 3. ОСОБЛИВОСТІ ОЦІНКИ МОРФОЛОГІЧНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У ХВОРИХ З НОРИЦЯМИ ПРЯМОЇ КИШКИ	74
3.1 Морфологічна характеристика структурних змін тканин при формуванні нориць прямої кишки	74
3.2 Визначення функціональних змін сфінктерного апарату у хворих з норицями прямої кишки	99
Розділ 4. ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ НОРИЦЬ ПРЯМОЇ КИШКИ	107
4.1 Висічення нориці прямої кишки з використанням модифікованої техніки LIFT	107
4.2 Висічення нориці прямої кишки з використанням техніки біозварювання	112

Розділ 5. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НОРИЦЯМИ ПРЯМОЇ КИШКИ	118
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	133
ВИСНОВКИ	137
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	141
Додаток А. Список наукових праць здобувача	163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЕСМГ	- Елетросфінктероміографія
МКА	- Моноклональні антитіла
МРТ	- Магніто-резонансна томографія
НПК	- Нориці прямої кишки
CD18	- Нейтрофільні гранулоцити
IL-6	- Інтерлейкін-6
НК-клітини (CD16)	- Натуральні кілери (CD16)
LIFT	- Лігування фістульного тракту у міжсфінктерному просторі
TNF α	Фактор некрозу пухлини- α

ВСТУП

Актуальність теми. Нориці прямої кишки (хронічний парапроктит, параректальні нориці) складають до 40% всіх проктологічних захворювань.

Лікування нориць прямої кишки (НПК), особливо високих транссфінктерних та екстрасфінктерних, залишається важкою та досі повністю не вирішеною проблемою сучасної медицини. Хірургічний метод залишається провідним методом лікування пацієнтів з даною патологією.

Визначені загальні засади успішного хірургічного лікування, що полягають у висіченні позасфінктерної частини фістульного тракту, ліквідації внутрішнього норицевого отвору та гнійних затьоків. На даний момент розроблено та використовується велика кількість хірургічних методик. Проте не існує універсального методу хірургічного лікування та чітких показань до використання того чи іншого методу. Пріоритетними задачами хірургічного лікування нориць прямої кишки залишається зниження травматичності операцій, збереження анатомічної та функціональної цілісності сфінктерного апарату та попередження виникнення післяопераційних ускладнень. Саме тому на сьогоднішній день перевага надається сфінктерозберігаючим методикам, до яких відносять варіанти інтерсфінктерної лігації фістульного тракту (LIFT), використання високоенергетичних та відеоасистованих технологій, ліквідація фістульного тракту шляхом використання фібринового клею, стовбурових клітин та різноманітні комбінації вищезазначених методів.

За даними досліджень, проведених у різні роки, захворюванню підлягають здебільшого пацієнти працездатного віку, що доводить соціальну значущість та актуальність пошуків нових методів хірургічного лікування нориць прямої кишки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії №2 Харківського національного медичного університету

«Удосконалення та розробка методів діагностики та хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень», № державної реєстрації 0116U004991.

Мета дослідження. Покращити результати хірургічного лікування НПК шляхом удосконалення методів хірургічної корекції.

Задачі дослідження:

- Сформулювати основні переваги та недоліки існуючих методів хірургічного лікування НПК.
- Визначити особливості передопераційної діагностики у хворих з різними типами НПК.
- Вивчити характер, вираженість морфологічних змін в тканинах стінки прямої кишки, визначити їх типові особливості, деякі патогенетичні механізми, а також роль інтерлейкіну-6 (IL-6), фактору некрозу пухлини- α (TNF α), колагенів I та III типів у розвитку нориць прямої кишки.
- Розробити сфінктерозберігаючі способи хірургічної корекції нориць прямої кишки.
- Провести порівняльний аналіз хірургічного лікування нориць прямої кишки шляхом розроблених нами способів і традиційними методами.

Об'єкт дослідження – різні типи НПК.

Предмет дослідження – 95 пацієнтів з різними типами НПК.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, такі як аноскопія, ректороманоскопія, фістулографія, електросфінктероміографія (ЕСМГ), ендоректальне ультразвукове дослідження, колоноскопія та магніто-резонансна томографія (МРТ), бактеріологічні, морфологічні (мікроскопічні та імуногістохімічні) та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів та їх теоретичне значення.

Вперше шляхом гістологічного та імуногістохімічного дослідження обґрунтована активна роль цитокінів IL-6, TNF α та CD16 у стимуляції процесів колагенозу та формуванні НПК.

Удосконалено алгоритм передопераційної діагностики хворих зі складними формами НПК шляхом поєднаного використання ЕСМГ, та в окремих випадках ультразвукового дослідження перианальної ділянки з використанням трансректального дослідження і МРТ, що дозволило оцінити стан скоротливої та нейро-рефлекторної діяльності внутрішнього та зовнішнього сфінктерів прямої кишки, м'язово-фасціальних структур тазового дна та визначити ефективність розроблених методик хірургічного лікування.

Розроблено сфінктерозберігаючі методики хірургічного лікування нориць прямої кишки: модифікована техніка інтерсфінктерної лігації фістульного тракту (LIFT) (Патент України на корисну модель №136689 «Спосіб хірургічного лікування транссфінктерних нориць прямої кишки») та висічення нориці прямої кишки з використанням методу біозварювання (Патент України на корисну модель №135760 «Спосіб лікування нориць прямої кишки»).

Практичне значення отриманих результатів дослідження.

Використання в передопераційному обстеженні ЕСМГ та в окремих випадках ультразвукового дослідження перианальної ділянки з використанням трансректального дослідження і МРТ, дозволило визначити оптимальний метод хірургічної корекції в кожному конкретному випадку та оцінити ефективність розроблених методів хірургічного лікування НПК.

Застосування розробленої модифікованої техніки LIFT (Патент України на корисну модель №136689 «Спосіб хірургічного лікування транссфінктерних нориць прямої кишки») підвищило ефективність хірургічного лікування до 87,8%, дозволило скороти кількість ліжко-днів

до $11,8 \pm 1,7$ та частоту ускладнень в післяопераційному періоді. Таким чином, запалення та нагноєння рани відмічено у 4 пацієнтів (12,1%), які успішно вдалось ліквідувати за рахунок консервативної терапії, анальної інконтиненція була зафіксована у 1 пацієнта (3,1%), а рецидив захворювання відмічено у 3 пацієнтів (9,1%).

Використання розробленого способу висічення НПК з використанням методу біозварювання (Патент України на корисну модель №135760 «Спосіб лікування нориць прямої кишки») дозволило підвищити ефективність хірургічного лікування до 93,5%, скоротити кількість ліжко-днів до $7,9 \pm 0,9$. Післяопераційні ускладнення були відмічені у 3 пацієнтів (9,7%), явищ анальної інконтиненції зафіксовано не було, а рецидив захворювання було відмічено лише у 2 пацієнтів (6,5%).

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику хірургічних відділень Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», Комунального некомерційного підприємства «Нововодолазька Центральна Районна лікарня» Нововодолазької районної ради Харківської області, Державного закладу «Спеціалізована медико-санітарна частина №13» МОЗ України м.Харків, Військово-медичного клінічного центру Західного регіону, Комунального некомерційного підприємства «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради Рівненської області, Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №7», Комунального некомерційного підприємства «Сумська центральна районна клінічна лікарня», Комунального підприємства «3-я міська клінічна лікарня» Полтавської міської ради Полтавської області.

Особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень.

Автором самостійно проведено аналіз літературних джерел та патентно-інформаційний пошук за темою дисертації, визначена

актуальність теми дослідження. Спільно з науковим керівником сформульована мета та задачі дисертаційного дослідження.

Дисертантом особисто проведено відбір та обстеження хворих, інтраопераційний набір морфологічного матеріалу, моніторинг стану хворих у післяопераційному періоді, досліджено безпосередні та відділені результати хірургічного лікування. Також дисертант приймав безпосередню участь у хірургічному лікуванні більшості тематичних хворих.

Автором спільно з працівниками кафедри патологічної анатомії ХНМУ проведено морфологічне та гістохімічне дослідження тканин нориць прямої кишки, обґрунтована роль цитокінів IL-6, TNF α та CD16 у стимуляції процесів колагенозу та формуванні нориць прямої кишки.

Автор спільно з працівниками кафедри неврології ХНМУ провів визначення функціональної спроможності сфінктерного апарату пацієнтів в передопераційному та післяопераційному періодах з використанням методу ЕСМГ.

Дисертант провів систематизацію та аналіз отриманих результатів дослідження, статистичну обробку даних, написав та оформив всі розділи дисертаційного дослідження згідно вимогам, сформулював висновки та узагальнення проведеного дослідження.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи повідомлені та обговорені на конференціях: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії» (Київ, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (м.Харків, 2020), науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (м.Харків, 2020р.), міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м.Харків, 2020 р.), на онлайн «International Scientific Interdisciplinary Conference» (м.Харків, 2020 р.),

науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (м.Харків, 2021), науково-практичній конференції «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (м.Харків, 2021р.), міжвузівській онлайн-конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м.Харків, 2021 р.),

Публікації. За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, у тому числі: 5 статей у фахових наукових виданнях України та 2 закордоном; 1 стаття у журналі, що індексуються у наукометричній базі, 8 публікацій у збірниках тез, 1 стаття – без співавторів. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 165 сторінках друкованого тексту та складається з анотацій (двома мовами), вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 208, та додатку. Роботу ілюстровано 17 таблицями та 44 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО НОРИЦІ ПРЯМОЇ КИШКИ – КЛІНІЧНА КАРТИНА, ДІАГНОСТИКА ТА СПОСОБИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Етіологія, патогенез, класифікація нориць прямої кишки

Нориці прямої кишки (НПК) представляють собою хронічне захворювання, що характеризується розвитком запального процесу в області анальної крипти, межсфінктерному просторі та параректальній клітковині з формуванням патологічного фістульного тракту між порожниною прямої кишки та шкірою параректальної ділянки [65,112, 125]. Основними складовими анальної нориці є наявність внутрішнього норицевого отвору у прямій кишці, норицевого ходу з перифокальними запальними та рубцевими змінами в стінці кишки та клітковинних просторах тазу, а також наявністю зовнішнього норицевого отвору або отворів на шкірі перианальної ділянки та промежини [50, 178]. Формування НПК можна розглядати як закономірну стадію розвитку патологічного процесу, що виник на тлі гострого парапроктиту [71,117].

Нориці анальної зони займають важливу область дослідження у колоректальній практиці, поєднуючи у собі необхідність забезпечення якості життя пацієнтів та вирішення складних питань хірургічного втручання. Враховуючи несвоєчасне звернення пацієнтів за медичною допомогою, самолікування, тривалий, а іноді і хронічний перебіг даної патології значно погіршує якість життя здебільшого працездатного населення. Важливим залишається психоемоційальний компонент даного захворювання, що іноді призводить до повної соціальної ізоляції деяких пацієнтів. Вивчення перебігу даного захворювання та пошук нових методів лікування дозволять не тільки визначити нові аспекти патогенетичної терапії, але й розробити хірургічні техніки, що поєднуюватимуть радикальність оперативного втручання та збереження сфінктерного комплексу.

Першу згадку про нориці анальної ділянки знайдено у працях Сушрута (VI ст. до н.е.). Будучи засновником системи індійської медицини отримав визнання саме як хірург давнього світу. В індійському медичному трактаті (Сушрута Самхіта) описано не тільки природу виникнення захворювання, але й методи хірургічного лікування. Більш детально нориці прямої кишки описав Гіпократ (460-370 рр. до н.е.). В своїх працях древньогрецький лікар та філософ намагався визначити основні причини виникнення нориць та запропонував фундаментальні методи хірургічної корекції. Деякі запропоновані ним техніки хірургічного лікування досі є актуальними у багатьох країнах.

За даними літератури, розповсюдженість захворювання складає від 0,86 до 2,32 на 10 тис. населення, за іншими даними 9 випадків на 100 тис. населення [135, 139, 204]. Майже у всіх дослідженнях визначається стійке переважання даної патології у осіб чоловічої статі, у співвідношенні 4:1 або 5:1. Статова структура захворювання залишається до кінця не вивченою, так як не виявлено переконливих розбіжностей у гістологічній будові анальних залоз та значення різниці рівнів статевих гормонів між пацієнтами обох статей [2,23,108]. Також не виявлено інформації щодо расових розбіжностей, що можливо пояснюється культурними особливостями кожного конкретного регіону. Загальну захворюваність так само важко оцінити як і загальну тривалість патологічного процесу. Період від появи гострого нагноєння до формування фістули у більшості пацієнтів складає до 3 місяців, однак деякі пацієнти хворіють значно довше з формуванням вираженого рубцевого процесу перианальної ділянки та розвитком ускладнених форм захворювання [6]. Така різниця між показниками різних авторів пояснюється тим, що пацієнти продовжують отримувати медичну допомогу не тільки у спеціалізованих проктологічних відділеннях, але і у багатопрофільних хірургічних стаціонарах. Загалом це особи працездатного віку, середній вік пацієнтів приходить на 3-5 декаду життя [55,79,82,205].

Нориці прямої кишки не представляють собою безпосередньої загрози життю пацієнтів, однак викликають больові відчуття та створюють значний дискомфорт. Таким чином, хронізація процесу призводить до інвалідізації хворих, створюючи не тільки фізичний, але й психоемоціональний компонент зниження якості життя пацієнтів.

Більшість анальних нориць кріптогландулярного походження та є результатом раніше перенесеного параректального абсцесу (40-75%) [20,55,71,79]. Згідно кріптогландулярної гіпотези, запалення анальної крипти є тригером формування анальних фістул. Виникнення запалення в області крипти поступово розповсюджується в міжсфінктерному просторі, а надалі у різноманітних анальних площинах, викликаючи формування анальних абсцесів та фістул. Кріптогландулярна гіпотеза стверджує, що нориці прямої кишки виникають із залоз анального каналу, що розташовані на рівні зубчатої лінії. Протоки цих залоз розташовуються в ділянці Морганьєвих крипт та впадають в анальний канал. Основна кількість анальних залоз (80%) закінчуються в підслизовому шарі, інші розташовуються в міжсфінктерному просторі та іноді проходять через зовнішній сфінктер [18,33,181]. Оскільки значна кількість цих залоз розповсюджується в міжсфінктерному просторі, закупорка та застій секрету сприяє розвитку інфекції, що призводить до виникнення перианального абсцесу. Таким чином, в області ураженої крипти формується внутрішній норицевий отвір, що постійно підтримує запальний процес в перианальній ділянці та сприяє формуванню норицевого ходу оточеного ззовні фіброзною тканиною. Прогресування захворювання призводить до розповсюдження інфекції з формуванням інфільтратів, гнійних порожнин в параректальній клітковині, міжсфінктерному просторі та виникнення множинних норицевих ходів.

Однак деякі аспекти формування нориць прямої кишки не можуть бути пояснені за допомогою кріптогландулярною теорією. За даними проведених ретроспективних когортних досліджень, до 30% випадків

абсцесів перианальної ділянки після проведеного дренивання загоюються без формування нориць [6,71,168,181]. Існують також епідеміологічні дані, які спростовують роль кріптогландулярної теорії у формуванні нориці прямої кишки. Частота розташування внутрішнього норицевого отвору в сегменті від 4 до 8 годин перевищує 50% випадків, навіть при умові рівномірного розміщення анальних залоз по окружності анального каналу [174,179]. Деякі автори пов'язують формування фістульного тракту на фоні хронічної анальної тріщини.

Крім того, формування нориць може бути пов'язане з іншими запальними хворобами травного тракту, зокрема хвороба Крона та виразковий коліт, специфічними інфекціями (туберкульоз, сифіліс, актиномікоз тощо), травматичним пошкодженням, онкологічним процесом прямої кишки та дією променевої терапії [55].

Переважає більшість нориць прямої кишки є результатом розвитку запалення на фоні прогресування неспецифічної флори прямої кишки [168,174,179,181]. Проведено багато досліджень щодо ідентифікації мікроорганізмів всередині анальних фістул та пошуку взаємозв'язку частоти виникнення нориць прямої кишки з переважанням окремих колоній бактерій. Серед виділених культур мікроорганізмів найчастіше зустрічаються *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Bacteriodes*. За даними деяких авторів, *Staphylococcus aureus* (22%), *Streptococcus* spp. (9%) складають 31% від усієї флори, ідентифікуються як мікроорганізми на шкірні та мають менший вплив на розвиток нориць прямої кишки, тоді як *Enterococcus* (12%), *Escherichia coli* (22%), *Bacteriodes* (35%) складають 69% флори, віднесені до мікроорганізмів шлунково-кишкового тракту та мають більше значення у формуванні нориць [95,103]. Бактеріологічні дослідження показують, що переважними анаеробними мікроорганізмами є *Bacteriodes* spp. (15,2%-62%), *Peptostreptococcus* spp. (4,5%) та *Clostridium* spp., серед аеробних та факультативних бактерій найчастіше виділяють *Escherichia coli* (27,3%-

81%), *Staphylococcus aureus* (6,25%-7,6%), *Streptococcus* spp. (12,1-25%), *Klebsiella pneumonia* (25%), *Enterobacteriaceae* (2,3), *Enterococcus* spp (8,3%) [36,172,177].

Однак деякі автори повідомляють, що число бактерій в середині фістульного тракту є невеликим, тому мало ймовірно що бактеріальна інфекція відіграє головну роль в розвитку рецидиву захворювання [168,181,18,174,179]. В просвіті фістульного тракту окрім бактеріальної флори також визначають прозапальний пептидоглікан, що є основним компонентом бактеріальної клітинної стінки та стимулює секрецію цитокінів. Це свідчить про те, що навіть відсутність локальної бактеріальної реплікації не виключає підтримання хронічної запальної реакції за рахунок наявності клітинних компонентів [186].

Враховуючи відсутність тенденції до зниження числа рецидиву нориць прямої кишки за останні роки активно досліджується роль цитокінів у їх формуванні та підтримці процесу запалення. В літературі описані дослідження щодо наявності прозапальних інтерлейкінів та фактору некрозу пухлини у тканині нориці прямої кишки та їх взаємозв'язок з частотою рецидиву даного захворювання [17,149,182,196].

В ході досліджень деяких авторів було встановлено, що прозапальні цитокіни, такі як IL-6 та TNF α відіграють важливу роль у запальній фазі загоєння ран. Також відомо, що при хронічному запаленні збільшується рівень TNF α [160,194]. Відомо, що прозапальні цитокіни приймають участь у формуванні нориць прямої кишки при хворобі Крона, а саме TNF α індукує епітеліально-мезенхімальну трансформацію в запальному інфільтраті та стимулює матриксні металопротеази, що в свою чергу призводять до ремоделюванню тканин та формуванню нориць [123,159, 168]. Слід також зазначити роль NK-клітин (CD16) у формуванні нориць прямої кишки. Як відомо, ці клітини експресують велику кількість рецепторів характерних для лімфоцитів, а основна їх функція – цитотоксична дія проти клітин-мішеней. Крім того ці клітини здатні

секретувати цитокіни, що в свою чергу підкреслює їх роль у формуванні нориць [2,41].

Ефективність лікування НПК прямо пропорційно залежить від чіткого визначення локалізації, типу, складності клінічної форми даного захворювання. Вибір тактики лікування повинен базуватись на сучасних представленнях про етіологію та патогенетичні фактори розвитку нориць прямої кишки. Тому класифікація НПК має принципове значення для вибору тактики хірургічного лікування.

Серед проаналізованих літературних джерел авторами запропонована велика кількість різноманітних класифікацій НПК, що базуються на етіологічних, патогенетичних, клінічних та рентгенологічних ознаках [9,10,126,163,197].

Відповідно до етіології та патогенезу захворювання НПК розділяють на вроджені та набуті. Вроджена НПК – це доволі рідкісне захворювання, що здебільшого поєднується з іншими аноректальними вадами розвитку. Більшість НПК відносяться до набутої патології та розділяються на травматичні, запальні, онкологічні та променеві [100,140,141].

По відношенню до просвіту прямої кишки прийнято виділяти повні НПК, які мають зовнішній та внутрішній норицеві отвори, а також неповні. Неповні НПК можуть бути неповними внутрішніми, тобто мати лише внутрішній норицевий отвір, та неповними зовнішніми, тобто маючи тільки зовнішній норицевий отвір [15,193]. В залежності від наявності додаткових «сліпих» ходів та гнійних порожнин в клітковині параректального простору анальні нориці можуть бути простими, тобто прямолінійними, а також складними (спіральні, гілчасті, з наявністю гнійник клоак).

Враховуючи розташування зовнішніх та внутрішніх норицевих отворів (орієнтуючись за стрілками циферблату) виділяють передні, задні та бокові НПК. По відношенню норицевого ходу до волокон сфінктеру

прямої кишки виділяють інтрасфінктерні, трансфінктерні та екстрасфінктерні анальні нориці [58,96,99,124].

Інтрасфінктерні НПК розташовуються в підшкірному або підслизовому просторі, при цьому зовнішній норицевий отвір (у 95% хворих лише один) локалізується поблизу заднього проходу, приблизно 1-3 см від його краю. Функціональна спроможність сфінктеру при цьому не знижена, так як рубцевий процес мінімально виражений.

Трансфінктерні НПК найчастіше зустрічаються в клінічній практиці та складають 40-45% усіх випадків захворювання. Здебільшого такі нориці є складними та мають кілька зовнішніх норицевих отворів, а функціональні показники сфінктеру знижені відповідно до ступеню вираженості рубцевих змін.

Екстрасфінктерні анальні нориці є найбільш складною клінічною формою та складають 15-25% хворих. Характерною особливістю даної форми є наявність розгалужених норицевих ходів, виражених рубцевих змін в стінці анального каналу та гнійних порожнин в пара ректальних клітинних просторах.

Найбільш повною та зручною у практичній діяльності є класифікація НПК, яку запропонував Parks (1976) [126]. Саме вона демонструє розташування анальних фістул по відношенню до м'язів анального сфінктеру, включає визначення зони розповсюдження у периректальній клітковині та ступінь ураження сфінктерного комплексу. Відповідно до даної класифікації виділяють чотири типи фістул: інтрасфінктерні, трансфінктерні, супрасфінктерні та екстарсфінктерні.

Інтрасфінктерна фістула прямої кишки перетинає внутрішній анальний сфінктер, розповсюджується в межсфінктерному просторі перианальної клітковини з формуванням зовнішнього норицевого отвору на шкірі перианальної ділянки.

Трансфінктерна фістула прямої кишки перетинає внутрішній та зовнішній анальний сфінктер. Трансфінктерні НПК розподіляються на

високі та низькі, в залежності від рівня ураження анального сфінктеру. При умові проходження фістульного тракту через дистальну третину внутрішнього анального сфінктеру, фістули вважаються низькими. При ураженні середньої або проксимальної третини зовнішнього анального сфінктеру фістули класифікуються як високі. Такий розподіл принципово важливий для обрання методики хірургічного лікування, з метою мінімізації післяопераційних ускладнень. У випадку низьких транссфінктерних фістул переважно виконують фістулотомію або фістулектомію, що призводить до висічення мінімальної порції тканини анального сфінктеру. При високих транссфінктерних норицях висічена порція анального сфінктеру значно більша, що підвищує ризик розвитку нетримання калу в післяопераційному періоді.

Супрасфінктерна фістула прямої кишки перетинає внутрішній анальний сфінктер, розповсюджується в міжсфінктерному просторі по направленні до пуборектального м'язу, перетинаючи його та спускається у просторі між пуборектальним м'язом та м'язом, що піднімає задній прохід з подальшим формуванням зовнішнього норицевого отвору.

Екстрасфінктерна НПК характеризується формуванням фістульного тракту з ураженням м'язу, що піднімає задній прохід та розповсюджується по направленню вниз поміж парактетальної клітковини.

Клінічна картина НПК полягає у формування зовнішнього норицевого отвору в перианальній ділянці, виділення з нього або прямої кишки сукровиці, серозних або гнійних виділень. Також пацієнти визначають періодичний біль, печію, свербіж, гіперемію шкіри, наявність запальних інфільтратів м'яких тканин промежин, перианальної або сідничної ділянки. В анамнезі захворювання пацієнтів просліджується певна циклічність, яка характеризується періодичним закриттям норицевого отвору, що призводить до посилення болю та набряку [6,65,71,82,125,135,163,168,205]. Найчастіше пацієнти звертаються за медичною допомогою в період загострення процесу, коли виникає

абсцедування норицевого ходу, що клінічно характеризується значним больовим синдромом, субфібрильною температурою тіла та загальною слабкістю. Формування норицевого тракту часто поєднується з рубцевою деформацією тканин анальної ділянки та розвитком недостатності анального сфінктеру.

1.2 Методи діагностики нориць прямої кишки

Для діагностики НПК використовують наступний комплекс досліджень: огляд та пальпація перианальної ділянки, пальцьове дослідження прямої кишки, аноскопія, зондування норицевого ходу, фістулографія, ректороманоскопія, інтерференційна ЕСМГ, колоноскопія, ультразвукове ендоректальне дослідження та МРТ [155,156].

Огляд перианальної ділянки залишається основою діагностики даного захворювання. Візуалізація зовнішнього норицевого отвору, а в деяких випадках кількох норицевих отворів, дає підстави для подальшої діагностики природи виникнення фістульного тракту. При огляді перианальної ділянки є можливість виявлення зони та розповсюженості запального процесу. При пальпації перианальної ділянки в зоні зовнішнього норицевого отвору визначається спонтанне надходження гнійного вмісту із норицевого ходу, а також може бути ідентифікований щільний рубцевий тяж, по направленню від анального каналу до зовнішнього норицевого отвору [150,201]. Розташування зовнішнього норицевого отвору дає можливість припустити розташування внутрішнього норицевого отвору та ходу фістульного тракту. Співвідношення між зовнішнім та внутрішнім норицевими отворами, а також варіанти розповсюдження нориць було описано у 1900 році Goodsall. Згідно даної класифікації (більш відомої як правила Goodsall), умовно проведеною поперечною лінією через центр анусу ми розподіляємо перианальну ділянку на дві площини, відповідно зовнішні норицеві отвори, що розташовані зверху лінії вірогідніше беруть початок з передньої анальної крипти та класифікуються як передні НПК [47,85,105].

Аналогічно, зовнішні норицеві отвори, що розташовані донизу від лінії, вірогідніше беруть початок від задньої анальної крипти та класифікуються як задні НПК. Таке розподілення нориць має практичне значення, адже враховуючи анатомічні особливості, а саме товщину порції анального сфінктеру, тип нориці має важливе значення на етапі вибору тактики хірургічного лікування.

Серед інструментальних методів дослідження аноскопія займає провідне місце та призначається всім пацієнтам з проктологічною патологією. Це дослідження дає можливість об'єктивно оцінити стан стінок анального каналу, особливо зону аноректальної лінії та нижньоампулярного відділу прямої кишки, ідентифікувати внутрішній норицевий отвір, наявність запальних інфільтратів, рубцевих деформацій в області нориці, а також визначити супутню патологію прямої кишки [70,151].

З метою визначення напрямлення фістульного тракту та диференційної діагностики проводиться зондування норицевого ходу. Дослідження полягає у введенні через зовнішній норицевий отвір у фістульний тракт гудзикового зонду з метою визначення напрямлення та розміру норицевого ходу [44,70,105,152,156,189,201].

Фістулографія стала першим методом візуалізації фістульного тракту шляхом введення в нього водорозчинного контрастного барвника з послідовним виконанням серії рентгенологічних знімків [6,55,65,70,79,112,150,175,198,204]. Однак це дослідження має декілька недоліків. По-перше, норицевий хід може містити ділянки розширення або додаткові «сліпі» норицеві ходи заповнені ексудатом, куди не зможе бути введений барвник, а отже норицевий хід буде не повністю проконтрастований. По друге, м'язовий апарат анального сфінктеру напряму не контрастується, що не дає змоги визначити структуру фістульного тракту та оцінити пошкоджену частину анального сфінктеру, що залучена до патологічного процесу. Таким чином, в ході даного

дослідження можна лише припустити локалізацію норицевого ходу по відношенню до анального сфінктеру. Отже дане дослідження не є досить інформативним, а його результати складно піддаються інтерпретації.

Ректороманоскопія дає можливість оцінити слизову оболонку прямої кишки та дистального відділу сигмовидної кишки на відстані до 30 см від анусу. Під час дослідження оцінюється стан судинного малюнка кишки, наявність запальних інфільтратів, рубцевих деформацій внаслідок раніше перенесених оперативних втручань, патологічних змін кишки в результаті хвороби Крона, що в свою чергу може призводити до формування анальних нориць [9,10,71,112,165,197,205]. Саме проведення ректороманоскопії дає змогу визначити внутрішній норицевий отвір при високих транссфінктерних або екстрасфінктерних норицях.

Діагностика НПК повинна включати не лише інструментальні методи дослідження які направлені на визначення розміру, розташування фістульного тракту, але й методи функціональної діагностики сфінктерного апарату [22,61,119,133,171,188]. Метод інтерференційної ЕСМГ дозволяє оцінити скоротливу та нервово-рефлекторну діяльність зовнішнього та внутрішнього анального сфінктеру, м'язів тазового дна [22,48,56,57,61,66,119]. Оскільки НПК призводять до ураження комплексу анального сфінктеру, а в частині випадків характеризуються розвитком недостатності анального сфінктеру, оцінка функціонального статусу дозволить визначити необхідність її корекції під час оперативного лікування, а також сформувані профілактичні міри щодо розвитку дисфункції у післяопераційному періоді. Це дозволить покращити результати хірургічного лікування та дозволить провести корекціїє відділених результатів лікування.

Колоноскопія проводиться з метою оцінки стану слизової оболонки товстої кишки, визначення супутньої патології. Даний метод дослідження використовується з метою диференційної діагностики при наявності у

пацієнта специфічних скарг, а також визначення ступеню тяжкості раніше супутньої патології.

Метод ультразвукового ендоректального дослідження, запропонований для діагностики анальних нориць, став першим дослідженням, яке детально відображало комплекс анального сфінктеру [77-80]. У порівнянні з методом фістулографії даний метод має значно більшу точність визначення анатомії анальної ділянки та фістульного тракту. Метод дозволяє визначити не тільки основний норицевий хід, але і його відгалуження та гнійні порожнини. Серед переваг даного методу слід визначити простоту та швидкість виконання, неінвазивність, а також незначні фінансові витрати, що робить метод загальнодоступним [28,38]. Однак ультразвукова хвиля недостатньо проникає за межі зовнішнього анального сфінктеру, що ускладнює можливість візуалізації більш віддаленої частини анального каналу [54,87,109]. Таким чином використання ультразвукового дослідження можливе лише для ідентифікації проксимальної частини нориці. Недоліки методу полягають у неможливості визначення віддалених додаткових норицевих ходів, а гіпоехогенність фіброзу та гнійних затьоків складно піддаються диференціюванню. Зображення фістульного тракту можна покращити за рахунок введення в нього перекису водню, з метою утворення пухирців газу [27,28,37,87]. Таким чином, ультразвукове зображення набуває гіперехогенних ділянок, що допомагає відрізнити рубцеву тканину від норицевого ходу.

Використання методу ендоанального ультразвукового дослідження дає можливість визначити коректний метод хірургічної корекції для кожного конкретного пацієнта. Виключення наявності гнійних порожнин в перианальній ділянці дає можливість виконання мініінвазивних технологій. Вибір тактики хірургічного лікування має базуватись не тільки на визначенні топографічних особливостей фістульного тракту, але й враховувати скоротливу спроможність сфінктерного апарату. Тому в

передопераційному періоді оптимальним використання техніки комбінованого ендонального ультразвукового дослідження та ЕСМГ [28,30,45,87,104,142].

Одним з найефективніших методів діагностики нориць прямої кишки вважається МРТ. Цей метод вважається «золотим стандартом» діагностики НПК, так як він демонструє точність та інформативність стосовно взаємозв'язку між норицевим ходом та комплексом анального сфінктеру [16,24,31,83,115,116,143,150]. Проведені дослідження довели високий ступінь співпадіння між тривимірним зображенням та результатами отриманими під час оперативного втручання [16,29,83,150,183]. Тривимірна візуалізація була більш точною у порівнянні з іншими методами діагностики, особливо у правильному визначенні рівня фістули по відношенню до м'язів сфінктеру та додаткових норицевих ходів. Саме МРТ забезпечує максимальне розширення зображення тканин перианальної ділянки, тим самим забезпечує найкращу анатомічну деталізацію. Однак даний метод дослідження має ряд недоліків, серед яких найвагомішими вважаються трудомісткий процес виконання самого дослідження, наявність висококваліфікованих спеціалістів та висока ціна. МРТ протипоказана пацієнтам з металевими імплантатами, кардіостимуляторами та клаустрофобією.

1.3 Характеристика сучасних методів хірургічної корекції нориць прямої кишки

Серед великої кількості різноманітних підходів до лікування НПК єдиним ефективним методом залишається хірургічний. Для того, щоб обрати метод хірургічної корекції слід визначити основні аспекти кожного конкретного випадку, а саме: відношення норицевого ходу до сфінктера прямої кишки, ступінь розвитку рубцевого процесу та наявність гнійних затьоків і інфільтратів в параректальній клітковині.

З метою систематизації хірургічних операцій вітчизняні колоректальні хірурги основними методами хірургічного лікування НПК вважають: розсічення нориці в просвіт прямої кишки, висічення нориці в просвіт прямої кишки (операція Габріеля) з/без ушивання дна рани, висічення анальної нориці з дозованою сфінктеротомією, висічення анальної нориці зі сфінктеропластиком, висічення нориці з послідуочим переміщенням клаптя прямої кишки, висічення анальної нориці лігатурним методом та інші методи ліквідації норицевого ходу.

Згідно американських клінічних рекомендацій (Clinical practice guideline 2011) всі хірургічні операції розподілено на: фістулотомія, фістулектомія з/без сфінктеропластиком, лігатурні методи (loose seton, fibrosing seton, cutting seton), висічення нориці з переміщенням клаптя прямої кишки (advancement flap), видалення нориці з використанням біоматеріалів (fibrin glue, anal fistula plug) та інші мінімально інвазивні техніки (LIFT, collagen injection, autologous stem cell, stapling) [35].

Фістулотомія є найдревнішою та найбільш розповсюдженою методикою лікування НПК. Методика полягає у розсіченні анальної нориці в просвіт прямої кишки на зонді, при цьому розсічений канал нориці є дном рани, проте чітких рекомендації щодо об'єму розсічення м'язових структур анального сфінктеру не повідомляється. За даними ретроспективного аналізу ефективність методу складає 74-97%. Однак показник післяопераційних ускладнень, у вигляді розвитку недостатності анального сфінктеру, за даними різних авторів досягає 45%. Такі високі показники недостатності функціональної спроможності анального сфінктеру вирогідно пов'язані з різними техніками виконання операції, підходами до його оцінки та різними строками післяопераційного спостереження.

Ефективність методу полягає у простоті виконання хірургічної операції, досить швидкому загоєнні рани вторинним натягом.

Недоліками даної методики слід вважати виражений больовий синдром, вищий ризик нагноєння рани, можливість використання методики лише при невеликих низьких норицях прямої кишки.

Оскільки неповне видалення норицевого тракту підвищує ризик рецидиву захворювання, удосконалення методу фістулотомії полягало у повному висіченні НПК. Методика фістулектомії полягала заведенні зонда через зовнішній норицевий отвір та видалення нориці у межах здорових тканин. Подальша модифікація методу запропонована Gabriel W.G. полягала у висіченні нориці разом з розташованим над нею клаптом слизової оболонки прямої кишки трикутної форми, з частковим підшиванням країв до дна рани. Один із варіантів зменшення об'єму раньового дефекту запропонував А.Е. Lasheen (2015), використовуючи при цьому шов, який забезпечує максимальне зведення країв рани при збереженні адекватного дронування без утворення карманів рани. Шов представляє собою горизонтальний матрацний шов, що проходить безпосередньо під краями рани та нижче дна операційної рани [97].

Перевагами методики стало зменшення ризику кровотечі у післяопераційному періоді, підвищення ефективності загоєння рани за рахунок кутовидної форми рани, зниження ризику розвитку рецидиву захворювання.

Такий підхід до лікування НПК характеризується більшим розміром раньового дефекту, тривалим загоєнням рани, більшою травматизацією м'язових структур анального сфінктеру, що підвищує ризик розвитку анальної інконтиненції, а також значним больовим синдромом у післяопераційному періоді. При порівнянні методики фістулотомії та фістулектомії показники рецидиву захворювання за даними деяких досліджень становить 12,5% та 9,5% відповідно [91].

З метою прискорення загоєння рани та скорочення ризику післяопераційних ускладнень фістулектомія була доповнена виконанням сфінктеропластики. Методика полягає у висіченні як позасфінктерної, так

внутрішньосфінктерної частини норицевого ходу, з послідуєчим ушиванням розсічених волокон анального сфінктеру. Такий підхід дозволив зменшити об'єм рани та прискорити процес загоєння, в умовах збереженого адекватного дронування рани [33,81,134]. Деякі автори повідомляють, що виконання марсупіалізації сприяє зменшенню розмірів та строків загоєння рани без посилення больового синдрому та розвитку нагноєння рани у післяопераційному періоді [128]. За даними досліджень, ефективність методики складає 61-82%. Порушення функції анального сфінктеру досягає 4-32%, що обумовлено розходженням зшитих країв сфінктеру та нагноєнням рани.

У випадках високих транссфінктерних та екстрасфінктерних анальних норичь використовується метод висічення норичь з проведенням лігатури та їх модифікації. Методика полягає у проведенні лігатури (шовкової або латексної) через норицевий хід з послідуєчою фіксацією на марлевому тампоні.

Метод використання лігатури при хірургічному лікуванні НПК має два основних варіанта, в залежності від наявності гострого гнійно-запального процесу. При першому варіанті лігатура виконує функцію дронування з метою формування єдиного норицевого ходу з чітко відграниченими стінками, як етап підготовки до радикального хірургічного лікування. При другому варіанті лігатура встановлюється з метою поетапного розсічення норицевого ходу та м'язових волокон сфінктера шляхом періодичного затягування лігатури. Повільне прорізування м'язових волокон попереджують їх розходження, що направлено на профілактику недостатності анального сфінктеру у післяопераційному періоді.

Переваги даної методики полягають у можливості висічення складних високих транссфінктерних норичь з ураженням більше 50% сфінктерного апарату та екстрасфінктерних НПК, незначними фінансовими затратами.

Недоліками даної методики є високий ризик розвитку неспроможності анального сфінктеру у післяопераційному періоді, тривалий період лікування та загоєння рани. Так за даними різних джерел недостатність анального сфінктеру досягає 54%.

Одним із варіантів використання лігатурного методу є встановлення вільної лежачої лігатури (loose seton) або повільного ріжучої лігатури (cutting seton) [166]. Теоретично використання сетона є аналогом одномоментної фістулектомії, однак більш повільне роз'єднання м'язових структур попереджує розвиток недостатності анального сфінктеру. Вільна сетонна сітка представляє собою варіант лігатури виготовленої із силікатного або аналогічного біологічно інертного низько профільного матеріалу (шовк, нейлон, проволока з нержавіючої сталі, резинка, нейлон, самоблокуючі троси, пластмасова трубка), що не викликає запалення, проведеного через фістульний тракт, встановленої навколо анального сфінктеру та закріпленої без натягіння з метою дренивання на 6-12 тижнів [11,13,40,76,127,169]. Техніка встановлення сетону полягає у проведенні його через фістульний тракт з послідуною фіксацією та залежить від матеріалу [14,69,148,190]. Ріжучий сетон встановлюється в умовах натягіння, що забезпечує періодичне стискання та перерізання м'язових структур. Однак в таких умовах можливе пересічення волокон в неконтрольованому напрямі, що залежить від періоду стискання та матеріалу з якого виготовлено сетон, а також розвиток некрозу м'язів сфінктеру [51]. Деякі автори стверджують, що вільний сетон також призводить до повільного безперервного перерізання фістульного тракту, що вірогідно забезпечується рухами сфінктера під час акту дефекації [167].

Окремо слід розглянути комбінацію різних методів, що використовуються для лікування НПК. Одним із варіантів такого лікування є двоетапний підхід до хірургічної корекції анальних норниць. При цьому першим етапом лікування рекомендується встановлення вільно лежачої лігатури. Таким чином досягається адекватне дренивання

фістульного тракту та облітерація додаткових бокових норицевих ходів (раніше діагностованих або не розпізнаних). Такий підхід збільшує ймовірність подальшого лікування лише одного головного фістульного тракту. Так як сетон встановлено через фістульний тракт, його можна використовувати як провідник для подальшого використання малоінвазивних процедур для закриття внутрішнього норицевого отвору та попередження витікання біоматеріалу призначеного для заповнення фістульного тракту [153].

Серед хірургічних методів лікування НПК виділяють групу сфінктерозберігаючих оперативних втручань, що полягають у висіченні анальної нориці з переміщенням клаптя слизової оболонки прямої кишки [86]. Такий підхід вперше був запропонований Noble G. H. (1902) та A. W. Elting (1912), пізніше удосконалена за рахунок адекватної васкуляризації, форми виділення клаптя прямої кишки та техніки в цілому [52,130,136,203]. Методика полягає у мобілізації клаптя прямої кишки достатнього по розміру для закриття внутрішнього норицевого отвору, низведення та фіксація його краю до шкіри перианальної ділянки. Використовується чотири основних варіанта мобілізації клаптя дистального відділу прямої кишки та анального каналу: слизово-підслизовий клапоть стінки прямої кишки (mucosal flap), слизово-м'язовий клапоть з частиною циркулярних гладком'язових волокон та частиною внутрішнього анального сфінктеру, пошаровий клапоть стінки прямої кишки з внутрішнім анальним сфінктером (full-trick flap), шкірно-анальний клапоть, що складається зі слизової оболонки анального каналу, шкіри перианальної ділянки та частини внутрішнього анального сфінктеру (apocutaneous flap) [49]. Ефективність методу за даними різних джерел складає 45-78% [110,144,154,184,185]. За віддаленими результатами спостереження, через 24 місяці після операції, показник успішності лікування значно зменшився та склав 37-56% [111,122].

Перевагами даної методики слід вважати мінімальну травматизацію сфінктерного комплексу, низький ризик розвитку недостатності анального сфінктеру та інфікування рани [84].

Недоліками даного методу є неможливість її виконання в умовах загострення проктиту, наявності хвороби Крона та у випадках раніше перенесених операцій в анальній ділянці [19,180].

У зв'язку з розвитком сучасних медичних технологій спостерігається активна розробка нових сфінктерозберігаючих методів хірургічного лікування НПК, що забезпечують анатомічну цілісність та максимальну функціональну спроможність сфінктерного комплексу. Всі запропоновані методи хірургічних операцій за останні 15 років полягають у висічення дистальної частини норицевого тракту, надійному закритті внутрішнього норицевого отвору, виявленні та ліквідації гнійних затьоків параректальної клітковини та мінімальному пошкодженні анального сфінктеру [4].

За даними аналізу літератури, найбільш активно використовуються та вдосконалюються сфінктерозберігаючі методи хірургічного лікування НПК. Такі методики поєднують у собі радикальність висічення дистальної частини фістульного тракту з максимальним збереженням анатомічної цілісності та функціональної спроможності комплексу анального сфінктеру. До таких методик відносяться: герметизація фістульного тракту за допомогою фібринового клею, ствольних клітин та біологічних герметизуючих тампонів, лігування фістульного тракту у міжсфінктерному просторі (LIFT) з різноманітними модифікаціями (BioLIFT, SLOFT), відео-асистоване лікування анальних нориць (VAAFT), лазерна абляція фістульного тракту (FiLac),

Серед малоінвазивних тактик хірургічного лікування НПК існує техніка введення фібринового клею або іншого біологічного герметика в норицевий хід. Вперше дана методика була описана у 1980-х рр., однак отримані результати дослідження виявилися суперечливими [77,89].

Подальші дослідження проведені у 1991 р. продемонстрували задовільні результати використання фібринового клею для лікування пацієнтів з періанальними та ректовагінальними норицями, що призвело до удосконалення не тільки біоматеріалу, але й методики в цілому [8,80]. Матеріал представляє собою концентрат фібриногену та тромбіну з додавання XIII фактору згортання крові, що стабілізує мономери фібрину, а також полівалентного інгібітору протеїназ апротиніну, що перешкоджає фібринолізу [191]. Методика полягає у заповненні фістульного тракту фібриновим клеєм після попередньої підготовки тракту до процедури. Обробка норицевого ходу виконується за допомогою щітки або ложки Фолькмана, таким чином видаляються некротичні та грануляційні тканини.

Переваги даного методу полягають у простоті виконання операції, відсутності пошкодження м'язових структур сфінктерного комплексу, можливості повторного проведення процедури при необхідності. Такий підхід до усунення фістульного тракту є методом вибору для пацієнтів з наявністю високого ризику розвитку недостатності анального сфінктеру або у пацієнтів з вже існуючими проявами анальної інконтиненції. Деякі дослідження повідомляють про скорочення часу перебування пацієнтів у лікарні до однієї доби, відсутність аналгезії та швидше повернення пацієнтів до активного способу життя у післяопераційному періоді [32,147].

Однак існують обмеження використання даної техніки хірургічного лікування. Даний метод ефективний лише у пацієнтів, у яких пошкоджено не більше 30% анального сфінктеру. Також використання методу не можливе при наявності додаткових «сліпих» ходів, так як не має можливості адекватної обробки фістульного тракту. При порівнянні випадків лікування інтрасфінктерних та низьких трансфінктерних анальних нориць з ураженням невеликої порції сфінктеру методом висічення та використання фібринового клею, рівень рецидиву

захворювання у другому випадку буде значно вищий, при однаково низькому ризику розвитку недостатності анального сфінктеру.

За останні два десятиліття значно зріс попит на використання фібринового клею з метою лікування НПК. Однак частота використання даного методу на сьогодні дещо знизилася у зв'язку з великим відсотком рецидиву захворювання [26,120].

За даними літератури, запропоновано велику кількість біоматеріалів, які використовуються окрему, або у поєднанні з іншими хірургічними методами лікування НПК. Основною вимогою до такого матеріалу є достатньо низька в'язкість, щоб заповнити весь простір фістульного тракту, в той же час достатня в'язкість, щоб залишатися на місці після введення в порожнину нориці. При спробі замінити фібриновий клей було розроблено незшитий матрикс слизової оболонки свинячої тонкої кишки. Проте хімічна структура даного біоматеріалу занадто швидко розкладається під ферментативним впливом *in vivo*. При моделюванні умов хронічного запального процесу кріптогляндулярної ділянки використання даного матеріалу виявилось не ефективним. В останні роки, була запропонована ін'єкція дермального матриксу в якості біоматеріалу для заповнення фістульного тракту [158]. Для цього використовують безклітинний поперечно-зшитий свинячий дермальний матрикс, що являє собою флюїд аналогу подрібненого свинячого колагену (Permacol Injection), точніше 50% суспензію часток колагену у фізіологічному розчині. Хімічна структура даного біоматеріалу розроблена таким чином, щоб збільшити стійкість до ферментативного зруйнування. Таким чином, міграція фібробластів та міоцитів крізь таку структуру колагену відбувається швидше, тим самим не перешкоджає формуванню фіброзної тканини, що призводить до повної облітерації фістульного тракту. Використання колагеновмісного матеріалу дає змогу адаптуватися до бокових додаткових норицевих ходів або ніш складних анальних фістул, тим самим повністю заповнюючи простір фістульного тракту [88].

З метою герметизації фістульного тракту деякі автори пропонують використовувати ствові клітини ізольовано або в комбінації з фібриновим клеєм [78]. У дослідженнях повідомляється про використання 20 - 60 млн аутологічних ствових клітин. Такий підхід до лікування анальних норниць полягає у посиленні регенерації та/або відновленні пошкоджених тканин в умовах хронічного запалення. Була висунута гіпотеза, що імунорегуляторні та протизапальні якості ствових клітин можуть сприяти процесам загоєння [64,114,131]. Ствові клітини пацієнта отримують за допомогою ліпосакції, з послідуочим їх очищенням від підшкірного жиру. Цей варіант забору ствових клітин дає можливість отримати до 100 разів більше клітин, ніж аспірат кісткового мозку, та є більш безпечним для пацієнтів [12,59].

Отримані в ході дослідження дані при ізольованому використанні ствових клітин та у комбінації з фібриновим клеєм не мали статистично значимих відмінностей, тому варіант використання ствових клітин є суперечливим. Так при ізольованому використанні ствових клітин показники успішного лікування при повному загоєнні рани через 24 тижні склали 39,1%-54,5%, а у комбінації з фібриновим клеєм показник успішності склав 43,3%-83,33% [78]. Лікування анальних норниць з використанням ствових клітин дозволило отримати задовільні результати без ризику пошкодження сфінктерного апарату. Проте швидкість загоювання рани в умовах тривалого післяопераційного спостереження не була вищою, ніж при використанні інших біологічних герметизуючи матеріалів. Подальше дослідження в області використання ствових клітин для лікування анальних норниць залишається актуальним, однак обмежується юридичною забороною у деяких країнах світу та високими фінансовими затратами.

Одним із варіантів мінімально травматичних методик є використання герметизуючи заплаток та тампонів виготовлених з біологічних матеріалів (міжклітинний матрикс дерми, підслизова оболонка

свинячої кишки, біологічні сумісні синтетичні матеріали). Такий підхід до хірургічної корекції є варіантом вибору для лікування високих транссфінктерних та екстрасфінктерних НПК. Суть метода полягає у закритті внутрішнього норицевого отвору спеціальною заплаткою з послідуною облітерацією норицевого ходу. Для ліквідації самого ходу використовуються або герметизуючі тампони, або різноманітні варіанти фібринового клею та інших біоматеріалів. Деякі автори використовували комбінацію методів фібринового клею та герметизуючих заплаток з метою поліпшення результатів лікування даної категорії хворих [187,207]. Однак дослідження показали гірші результати після комбінації цих двох методик, ніж використання їх ізольовано одна від одної. Незадовільні результати ймовірно можуть бути пов'язані з несумісністю між матеріалами заплатки та самого фібринового клею, первинним вивільненням біоматеріалу в ранній післяопераційний період, вторинне витікання фібринового клею при підвищенні внутрішньочеревного тиску, передчасною абсорбцією клею, недостатнім попереднім кюретажем фістульного тракту, а отже наявністю в ньому залишкового епітелію та хронічної інфекції, розвитком індивідуальної реакції на біоматеріал [72].

Враховуючи незадовільні результати використання фібринового клею ряд авторів запропонували більш щільне механічне заповнення фістульного тракту. З цією метою використовується біопротезна пробка виготовлена з підслизової оболонки свинячого кишківника. Перед введенням пробки до фістульного тракту її поміщають до стерильної рідини з метою гідратації, після введення її проксимальну частину фіксують кількома підслизовими швами в просвіті прямої кишки.

Методика полягає у попередній підготовці норицевого ходу шляхом кюретажу ложкою Фолькмана, з метою видалення гнійного виділення та грануляційної тканини. Норицевий хід повинстю заповнюється герметизуючою заплаткою, при цьому дистальна її частина виводиться через зовнішній норицевий отвір. Проксимальна розширена частина

виводиться через внутрішній норицевий отвір та для більшої надійності фіксується кількома швами до слизової оболонки зі сторони просвіту прямої кишки.

Серед переваг даного методу можна виділити низьку травматичність, можливість корекції та повторного встановлення в післяопераційному періоді, відсутність додаткового пошкодження сфінктерного апарату, можливість використання методу для лікування високих транссфінктерних та екстрасфінктерних НПК з пошкодженням більше 30% сфінктеру. Також приводяться дані про ефективність використання даного методу для лікування анальних нориць на тлі хвороби Крона.

В результаті аналізу літератури, ефективність методу складає від 37 до 98% при лікуванні нориць з пошкодженням менше 30% сфінктерного апарату [120]. При використанні даного методу для лікування пацієнтів з високими НПК процент ефективності значно менший, а рівень рецидиву захворювання більший. Ефективність даного методу занадто варіабельна та значно зменшується з подовженням тривалості спостереження. Використання більш щільного механічного заповнення фістульного тракту також не продемонструвало стійких задовільних результатів, так при тривалому післяопераційному спостереженні частота рецидиву захворювання склала 7-76% [73]. Слід зазначити, що використання даної методики обмежується типом анальної нориці, адже при наявності додаткових норицевих ходів використання такої методики буде не ефективним. Однак аналізуючи останні тенденції у хірургічному лікуванні НПК даний метод продовжує використовуватися для лікування складних фістул. Це свідчить про те, що основні засади методики є обґрунтованими, проте потребують подальшого вдосконалення.

Серед мінімально інвазивних методів хірургічного лікування НПК особливе місце займає спосіб лігації фістульного тракту в міжсфінктерному просторі (LIFT). Методика полягає у виконанні проєкційного розрізу з метою ідентифікації міжсфінктерної ділянки

фістульного тракту з послідувачим лігуванням її найближче до внутрішнього норицевого отвору та видаленням грануляційної тканини в дистанцій ділянці фістульного тракту.

Деякі автори пропонують попереднє встановлення у норицевий хід дренажної латексної лігатури строком на 6-8 тижнів, з метою формування прямого фістульного тракту з фіброзними стінками [21,138,145]. Ефективність даної методики складає 57-94% випадків, при цьому тривалість періоду спостереження у післяопераційному періоді склав 8-12 місяців. Хоча за даними різних авторів частота рецидиву захворювання складає 6-18% [102,137].

Основою перевагою даного методу є відсутність пошкоджуючої дії на м'язові структури анального сфінктеру, що зменшує ризик розвитку анальної інконтиненції та доступна вартість процедури.

Недоліками методу є складна техніка виконання техніки лігації сфінктерного тракту.

Подальший аналіз отриманих результатів лікування та удосконалення методики LIFT призвело до появи її модифікації - LIFT-plus. На відміну від класичного варіанту виконання дана методика полягає у висіченні дистальної частини фістульного тракту, з подальшим перев'язуванням та пересіченням його в міжсфінктерному просторі [161,192].

Альтернативним варіантом класичної методики LIFT стала методика LIFT-Plug, що полягає у лігації проксимальної частини фістульного тракту у міжсфінктерному просторі якнайближче до внутрішнього норицевого отвору, з подальшим заповненням дистальної частини фістульного тракту герметизуючим тампоном. Перевагами запропонованої методики полягає у простоті виконання, швидкому загоєнні рани, мінімальною інвазивністю, а її ефективність досягає 96,2% [39,74,75,206].

У якості новітньої модифікації методики LIFT стала техніка перев'язки фістульного тракту у підслизовому шарі (SLOFT). Техніка

полягає у ідентифікації фістульного тракту шляхом проведення через нього гнучкого зонду та розсіченні слизової оболонки над трактом на відстані до 1,5 см від внутрішнього норицевого отвору. Після розсічення тканин навколо тракту виконується його перев'язка та пересічення [129,132].

Перевагами даної методики є простота виконання, зменшення часу оперативного втручання, зниження ризиків післяопераційних ускладнень, хороший косметичний варіант. Однак таку техніку не можливо використати у випадку наявності вираженого запального процесу анальної ділянки.

Ще однією модифікацією методики LIFT стала техніка BioLIFT, що полягає у розсіченні міжсфінктерного простору та встановлення в нього біопротезного трансплантату, що як фізичний бар'єр посилює закриття фістульного тракту. Використання даної техніки, за даними деяких авторів, забезпечує до 94% успішних результатів лікування [118,162]. Проте такий варіант закриття фістульного тракту має недоліки в порівнянні з класичною методикою LIFT. Для виконання даної методики необхідний більший доступ, а значить більше розсічення міжсфінктерного простору з метою встановлення біопротезного трансплантату, що мінімум на 1-2 см повинен закривати фістульний тракт у всіх напрямках. Також слід відзначити більшу вартість процедури, за рахунок використання біопротезного матеріалу.

Однією з новітніх, малоінвазивних та сфінктерозберігаючих технік слід відзначити відео-асистоване лікування нориць прямої кишки. Техніка Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) була запропонована Meinero P. та Mori L. (2006 р.) [105].

Суть методики полягає у візуалізації фістульного тракту за допомогою фістулоскопа з метою визначення локалізації внутрішнього норицевого отвору, додаткових ходів та гнійних порожнин, ендоскопічній діатермокоагуляції епітеліальної вистілки фістульного ходу та видалення

некротичних тканин. Закриття внутрішнього норицевого отвору виконується трансанально за допомогою зшиваючого апарату типу Contour (Ethicon Endo-Surgery) або GIA (Covidien) та клеєм на основі синтетичного ціаноакрилату. Також даний метод може бути комбінований з методикою переміщення клаптя прямої кишки з метою закриття внутрішнього норицевого отвору. Ефективність методики досягає 87,1% випадків, проте первинне загоєння досягнуто у 73,5% пацієнтів [60,90,101,107]. Частота рецидиву захворювання за даними різних авторів 5,26-17,7% [53,146].

Перевагами методики слід вважати виконання ендоскопічного лікування НПК під контролем оптичної системи, що гарантує можливість виявлення додаткових норицевих ходів, мінімальну травматичність, збереження сфінктерного апарату, менш виражений больовий синдром у післяопераційному періоді, скорочення ліжко-дня. Такий підхід до хірургічної корекції НПК виключає наявність великого раньового дефекту перианальної ділянки, що мінімізує ризик вторинного інфікування рани. Відеоасистований метод з використанням фістулоскопії має важливе діагностичне значення та впливає на інтраопераційну тактику. Використання методики VAAFT при складних та рецидивних анальних норицях демонструє значні переваги перед стандартними методиками хірургічного лікування, про що свідчать значні позитивні результати лікування при мінімальних ускладненнях. Метод має високу клінічну ефективність та досягає високого ступеню безпеки для пацієнтів [4,176,195].

До недоліків слід віднести дороге технічне оснащення, наявність висококваліфікованих спеціалістів, тривалий час оперативного втручання.

Одним із перспективних напрямлень у лікуванні НПК стало використання високоенергетичних технологій. Використання лазера з метою видалення фістульного тракту запропонував Wilhelm A. (2011) [199]. Методика FiLaCTM (Biolitec, Німеччина) заснована на використанні лазерного зонда з радіальним випроміненням (довжина хвилі 1470 нм,

потужністю 13 Вт, швидкість 1мм/с) з метою руйнування власного епітелію фістульного тракту та одночасного видалення залишкової частини нориці з подальшим зашиванням внутрішнього норицевого отвору або його закриттям методом переміщення клаптя прямої кишки. Такий підхід забезпечує рівномірний циркулярній коагуляції стінок фістульного тракту з розповсюдженням на 2-3 мм, що призводить до мінімальної травми тканин. Передопераційна підготовка включає встановлення сетонового дренажу, ідентифікацію внутрішнього норицевого отвору та попередній кюретаж фістульного тракту. В подальшому методика була модифікована Giamundo P. (2014), та полягала у лазерній облітерації внутрішнього норицевого отвору без низведення клаптя прямої кишки. Ефективність методики за даними різних авторів складає 40-83,5% всіх випадків [62,63,200].

Перевагами даної методики можна вважати можливість коагуляції зігнутих траєкторій будь-якої нориці за рахунок тонкого та гнучкого волокна, мінімальну травматичність, відсутність пошкодження комплексу анального сфінктеру, скорочення часу оперативного втручання, низький больовий синдром у післяопераційному періоді [43,113,121,170].

Недоліками даної методики залишається висока вартість обладнання, неможливість достатньої візуалізації фістульного тракту та його додаткових ходів. Для визначення клінічної ефективності даної методики не вистачає даних з довготривалими результатами [34,99,157].

Використання лазерних технологій призвело до появи методу лазерної абляції дистальної частини фістули у поєднанні з технікою перев'язки проксимальної частини фістульного тракту у підслизовому шарі (Distal laser proximal SLOFT (DLPS)). Концепція методики полягає у розділенні фістульного тракту шляхом перев'язки у підслизовому шарі його проксимальної частини після попередньої абляції внутрішнього норицевого отвору. В подальшому через зовнішній норицевий отвір вводився зонд, як орієнтир для проведення лазерного волокна, після чого

виконувалася фіксація лазерного датчику восьмиподібним швом та поетапна лазерна абляція дистальної частини фістульного тракту з метою видалення грануляційної тканини та власного епітелію фістули для стимуляції загоєння рани [67]. За даними дослідників показник успіху склав 93,6%.

Серед високоенергетичних технологій виділяють дистальну лазерну абляцію з проксимальною фістулотомією (Distal laser proximal fistulotomy - DLPF). Методика полягає у введенні лазерного датчику через внутрішній норицевий отвір, після попередньої його ідентифікації, та подальшої абляції дистальної частини фістульного тракту. Внутрішній норицевий отвір висікається зі слизовим та підслизовим шаром, проекційним доступом в ділянці проксимальної частини фістульного тракту виконується фістулотомія [68]. Ефективність методики склала 96% випадків, повідомлень про інтраопераційні ускладнення в літературі описано не було.

Основними перевагами використання лазерних технологій для ліквідації фістульного тракту є мінімізація пошкоджень м'язів анального сфінктеру та зменшення площі хірургічної рани за рахунок ефективного поетапного видалення внутрішньої епітеліальної вистілки нориці. Однак висока вартість обладнання не дає можливість широкого використання даної методики з метою отримання більш точних даних щодо ефективності лікування даної категорії хворих.

Перевагами сучасних мінімальноінвазивних методів хірургічного лікування НПК є ліквідація фістульного тракту зі збереженням максимальної функціональної спроможності анального сфінктеру, відсутність виражених рубцевих змін перианальної ділянки та можливість виконання повторних операції при рецидиві захворювання.

Згідно з проведеним аналізом літературних джерел встановлено, що проблема покращення якості хірургічного лікування НПК залишається актуальною. На сьогодні відсутні універсальні загальноприйняті способи

хірургічного лікування анальних нориць, чіткі показання до вибору хірургічної методики та прогностичні критерії післяопераційного ризику, а результати лікування різних авторів широко відрізняються в залежності від способу хірургічного лікування та типу нориці. Враховуючі сучасні тенденції щодо використання мінімальноінвазивних операцій, перспективним залишається використання сфінктерозберігаючих модифікованих методик LIFT та методик використання високочастотної абляції фістульного тракту. Проте самі методики потребують технічного удосконалення, а результати їхнього використання ретельному аналізу, з метою визначення переваг та підвищення ефективності клінічного використання.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Структура, матеріали та методи дослідження

Дана дисертаційна робота представляє собою проспективне, контрольоване дослідження з елементами ретроспективного аналізу та базується на засадах доказової медицини. Загальна тривалість дослідження та клінічних спостережень роботи склала 4 роки. Дизайн дослідження та всі компоненти клінічної роботи були ухвалені локальною етичною комісією ХНМУ. Клінічні дослідження проводились на базі кафедри хірургії №2 Харківського національного медичного університету та клінічної лікарні КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» міста Харків в період з 2018 по 2022 роки.

Дизайн дослідження був створений з урахуванням актуальності проблеми хірургічного лікування нориць прямої кишки, побудований у логічній послідовності виконання поставлених завдань та складається з клінічного та аналітичного етапів. Власне дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.1.

Клінічний етап дослідження включає обстеження та хірургічне лікування 95 хворих, яким було встановлено діагноз анальної нориці різної локалізації. Подальше дослідження направлено на детальну характеристику фістульного тракту з метою розподілу хворих на групи та вирішення подальшої тактики хірургічного лікування. В ході клінічного етапу дослідження розроблено два сфінктерозберігаючих способи хірургічної корекції НПК.

Аналітичний етап включав оцінку результатів хірургічного лікування у порівнянні з контрольною групою, а також визначення критеріїв ефективності запропонованих способів хірургічної корекції.

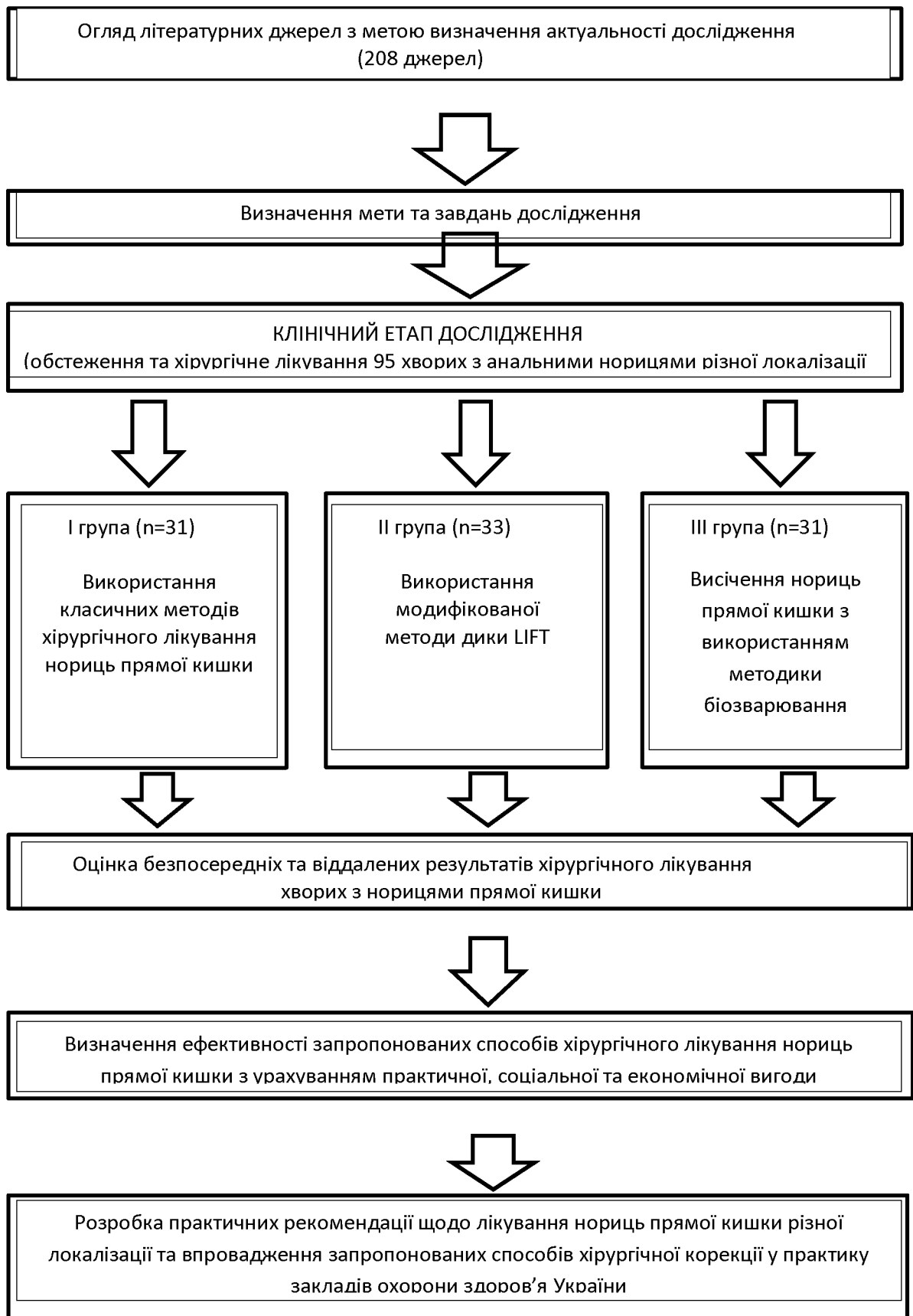


Рис. 2.1.1 Дизайн дослідження

Загальні критерії включення пацієнтів до дослідження. В дисертаційну роботу увійшли пацієнти обох статей у віці від 20 до 73 років з діагнозом НПК, які звернулися та були госпіталізовані до хірургічного відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» для радикального хірургічного лікування. Загальне число пацієнтів склало 95 осіб зі встановленим діагнозом різних типів анальних нориць.

Критеріями виключення із дослідження стали:

1. НПК, що виникли на фоні виразкової форми хвороби Крона та виразкового коліту.
2. Виникнення анальних нориць у пацієнтів, з онкологічними захворюваннями різноманітної локалізації, в тому числі раку прямої кишки.
3. Анальні нориці, що виникли на фоні проведеної променевої терапії.
4. Хворі із соматичними захворюваннями у стадії декомпенсації.
5. Наявність у хворих ниркової, дихальної та печінкової недостатності у стадії суб- та декомпенсації.

Всі критерії сформульовані з урахуванням їх впливу на вибір тактики хірургічного лікування та результати лікування. В дане дослідження включено пацієнтів зі встановленим діагнозом НПК, але яким раніше не проводилась хірургічна корекція. Такий підхід дозволив оцінити функціональну спроможність сфінктерного апарату пацієнтів до операції та достовірно визначити ефективність запропонованих методів хірургічного лікування.

Клінічні дослідження проводилися протягом 2018-2022 років. За зазначений період було проведене обстеження та хірургічне лікування 95 пацієнтів, середній вік яких склав $41,5 \pm 8,79$ роки. Серед пацієнтів, які увійшли до дослідження чоловіки склали 72,6% (69 осіб), жінки – 27,4 % (26 осіб). Здебільшого пацієнти були представлені особами працездатного віку, та склали 88,4% (84 особи).

З метою реалізації завдань клінічного етапу дослідження всі пацієнти були розділені на три групи відповідно до методики хірургічного втручання.

I групу (група порівняння) склав 31 пацієнт, для хірургічного лікування яких використовувалися класичні методики фістулектомії зі сфінктеропластиком та висічення нориці лігатурним методом.

II групу склали 33 пацієнти, яким було застосовано розроблену модифіковану методику LIFT (Патент України на корисну модель №136689 «Спосіб хірургічного лікування трансфінктерних нориць прямої кишки»). III група складалася з 31 пацієнта, для хірургічного лікування яких застосовували запропонований метод висічення анальної нориці з використанням методики біозварювання (Патент України на корисну модель №135760 «Спосіб лікування нориць прямої кишки»). Розподіл всіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, за віком та статтю представлено у таблиці.

Таблиця

2.1.1

Розподіл пацієнтів на групи за віком та статтю

Група	Стать	Вік						
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Всього
I група	чоловіки	1	5	6	8	3	1	24
	жінки	1	0	0	2	3	1	7
	всього	2	5	6	10	6	2	31
II група	чоловіки	2	11	6	4	2	0	25
	жінки	2	1	2	1	2	0	8
	всього	4	12	8	5	4	0	33
III група	чоловіки	1	9	7	3	0	0	20
	жінки	1	4	2	3	1	0	11
	всього	2	13	9	6	1	0	31

$p < 0,05$

За нашим спостереженнями, більшість пацієнтів (64,4%) госпіталізовані до хірургічного стаціонару у строки від 3 до 6 місяців перебігу захворювання. Вірогідною причиною можна вважати те, що більшість пацієнтів отримують первинну допомогу на базі загальнохірургічних відділень або в амбулаторних умовах. Помилки діагностики, відсутність спеціалізованої допомоги призводить до вибору неправильної тактики лікування даної категорії хворих та збільшення періоду перебігу захворювання. Розподіл пацієнтів відповідно до строків перебігу захворювання представлено в таблиці 2.1.2.

Таблиця 2.1.2

Розподіл пацієнтів за тривалістю захворювання

Тривалість захворювання (міс)	Кількість пацієнтів (осіб)	Питома вага (%)
Від 1 міс. до 3 міс.	58	61%
Від 4 міс. до 6 міс.	22	23,2%
Більше 6 міс.	15	15,8%

Відповідно до даних таблиці, загальна кількість пацієнтів, які госпіталізовані у строки більше ніж 6 місяців від початку захворювання складає 15,8%. У даної категорії хворих тяжкість перебігу патологічного процесу дещо вище, що пов'язано з формуванням більшої кількості рубцевої тканини. Слід зазначити, що в такому разі прогноз буде гіршим, що пояснюється підвищенням ризиків розвитку післяопераційних ускладнень у вигляді недостатності анального сфінктеру. Такі пацієнти потребують особливо ретельного вибору тактики хірургічного лікування з використанням сфінктерозберігаючих методик.

Найважливішою клінічною характеристикою НПК, що визначала складність лікування та прогностичні ризики, стала топографія норицевих ходів та висота розташування норицевих отворів. В даному дослідженні використовувалася класифікація Parks (1976), згідно якої до дослідження

були включені транссфінктерні (високі та низькі) та екстрафінктерні НПК. Рівень розташування нориць впливав та вибір тактики і методу хірургічного лікування.

В залежності від рівня розташування анальної нориці до дослідження було включено 14 пацієнтів (14,7%) з екстрасфінктерними норицями, та 81 пацієнт (85,3%) з транссфінктерними норицями. Слід зазначити, що найчастіше визначалися низькі транссфінктерні нориці – 50 пацієнтів (52,6%). Розподіл пацієнтів в залежності від рівня розташування нориці представлено в таблиці 2.1.3.

Таблиця 2.1.3

Розподіл пацієнтів в залежності від типу нориці прямої кишки

Рівень локалізації нориці	Кількість пацієнтів	Питома вага (%)
Транссфінктерні низькі	50	52,6
Транссфінктерні високі	31	32,7
Екстрасфінктерні	14	14,7

Пацієнтів з екстрасфінктерними норицями, які увійшли до вибірки, значно менше, проте нориці даного рівня потребують більш ретельного підходу до вибору тактики хірургічного лікування. Такі пацієнти складають групу підвищеного ризику розвитку післяопераційних ускладнень та рецидивів захворювання, так як обраний метод хірургічної корекції повинен поєднувати можливість радикального висічення норицевого ходу зі склеротично-рубцевими змінами та мінімальне пошкодження сфінктерного апарату.

Іншими прогностично важливими показниками, що впливають на тактику хірургічного лікування, стали відстань від зовнішнього норицевого отвору до анального каналу та діаметр фістульного тракту (з додатковою оцінкою діаметру зовнішнього норицевого отвору). Враховуючі дані фактори у нашому дослідженні розподіл пацієнтів був

здійснений наступним чином: нориці діаметром до 0,3 см зареєстровані у 56 хворих (58,9%), діаметром від 0,4 до 0,5 см – у 26 пацієнта (27,4%), діаметром від 0,6 до 1 см – у 13 пацієнтів (13,7%). Відповідно враховуючи відстань від зовнішнього норицевого отвору до анального каналу розподіл пацієнтів провели наступним чином: відстань до 3 см зареєстрована у 24 пацієнтів (25,3%), від 3,1 до 6,0 у 59 хворих (62,1%), відстань більше ніж 6,1 см зареєстровано у 12 пацієнтів (12,6%). Середня відстань від зовнішнього норицевого ходу до анального каналу склала $4,7 \pm 0,95$ см.

Характер скарг пацієнтів був типовий для даного захворювання і варіював в залежності від тривалості патологічного процесу, типу нориці, відстані від зовнішнього норицевого отвору до анального каналу. Основні клінічні скарги у пацієнтів з норицями прямої кишки представлені у таблиці 2.1.4.

Таблиця 2.1.4

Клінічна картина у хворих з анальними фістулами

Скарги	Кількість хворих	% від загального числа пацієнтів
Гнійні, слизові, та серозні виділення з нориці	89	93,6
Виділення гною, сукровиці, слизу з калом	47	49,4
Періодичні неінтенсивні болі в перианальній ділянці	34	35,7
Дискомфорт в перианальній ділянці	69	72,6
Свербіж, печія в анальній ділянці	21	22,1
Підвищення температури тіла	17	17,8

Під час проведення обстеження пацієнтів, які увійшли до дослідження, особливу увагу приділяли виявленню супутньої патології прямої кишки та товстої кишки в цілому. За даними літератури, наявність запального процесу у прямій кишці не тільки вірогідно є причиною виникнення даної нозологічної патології, але й суттєво впливає на результат лікування. У пацієнтів було виявлено ряд супутніх захворювань прямої та ободової кишки, які представлені в таблиці 2.1.5.

Таблиця 2.1.5

Супутня патологія прямої та ободової кишки у хворих з анальними фістулами

Супутня патологія	Кількість пацієнтів	Питома вага пацієнтів(%)
Хронічний геморой	51	53,6
Хронічна анальна тріщина	5	5,2
Хронічний проктит	53	55,7
Хронічний проктосигмоїдит	12	12,6
Хронічний коліт	32	33,6
Поліпи прямої кишки	3	3,1
Поліпи ободової кишки	4	4,2
Папіліт	3	3,1
Дивертикулярна хвороба товстої кишки	15	15,7

Виходячи з наведених даних таблиці модно припустити, що наявність супутньої патології прямої та ободової кишки впливають на перебіг патологічного процесу, тим самим підвищуючи складність основного захворювання та посилюючи вираженість клінічних проявів. Пацієнти з супутньою патологією прямої та ободової кишки були розподілені таким

чином, щоб досліджувані групи (основна та порівняння) були зіставними та не мали статистично значущих відмінностей.

Окрім колоректальної патології у хворих було виявлено ряд іншої супутньої патології. Дані наведені в таблиці 2.1.6.

Таблиця 2.1.6

Структура супутньої патології у хворих з анальними фістулами

Супутня патологія інших органів та систем		Кількість хворих	% від загального числа хворих
I.	Серцево-судинна патологія	65	68,3
1.	Ішемічна хвороба серця	8	8,4
2.	Гіпертонічна хвороба серця	53	55,7
3.	Метаболічна кардіоміопатія	4	4,2
II.	Захворювання шлунково-кишкового тракту	48	50,4
1.	Хронічний гастрит, дуоденіт	29	30,5
2.	Хронічний панкреатит	8	8,4
3.	Хронічний холецистит, ЖКХ	11	11,5
III.	Цукровий діабет, тип II	4	4,2
IV.	Захворювання сечовидільної системи	20	21
1.	Хронічний пієлонефрит	17	17,8
2.	Сечокам'яна хвороба	2	2,1
3.	Хронічний цистит	1	1,1
V.	Гінекологічні захворювання	3	2,1

З метою визначення тактики хірургічного лікування всім хворим на етапі госпіталізації проводилось комплексне обстеження. Для постановки діагнозу проводилось загальноклінічне обстеження пацієнтів, ряд

лабораторних та інструментальних методів дослідження проведених за стандартними методиками.

Обстеження починали з опитування та збору анамнестичних даних з метою визначення основних скарг, тривалості захворювання та особливостей його перебігу, частоти і характеру загострень, наявність порушення акту дефекації. Особливу увагу звертали на перенесені захворювання прямої кишки та наявність загальносоматичної супутньої патології. Всі дані заносили до медичної карти стаціонарного хворого, після чого сформували групи дослідження. Загальна характеристика груп зазначена у таблиці 2.1.7.

Таблиця 2.1.7

Характеристика груп дослідження

Номер групи	1 група	2 група	3 група
Показник			
Кількість пацієнтів (n)	31	33	31
Чоловіки, %	25,3	26,3	21,2
Жінки, %	7,3	8,4	11,5
Середній вік	41,2±7,4	42,2±7,9	41,3±8,2
Середня маса тіла (ВМІ)	27,4±2,41	27,2±2,1	27,9±2,4
Супутня патологія, абс			
-серцево-судинна	22	21	22
-захворювання ШКТ	15	17	16
-цукровий діабет	2	1	1
-захворювання сечовидільної системи	7	7	6
-гінекологічна патологія	1	1	1

Супутня патологія прямої та ободової кишки, абс	26	28	27
Тривалість захворювання, абс:			
від 1 до 3 міс.	19	20	19
від 3 до 6 міс.	7	8	7
більше 6 міс.	5	5	5
Тип нориці прямої кишки, абс:			
-транссфінктерні низькі	16	18	16
-транссфінктерні високі	11	11	10
-екстрасфінктерні	4	4	5

$p < 0,05$

Як видно із наведеної вище таблиці досліджувані групи були зіставними за кількістю пацієнтів, статтю, віком, середньою масою тіла, наявністю патології прямої та ободової кишки, супутньої патології інших органів та систем, тривалістю захворювання та типом нориці.

2.2 Характеристика методів лабораторного обстеження

Всім пацієнтам після надходження до хірургічного стаціонару обов'язково були проведені лабораторні методи дослідження, серед яких: визначення групи крові та резус-фактору, RW з кардіоліпіновим антигеном, клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, що включав основні біохімічні показники: загальний білок, АсАТ, АлАТ, амілаза, загальний білірубін, прямий білірубін, непрямий білірубін, електроліти (K^+ , Na^+ , Cl^-), креатинін, сечовина, глюкоза крові.

В день операції проводилось визначення показників згортання крові: МНО, протромбін по Квіку, протромбінів час, фібриноген плазми, а також аналіз крові на гепатити – HbsAg, HCV-антиген за уніфікованими методиками.

При наявності у пацієнтів супутньої патології об'єм лабораторних досліджень розширювався, з урахуванням тяжкості стану та особливостей в кожному конкретному випадку. Визначення повного спектру

лабораторних показників дозволило оцінити загальний стан пацієнта на час звернення до стаціонару, а також визначити можливі ризики пов'язані з виконанням оперативного лікування.

В першу добу післяопераційного періоду повторювали клінічний аналіз крові та клінічний аналіз сечі. При наявності патологічних змін лабораторних показників, що свідчили про наявність запальної реакції, кратність виконання клінічного аналізу крові збільшувалася. При загостренні супутньої патології повторювали біохімічні аналізи крові або розширювали їх спектр.

Пацієнтам з супутньою кардіологічною та ендокринологічною патологією постійно проводився моніторинг біохімічних показників. При необхідності призначались консультації суміжних спеціалістів. На основі отриманих лабораторних показників та рекомендації суміжних спеціалістів проводили корекцію кардіотропного лікування та інсулінотерапії, що на нашу думку не вплинуло на результати нашого дослідження.

2.3 Характеристика інструментальних методів дослідження та функціональної діагностики

Діагностичний алгоритм інструментального дослідження НПК включає виконання аноскопії, ректороманоскопії, фістулографії, колоноскопії, а в окремих випадках трансректальне ультразвукове дослідження і МРТ, а також функціональні методи дослідження сфінктерного апарату прямої кишки - ЕСМГ.

Об'єктивне дослідження анальних нориць включало огляд та пальпацію перианальної ділянки, що проводилось в гінекологічному кріслі в положенні пацієнта на спині.

При огляді перианальної ділянки оцінювали наявність запального процесу шкіри (гіперемія, мацерація, подразнення). Визначали розташування та діаметр зовнішнього норицевого отвору, наявність і характер виділення з нориці, наявність рубцевих змін, виключали наявність онкологічної патології ознак інших патологічних процесів. При

пальпації визначали ступінь вираженості рубцевих процесів в ділянці норицевого отвору та по ходу фістульного тракту (рис. 2.3.1).



Рис. 2.3.1 Огляд перианальної ділянки

Пальцьове дослідження анального каналу та ампули прямої кишки дозволяло визначити наявність та рівень розташування внутрішнього норицевого отвору, рубцевої деформації, щільного інфільтрату стінки прямої кишки та можливих патоків пара ректальної клітковини. За допомогою даного дослідження визначали тонус, висоту та амплітуду вольового скорочення сфінктера прямої кишки, після вилучення пальця проводився огляд заднього проходу на предмет зіяння останнього.

Також для оцінки стану слизової оболонки прямої кишки та уточнення розташування внутрішнього норицевого отвору використовували аноскопію (Рис. 2.3.2).

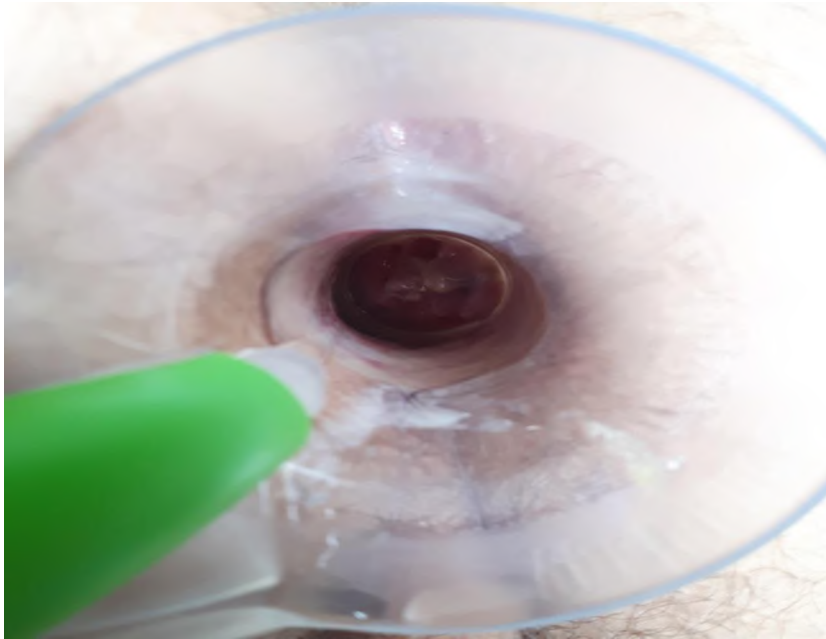


Рис. 2.3.2 Проведення аноскопії у передопераційному періоді.

Першочергове інформаційне значення має зондування фістульного тракту. Пацієнтам маніпуляція проводилась з використанням гудзикового зонду, що вводився через зовнішній норицевий отвір під контролем вказівного пальця введеного в пряму кишку. У випадку наявності у пацієнта короткого та прямого фістульного тракту зонд вільно проникає у просвіт кишки. У разі наявності вираженого рубцевого процесу або гільчастої структури фістули дану маніпуляцію виконати не вдавалося. Також зондування нориці прямої кишки ефективно у визначенні типу, розташуванні, діаметру фістульного тракту та наявності гнійних затьоків у параректальній клітковині. У випадках інтрасфінктерних та трансфінктерних нориць зонд проходив у напрямку до анального каналу. У випадках високих трансфінктерних та екстрасфінктерних нориць хід зонда визначався вертикально та паралельно до стінки прямої кишки (Рис. 2.3.3).

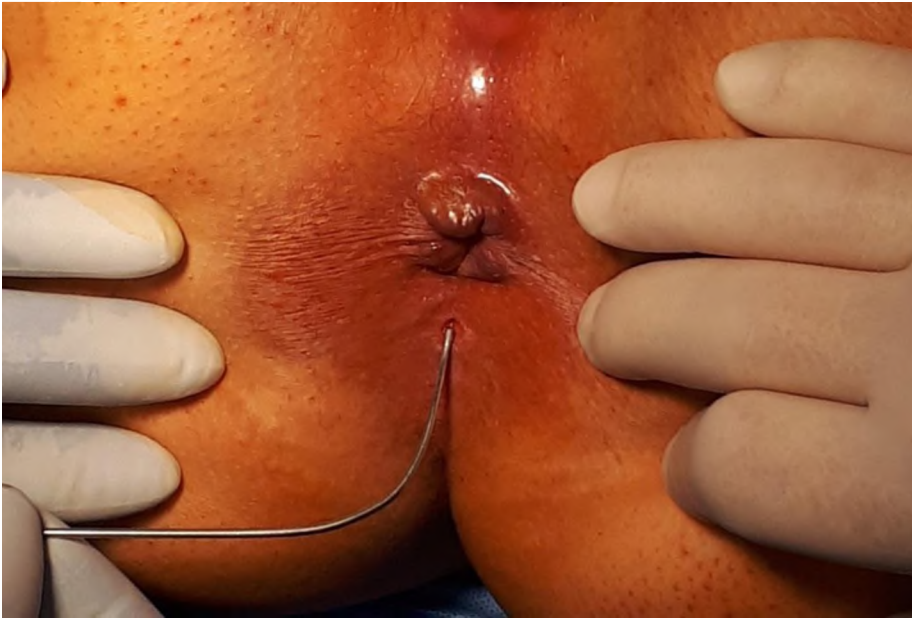


Рис. 2.3.3 Зондування фістульного тракту з використанням гудзикового зонда

Діагностичний алгоритм даного дослідження включав використання рентгенологічних методів діагностики анальних нориць – фістулографії. Основними завданнями методу в даному випадку стала ідентифікація рівня виходу контрастної речовини в анальному каналі, довжина фістульного тракту, наявність та розповсюдження гнійних затьоків. Фістулографія проводилась за стандартною методикою, для цього попередньо в просвіт прямої кишки встановлювали марлевий тампон. В зовнішній норицевій отвір встановлювали пластиковий кететер з герметизацією останнього. В якості рентгеноконтрасного засобу використовували 60% розчин Тріомбраст. Для отримання оптимального рентгенівського зображення дослідження проводили одразу після введення контрасту.

Всім пацієнтам в день надходження до хірургічного стаціонару в обов'язковому порядку виконували ректороманоскопію після попередньої підготовки прямої кишки. Основними параметрами стала оцінка судинного малюнку, стану слизової оболонки прямої кишки та дистального відділу сигмовидної кишки. Дослідження проводилося з метою діагностики супутньої патології прямої кишки.

Ендоскопічне дослідження прямої кишки виконували за допомогою колоновідеоскопа «Olympus GIF-Q150L/1». Таким чином виконувалась оцінка слизової оболонки ободової кишки, виявлення або визначення ступеню тяжкості супутньої патології ободової кишки. У випадках діагностування патології товстої кишки отримані дані заносилися до окремої таблиці.

В передопераційному періоді з метою визначення тактики хірургічного лікування нориць прямої кишки виконували комбіноване ультразвукове дослідження перианальної ділянки з використанням трансректального дослідження «ULTIMA RA ГРИС 941217.015-01». Дослідження проводилося за уніфікованими методиками.

В окремих спостереженнях, хворим з попередньо встановленим діагнозом екстрасфінктерної НПК та наявністю показань виконувалась мультиспіральна комп'ютерна томографія Toshiba Aquilon в спіральному режимі з мультиплановою реконструкцією.

З метою визначення функціонального стану сфінктерного апарату прямої кишки виконували ЕСМГ з використанням електронейроміографічного комп'ютерного комплексу «M-TEST NEURO». Такий підхід дозволив оцінити стан скоротливої та нейро-рефлекторної діяльності внутрішнього та зовнішнього сфінктерів прямої кишки, м'язово-фасціальних структур тазового дна.

2.4. Характеристика морфологічних методів дослідження

Для проведення морфологічного дослідження НПК матеріал був зібраний інтраопераційно. Матеріалом для дослідження стали тканини стінок різних типів анальних нориць, отримані внаслідок висічення норицевого тракту. Всі клінічні дослідження були розділені на три групи в залежності від обраної техніки оперативного втручання. До першої групи увійшло 31 спостереження, що було представлено висіченим зовнішнім норицевим отвором, норицевим трактом та внутрішнім норицевим отвором. До другої групи увійшло 33 спостереження, що було

представлено аналогічним матеріалом. До третьої групи групи увійшло 31 спостереження, однак матеріал був представлений лише висіченим зовнішнім норицевим отвором та норицевим трактом.

Оскільки морфологічний матеріал відрізнявся об'ємом інтраопераційної біопсії в залежності від клінічної групи спостереження, ми вважали доцільним оцінити якісні та кількісні результати імуногістохімічного дослідження окремо в тканинах нориці, що розташовані поблизу внутрішнього норицевого отвору (внутрішньосфінктерна частина) та тканинах, що розташовані навколо зовнішнього норицевого отвору (позасфінктерна частина).

Отриманий матеріал фіксували в 10% розчині формаліну з послідовним проведенням через спирти з послідовним підвищенням концентрації та заливкою у парафін. Готували серійні зрізи товщиною $4\text{-}5 \times 10^{-6}$ м.

Гістологічне дослідження виконували за загальноприйнятими методиками. Мікропрепарати фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван-Гізеном, за Малорі. Мікропрепарати вивчали на мікроскопі «Olympus BX-41». Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах непрямим методом Кунса за методикою M. Brosman (1979) з використанням моноклональних антитіл (МКА) до колагену I та III типів (IMTEK Ltd., Россия), а також МКА до CD18, CD16, TNF- α , IL-6 (Novocastra Laboratories Ltd.).

Препарати досліджували в люмінесцентному мікроскопі «Axioskore 40». Оптичну щільність визначали імунофлюоресценції колагенів визначали за методом Губіної-Вакулик Г.І. та співав. Кількість імунних клітин підраховували в полі зору мікроскопу при збільшенні 400.

2.5 Методи математичного аналізу та статистичної обробки результатів

Достовірність отриманих даних та результатів дисертаційного дослідження була перевірена та підтверджена проведеними методами математичного аналізу та статистичної обробки.

Аналіз отриманих даних, статистична обробка результатів проводилась за допомогою «Microsoft Excel 2010» та ліцензійному пакету прикладних програм «Statistika 6,0». Достовірність отриманих результатів (p) визначали по t-критерій Стьюдента, χ^2 . При гістологічному та гістохімічному дослідженнях середнє значення показників у групах порівнювали за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні.

Всі розрахункові показники було оцінено при заданому пограничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5% - $p \leq 0,05$ (статистична значимість не нижче 95 %).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ОЦІНКИ МОРФОЛОГІЧНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У ХВОРИХ З НОРИЦЯМИ ПРЯМОЇ КИШКИ

3.1 Морфологічна характеристика структурних змін тканин при норицях прямої кишки

В ході дослідження виконано морфологічне дослідження тканин анальних фістул зібраного інтраопераційно. Досліджувався післяопераційний матеріал від пацієнтів оперованих з приводу НПК різної локалізації, від кожного із об'єктів зібрано від 2 до 4 фрагментів.

В залежності від клінічної групи спостереження та застосованого методу хірургічного лікування матеріал для морфологічного дослідження був представлений внутрішньосфінктерними та позасфінктерними фрагментами НПК. Перша клінічна група була представлена пацієнтами, яким виконувалось висічення анальних нориць за класичними методиками (фістулотомія зі сфінктеропластиком). Друга група включала пацієнтів, яким виконувалось висічення нориці за модифікованою методикою LIFT. Третя група складалась із пацієнтів, яким було проведено висічення нориці за допомогою методу біозварювання, тому морфологічний матеріал представлений лише позасфінктерною частиною нориці.

Оскільки морфологічний матеріал відрізнявся об'ємом інтраопераційної біопсії в залежності від клінічної групи спостереження, ми вважали доцільним оцінити якісні та кількісні результати імуногістохімічного дослідження окремо в тканинах нориці, що розташовані поблизу внутрішнього норицевого отвору (внутрішньосфінктерна частина) та тканинах, що розташовані навколо зовнішнього норицевого отвору (позасфінктерна частина).

Отриманий матеріал фіксували в 10% розчині формаліну з послідовним проведенням через спирти з послідовним підвищенням

концентрації та заливкою у парафін. Готували серійні зрізи товщиною $4-5 \times 10^{-6}$ м.

Гістологічне дослідження виконували за загальноприйнятими методиками [5]. Мікропрепарати фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном, за Малорі. Мікропрепарати вивчали на мікроскопі «Olympus BX-41». Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах непрямим методом Кунса за методикою M. Brosman (1979) з використанням моноклональних антитіл (МКА) до колагену I та III типів (IMTEK Ltd., Россия), а також МКА до CD18, CD16, TNF- α , IL-6 (Novocastra Laboratories Ltd.) [25].

Препарати досліджували в люмінесцентному мікроскопі «Axioskore 40». Оптичну щільність визначали імунофлюоресценції колагенів визначали за методом Губіної-Вакулик Г.І. та співав [1]. Кількість імунних клітин підраховували в полі зору мікроскопу при збільшенні 400.

Аналіз цифрових даних проводили за допомогою програми «Statistic Soft 6». Значення показників у групах порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента, U-критерію Манна–Уїтні та χ^2 . У всіх випадках перевірка статистичних гіпотез була проведена з довірчою ймовірністю 95%. З метою оцінки якості порівнюваних показників використовували ROC-аналіз. Для оцінки оптимального співвідношення між чутливістю та специфічністю метода прогнозування використовували критерій Парето. Прогностичну ефективність моделей оцінювали на основі індексу AUC. Даний показник був обмежений на рівні $\geq 0,7$; був задовільним при значенні $\geq 0,8$; відмінним при значенні $\geq 0,9$.

В першій групі матеріал для морфологічного дослідження був представлений позасфінктерною та внутрішньосфінктерною частинами стінки НПК. Зі сторони внутрішнього норицевого отвору у мікропрепаратах визначались три основні компоненти – сполучнотканинний, м'язовий та судинний. Переважав сполучнотканинний компонент. Сполучна тканина розташована навколо

внутрішнього норицевого отвору була представлена як зрілою сполучною тканиною, так і грануляційною тканиною. Крім того, сполучна тканина визначалась як навколо м'язових волокон та і між ними, а також між окремими міоцитами. В незалежності від локалізації сполучна тканина була набряклою, місцями з явищами дезорганізації у вигляді фібриноїдного набухання та фібриноїдного некрозу, що виявляється при зафарбовуванні по Маллорі у вигляді вогнищ помаранчевого кольору (Рис. 3.1.1).

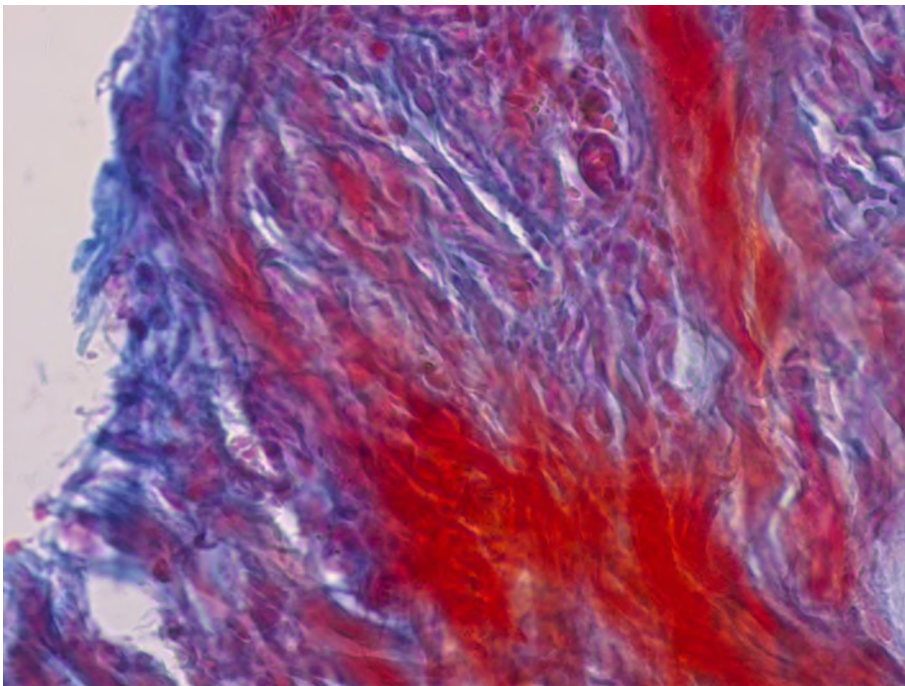


Рис. 3.1.1 Набряк, розволокнення, фібриноїдне набухання та фібриноїдний некроз сполучної тканини в стінці анальної нориці, спостереження у першій групі, фарбування за Маллорі, х400.

В стромі вогнищево визначалась запальна інфільтрація, що була представлена лімфоцитами, макрофагами та нейтрофілами. Між м'язовими волокнами визначалась сукупність жирових клітин – ознаки ліпоматоза. Вздовж внутрішньої поверхні норицевого ходу переважала грануляційна тканина, що була представлена великою кількістю сполучнотканинних та імунних клітин, а також багаточисленними мікросудинами (Рис. 3.1.2).

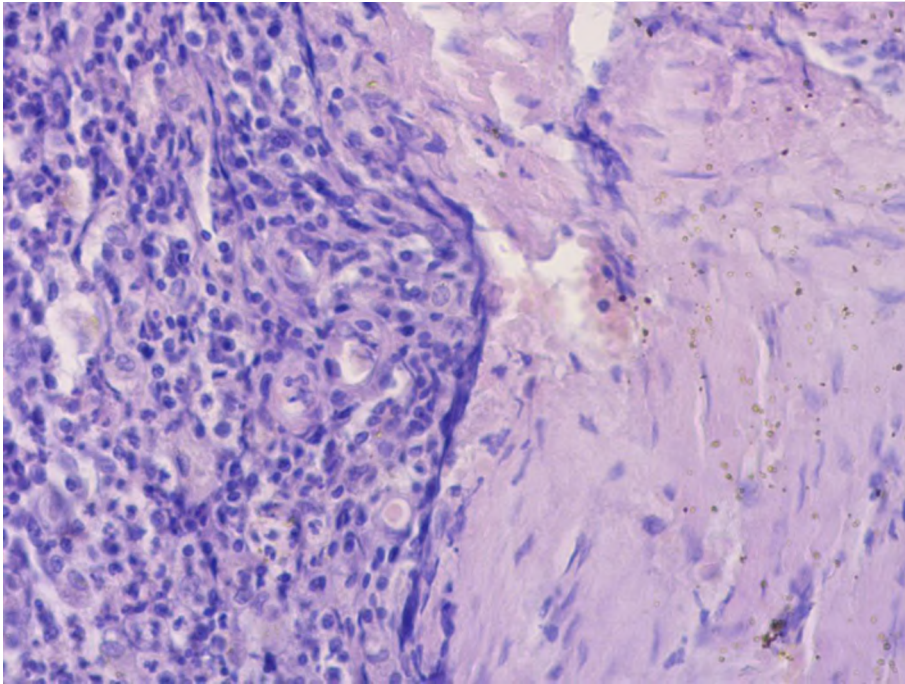


Рис. 3.1.2 Грануляційна тканина в стінці норицевого ходу, спостереження першої групи. Фарбування гематоксиліном та еозином, x 400.

Під грануляційною тканиною локалізувалась зріла сполучна тканина. При фарбуванні по ван-Гізону визначались фуксинофільні колагенові волокна, місцями з явищами фрагментації. Навколо більш великих артеріол та артерій визначалось розростання сполучної тканини у вигляді муфт, в наслідок чого просвіти судин різко звужувалися аж до їх облітерації.

М'язи були представлені як у вигляді поперечних зрізів, так і у вигляді поздовжніх м'язових волокон. Місцями визначалось порушення нормальної орієнтації м'язових волокон, їх набряк, розволокнення та атрофія внаслідок розростання сполучної тканини, що при фарбуванні по Маллорі набувала синього кольору, а при фарбуванні по ван-Гізону в червоний. Вогнищево визначався міоцитоліз. Між м'язовими волокнами зустрічалися дрібно вогнищеві та дифузні скупчення імунних клітин, що переважно були представлені лімфоцитами, макрофагами та нейтрофільними лейкоцитами.

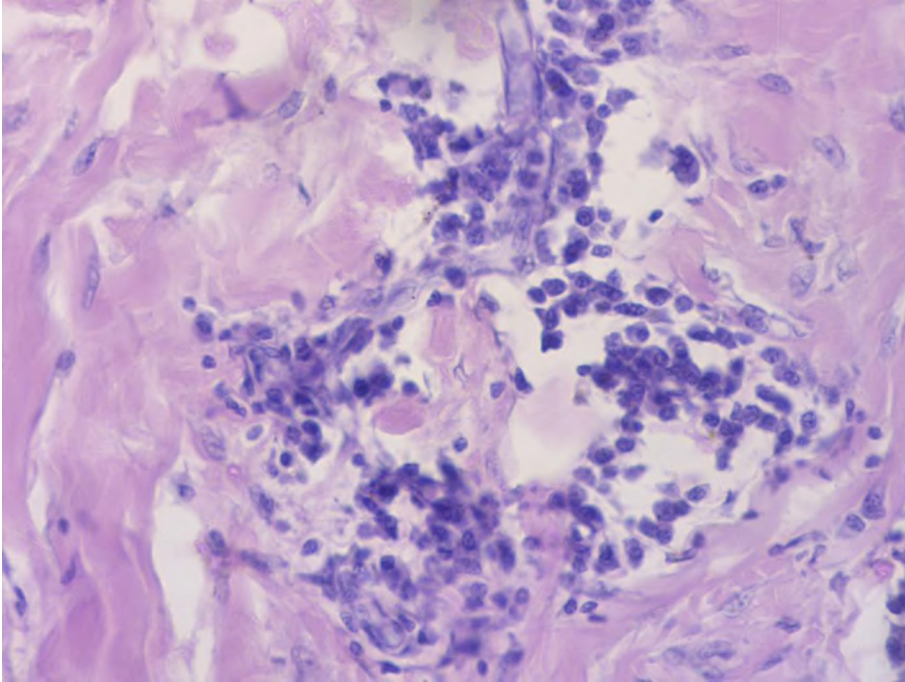


Рис. 3.1.3 Зона міоцитолізу з вогнищевою запальною інфільтрацією в стінці норицевого ходу, спостереження першої групи. Фарбування гематоксиліном та еозином, x 400.

При імуногістологічному дослідженні серед клітин запальних інфільтратів, що розташовані як у сполучній тканині, так і у м'язовому компоненті, виявлено переважання нейтрофільних гранулоцитів (CD18). (рис. 3.1.4).

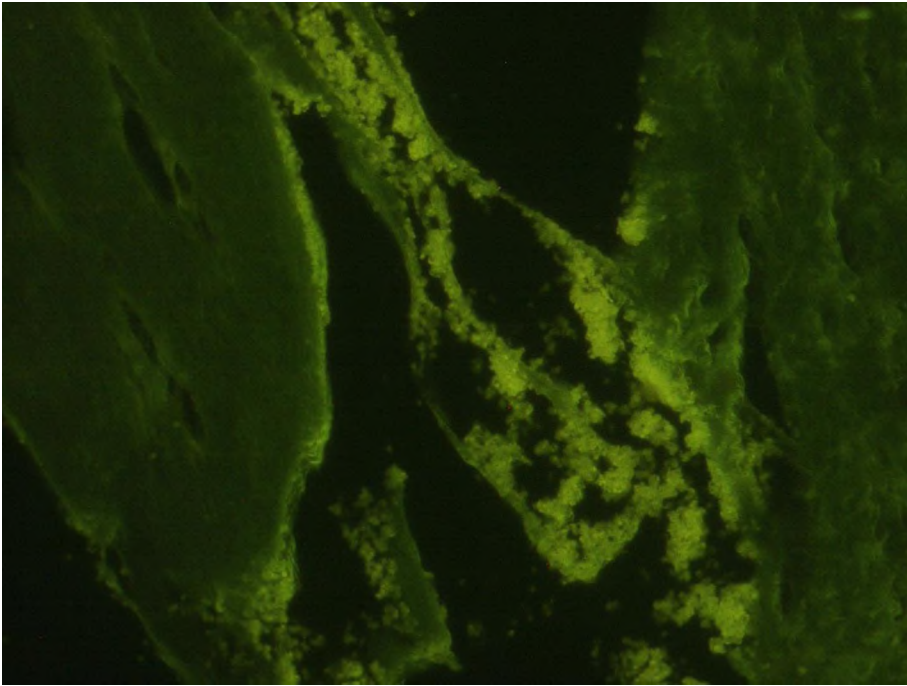


Рис. 3.1.4 Скупчення нейтрофільних лейкоцитів (CD18) у складі запального інфільтрату стінки анальної нориці. Непрямий метод Кунса з МКА до CD18, x 100.

Крім того, були клітини експресуючі рецептори до IL-6, TNF α та натуральні кілери - CD16. Звертала на себе увагу локалізація цих клітин. Кількість CD16 - NK-клітин було більшим навколо зон дезорганізації сполучної тканини та міоцитоліза. Так у полі зору мікроскопу x 400 середня кількість цих клітин склала $13,0 \pm 1,0$ екз., тоді як клітини-продуценти IL-6 ($32,0 \pm 4,0$ екз. в полі зору x 400) та TNF α ($24,0 \pm 3,0$ екз. в полі зору x 400) частіше визначалися в зоні локалізації грануляційної тканини. (Рис. 3.1.5).

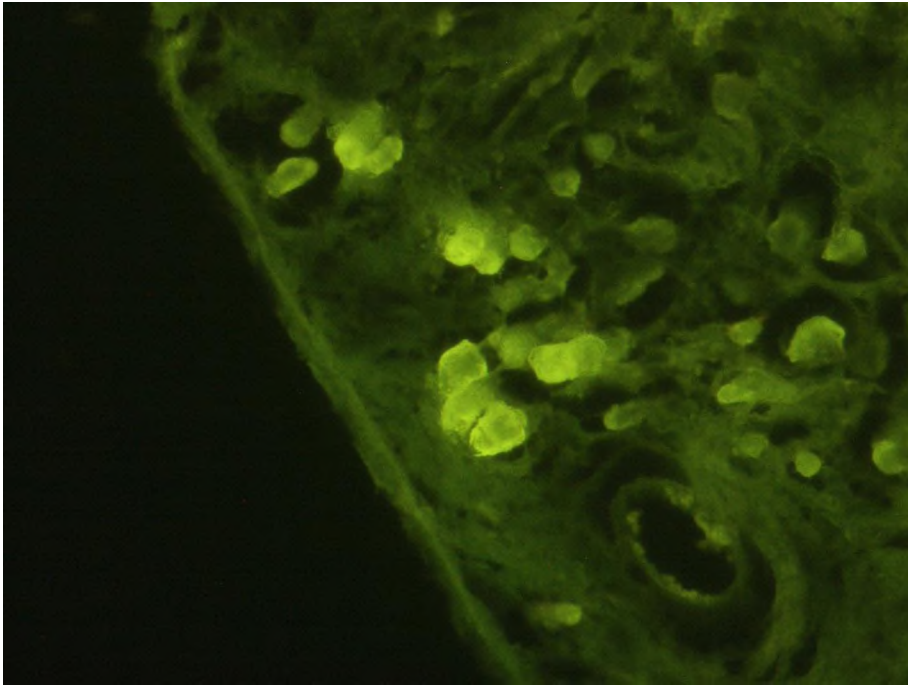


Рис. 3.1.5. Клітини-продуценти $TNF\alpha$ в грануляційній тканині стінки норицевого ходу. Спостереження 1 групи. Непрямий метод Кунса з МКА до ФНПа, x 600.

При імуногістохімічному дослідженні сполучнотканинного компоненту тканин стінок нориці, що розташовані поблизу внутрішнього норицевого отвору з МКА до інтерстиціальним колагенам I та III типів були виявлені обидва колагени. При цьому помітно переважав зрілий колаген I типу, що визначався у вигляді лінійного і вогнищевого яскравого світіння. Менш зрілий колаген III типу переважно визначався у вигляді вогнищевого слабкого або помірної інтенсивності світіння в зонах локалізації грануляційної та зріючої сполучної тканини. Оптична щільність інтенсивності світіння цих колагенів представлена у таблиці 3.1.1.

В стінках нориці, розташованих поблизу зовнішнього норицевого отвору, виявлявся ороговиваючий плоскоклітинний багат шаровий епітелій з явищами акантозу – потовщення епідермісу шкіри з потовщенням міжсосочкових відростків, внаслідок посиленої проліферації базальних та шиповидних клітин епідермісу. (Рис. 3.1.6).

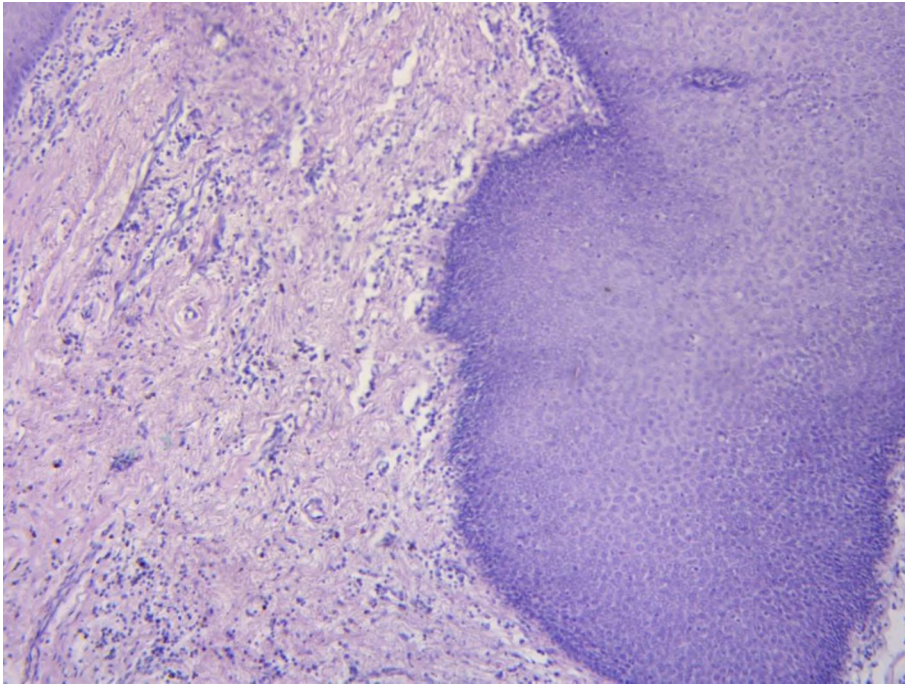


Рис. 3.1.6 Тканина норицевого ходу, розташована поблизу зовнішнього норицевого отвору – плоскоклітинний багатошаровий епітелій з явищами акантоза, дифузна запальна інфільтрація у відділах поблизу епітелію. Спостереження I групи. Фарбування гематоксиліном та еозином, x 100.

Базальна мембрана епідермісу місцями потовщена в результаті склерозу, що підтверджується вогнищевою яскравою фуксінофілією при фарбуванні по ван-Гізону. Розташовані в епідермальній зоні судини розширені, повнокровні.

В дермі при фарбуванні по ван-Гізону були виявлені фуксінофільні пучки колагенових волокон, з ознаками дезорганізації у вигляді фібриноїдних змін (різноманітні відтінки помаранчевого та червоного при фарбуванні по Маллорі). Сполучнотканинні елементи строми представлені фібробластами, фіброцитами, макрофагами. Визначались масивні розростання грануляційної тканини, а також молоді сполучної тканини, для якої характерна наявність тонких волокнистих структур на фоні багато чисельних клітинних елементів та мікросудин. (Рис. 3.1.7).

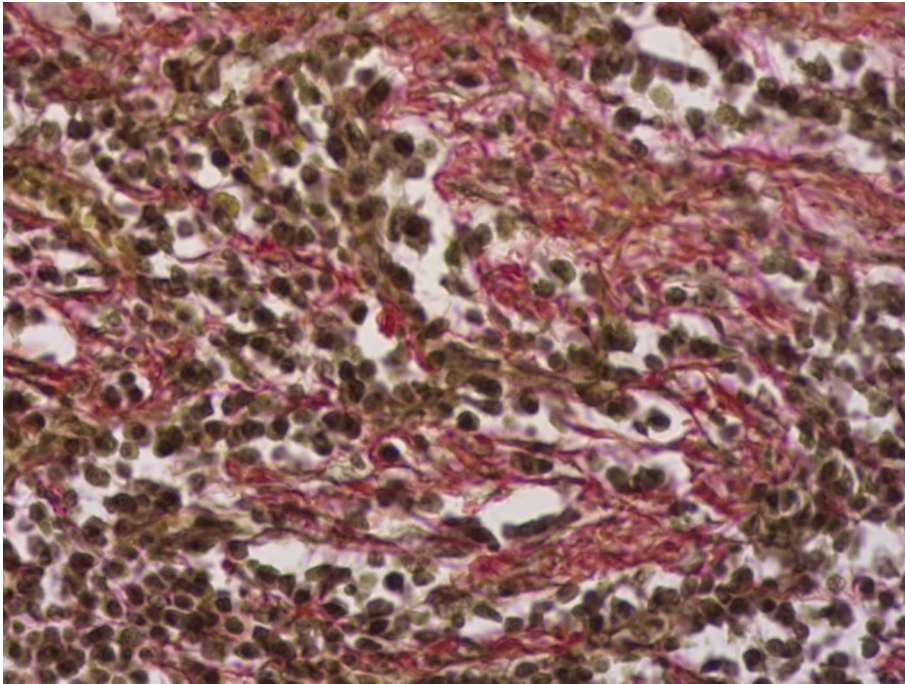


Рис. 3.1.7 Зріюча грануляційна тканина в стінці норицевого ходу з наявністю тонких волокнистих структур, багаточисленних клітинних елементів та мікросудин. Спостереження 1 групи. Фарбування по ван-Гізону, х 400.

Серед сполучнотканинних волокон, а також периваскулярно відмічалась вогнищева запальна клітинна інфільтрація. У складі клітинного інфільтрату переважали CD18 нейтрофільні гранулоцити. Доволі часто виявлялись NK-клітини (CD16), а також клітини продуценти IL-6 та TNF α (Рис. 3.1.8).

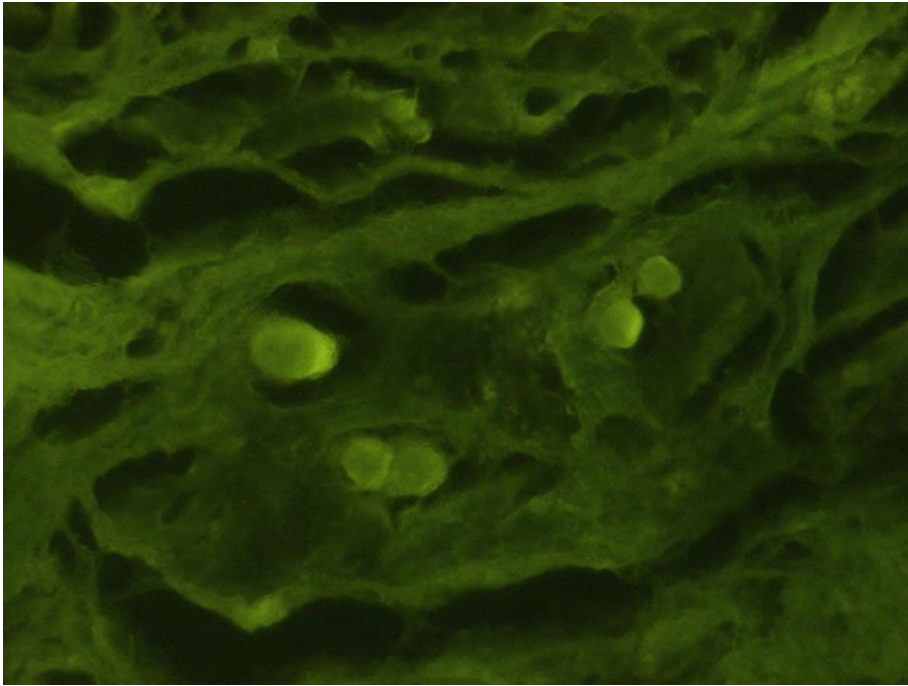


Рис. 3.1.8 Клітини, що експресують рецептори до CD16 в стінці норицевого ходу та розташовані поблизу внутрішнього норицевого отвору. Спостереження 1 групи. Непрямий метод Кунса з МКА до CD16, x 600.

Також, як і у тканинах стінок норицевого ходу, розташованих поблизу внутрішнього норицевого отвору, кількість CD16 - НК-клітин була більшою навколо зон дезорганізації сполучної тканини, тоді як клітини продуценти IL-6 та TNF α локалізувались навколо і в грануляційній тканині, що в середньому склало $14,0 \pm 2,0$ екз. в полі зору x400, а клітини-продуценти IL-6 ($25,0 \pm 2,0$ екз. в полі зору x 400) та TNF α ($17,0 \pm 1,0$ екз. в полі зору x 400) частіше локалізувалися навколо і в грануляційній тканині.

При імуногістохімічному дослідженні були виявлені обидва інтерстиціальні колагени з переважанням колагену I типу, характерного для зрілої сполучної тканини. Тоді як колаген III типу у вигляді слабкої або помірної імунофлюорисценції вогнищевого характеру локалізувався в грануляційній тканині і молодій зріючій сполучної тканини. (Рис. 3.1.9).

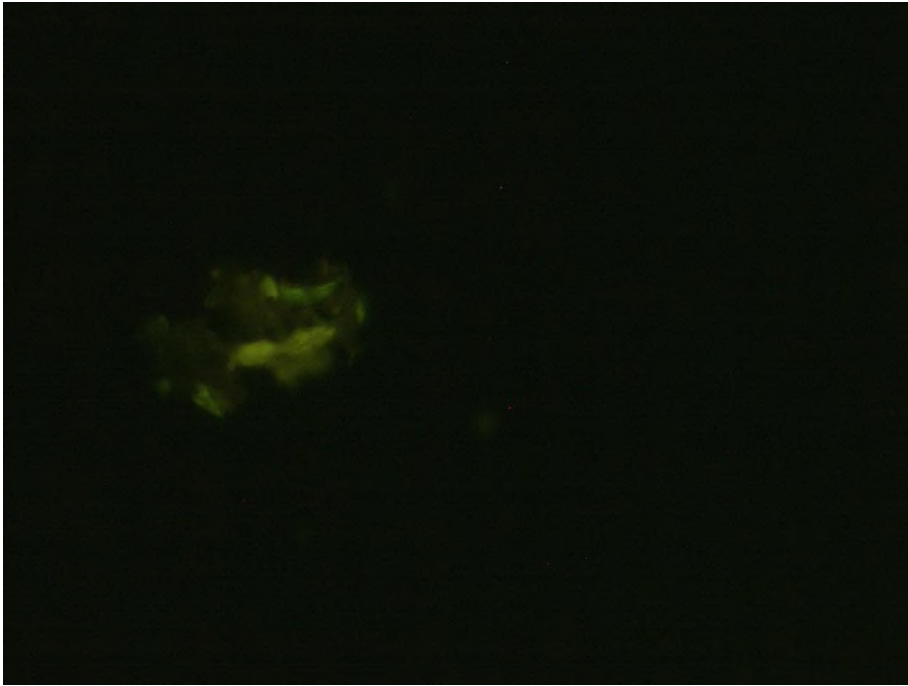


Рис. 3.1.9 Слабке вогнищеве світіння колагену III типу у грануляційній тканині стінки норицевого ходу. Спостереження 1 групи. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену III типу, х 400.

Оптична щільність інтенсивності світіння цих колагенів представлено у таблиці 3.1.1

Таблиця 3.1.1

Оптична щільність імунофлюоросценції інтерстеціальних колагенів в тканинах стінки нориці, спостереження 1 групи (умовні одиниці оптичної щільності)

Тканини, що розташовані навколо внутрішньої частини нориці		Тканини, що розташовані навколо зовнішньої частини нориці	
Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген I типу	Колаген III типу
0,366±0,098	0,111±0,045	0,411±0,102	0,101±0,077*

* $P \leq 0,05$ у порівнянні з з відповідним показником колагену I типу

Таким чином, при мікроскопічному дослідженні в тканинах стінок норицевого ходу виявлено ознаки хронічного запального процесу в стадії загострення на фоні альтеративних змін сполучнотканинного та м'язового компонентів, а також вираженого склерозу. Склеротичні зміни підтверджуються не тільки фуксінофілією сполучнотканинних волокон, але й переважанням зрілого колагену I типу. Серед клітинних елементів запальної інфільтрації переважають CD18, що свідчить про загострення хронічного запального процесу. Велика кількість клітин продуцентів IL-6 та TNF α в грануляційній тканині та у зріючій сполучнотканинній тканині може бути обумовлено активною роллю цих цитокінів у стимуляції процесів колагеноза. Найбільша кількість NK-клітин (CD16) локалізувалась в зонах деструкції як сполучнотканинного так і м'язового компонентів матеріалу, що досліджувався.

У порівнянні з першою групою, у другій групі спостереження об'єм представленого морфологічного матеріалу був меншим в результаті менш травматичного видалення внутрішньосфінктерної частини анальної нориці. При цьому зі сторони внутрішнього норицевого отвору у мікропрепаратах переважав м'язово-судинний компонент. Сполучна тканина визначалась переважно поміж м'язових волокон, а також окремими міозитами та у периваскулярних просторах. Очевидно, внаслідок меншого об'єму оперативного втручання в мікропрепаратах виявлявся менший об'єм як зрілої сполучнотканинної, так і грануляційної тканини, розташованої по напрямленню до внутрішнього норицевого отвору. Зріла сполучна тканина складалася з волокнистих структур, що при фарбуванні по ван-Гізону набували червоного кольору, а при фарбуванні по Маллорі – різні відтінки синього кольору. Також як і в першій групі, поза залежності від локалізації, в сполучній тканині визначався набряк, розволокнення, вогнищево визначалось фібриноїдне набухання та фібриноїдний некроз,

останній при фарбуванні по Маллорі набував різних відтінків помаранчевого кольору.

Між сполучнотканинними волокнами, так як і у першій групі, вогнищево визначалась помірно виражена, місцями значна запальна інфільтрація, що була представлена лімфоцитами, макрофагами та нейтрофілами.

Вздовж внутрішньої поверхні норицевого ходу, так само як і у першій групі, виявлені розростання грануляційної тканини, з великою кількістю мікросудин та клітинних елементів сполучнотканинного походження та імунних клітин. Під грануляційною тканиною розташовувалась волокниста сполучна тканина, колагенові волокна котрої характеризувались інтенсивною фуксинофілією, а при фарбуванні по Маллорі набували синього кольору. Периартеріально, так само як і в першій групі спостереження, спостерігалось муфтоподібне розростання сполучної тканини, що при фарбування по Маллорі виявлялося у вигляді синього кольору. Періваскулярні розростання сполучної тканини призводило до різкого звуження просвітів судин, місцями до їх повної облітерації, що в свою чергу посилювало альтеративні зміни внаслідок хронічної гіпоксії.

М'язовий компонент, так само як і у першій групі спостереження, був представлений у вигляді поперечно і поздовжньо орієнтованих м'язових волокон. При цьому вогнищево нормальна орієнтація м'язових волокон була порушена, виявлялися явища набряку, розволокнення та атрофії м'язових волокон. Поміж міоцитами, окремими м'язовими волокнами та їх пучками відмічалось розростання волокнистої сполучної тканини, що при фарбуванні по Маллорі набувала синього кольору, а по ван-Гізону – в червоний колір (рис. 3.1.10).

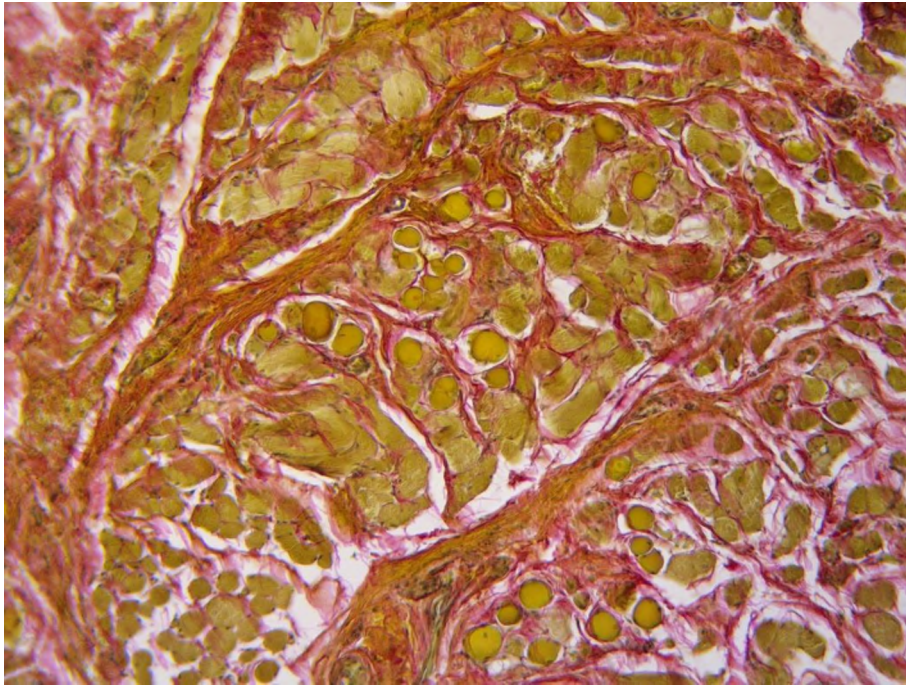


Рис. 3.1.10 набряк, атрофія і дезорганізація м'язових волокон на фоні розростання волокнистої сполучної тканини. Спостереження 2 групи. Фарбування по ван-Гізоні, х 100.

Вогнищево виявлялися зони міоцитолізу (як правило поблизу запальної інфільтрації), а також ліпоматоза. Ступінь запальної інфільтрації м'язового компоненту була різноманітною – від невеликих вогнищевих скупчень, до дифузно розташованих між м'язовими волокнами обширних інфільтратів, представлених переважно лімфоцитами, макрофагами та нейтрофільними лейкоцитами. (Рис. 3.1.11).

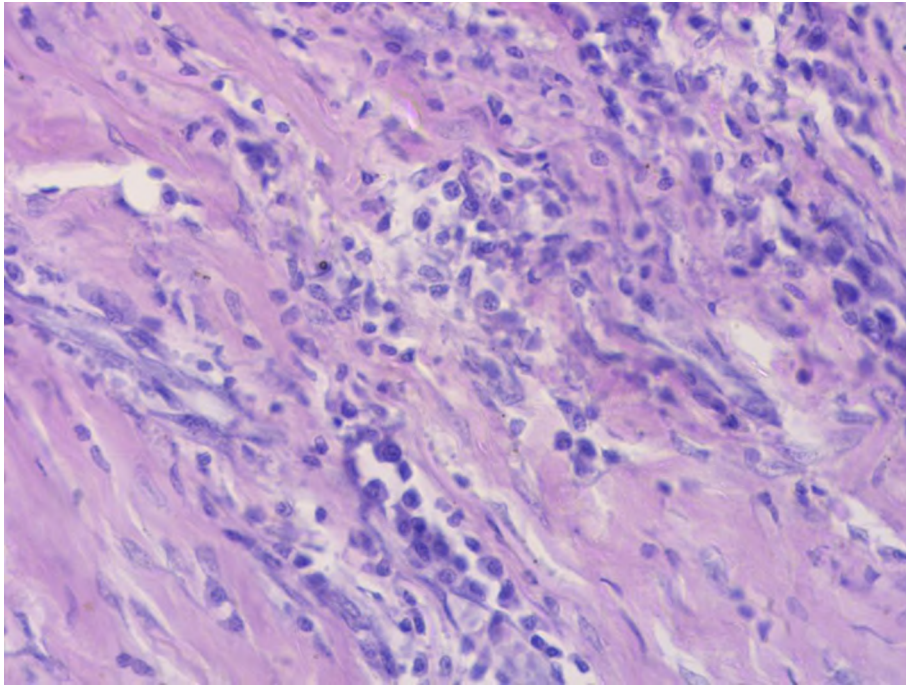


Рис. 3.1.11. Дифузна запальна клітинна інфільтрація поміж м'язовими та сполучнотканинними волокнами в тканинах стінки норицевого ходу. Спостереження 2 групи. Фарбування гематоксиліном та еозином, x 400.

Імуногістохімічно виявлено переважання нейтрофільних гранулоцитів (CD18), крім того визначались НК-клітини з поверхевими рецепторами CD16 і клітини, що експресують рецептори до IL-6 та TNF α . Так само, як і у спостереженнях першої групи, кількість CD16 – НК-клітин було більшим навколо зон дезорганізації сполучної тканини і міоцитоліза – в полі зору мікроскопа x 400 в середньому визначалось $14,7 \pm 1,39$ екз. та $12,27 \pm 1,48$ відповідно. В той же час клітини продуценти IL-6 ($30,0 \pm 2,84$ та $27,53 \pm 1,89$ екз. в полі зору x 400) та TNF α ($21,93 \pm 2,03$ та $18,4 \pm 1,35$ екз. в полі зору x 400) частіше визначалися в зоні локалізації грануляційної тканини. (Рис. 3.1.12).

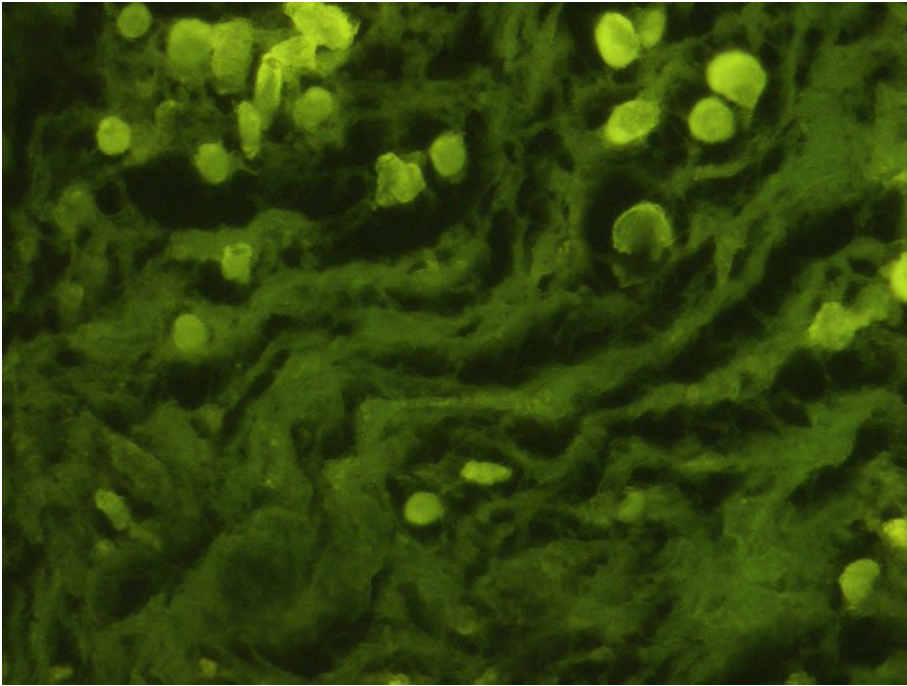


Рис. 3.1.12 Клітини продуценти ІЛ-6 у складі запальної інфільтрації стінки норицевого ходу. Спостереження 2 групи. Непрямий метод Кунса з МКА до ІЛ-6, х 600.

При імуногістохімічному дослідженні у сполучній тканині стінок нориці, що розташовані поблизу внутрішнього норицевого отвору, було виявлено світіння обох інтерстиціальних колагенів І та ІІІ типів, зі значним переважанням зрілого колагену І типу. Цей колаген переважно виявлений у вигляді яскравої лінійної флюоресценції. Менш зрілий колаген ІІІ типу у вигляді вогнищевого слабкого або помірної інтенсивності світіння виявлений у грануляційній та зріючій сполучній тканині. Оптична щільність інтенсивності світіння цих колагенів представлена в таблиці 3.1.1.

Навколо зовнішнього норицевого отвору визначався ороговиваючий плоскоклітинний багаторядний епітелій, так само як і у першій групі, як правило з явищами акантоза. Епідермальна базальна мембрана була нерівномірної товщини внаслідок склеротичних змін, що підтверджується вогнищевою яскравою фуксінофілією при фарбуванні по ван-Гізону. Судини субепідермальної зони нерівномірно розширені, переважно

повнокровні. Дерма представлена волокнистою сполучною тканиною, з ознаками дезорганізації у вигляді фібриноїдного набухання і фібриноїдного некроза, що при фарбуванні по Маллорі визначався у вигляді помаранчевого кольору. Сполучнотканинні волокна інтенсивно зафарбовувалися у червоний колір по ван-Гізону. Поміж волокнистими структурами визначалась дифузна запальна інфільтрація. (Рис. 3.1.13).

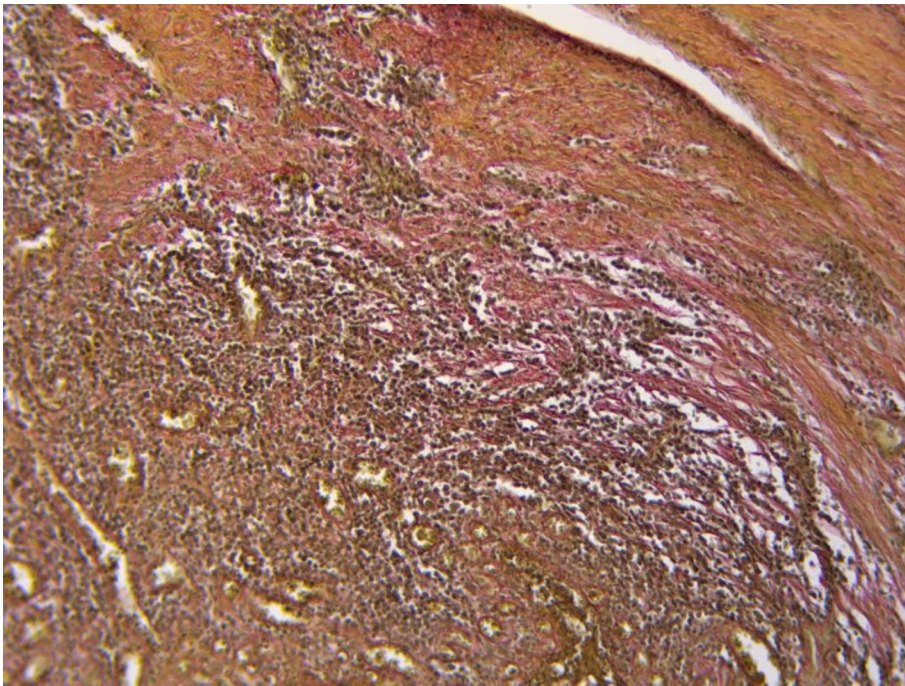


Рис. 3.1.13 Виражена запальна інфільтрація в тканинах стінки норицевого ходу. Спостереження 2 групи. Виражена фуксінофілія сполучнотканинних волокон. Фарбування по ван-Гізону, x 100.

Крім волокнистих структур визначалися клітинні елементи – серед них фібробласти, фіброцити, макрофаги, а також вогнищево визначались запальні інфільтрати, в яких переважали CD18 нейтрофільні гранулоцити, визначались також НК-клітини (СВ16), а також клітини продуценти ІЛ-6 та $TNF\alpha$.

Так само, як і у попередній групі спостереження у цій зоні нориці визначались масивні грануляції, а також розростання грануляційної тканини. Локалізація натуральних кілерів та клітин продуцентів цитокінів

відповідала вищеописаній в тканинах стінок нориці, що розташовані поблизу внутрішнього отвору.

В описаних тканинах стінок норицевого ходу визначались обидва типи інтерстиціальних колагенів. Переважав зрілий колаген I типу, вогнищево визначалось світіння колагену III типу переважно в грануляційній тканині і незрілій сполучній тканині (Рис. 3.1.14).

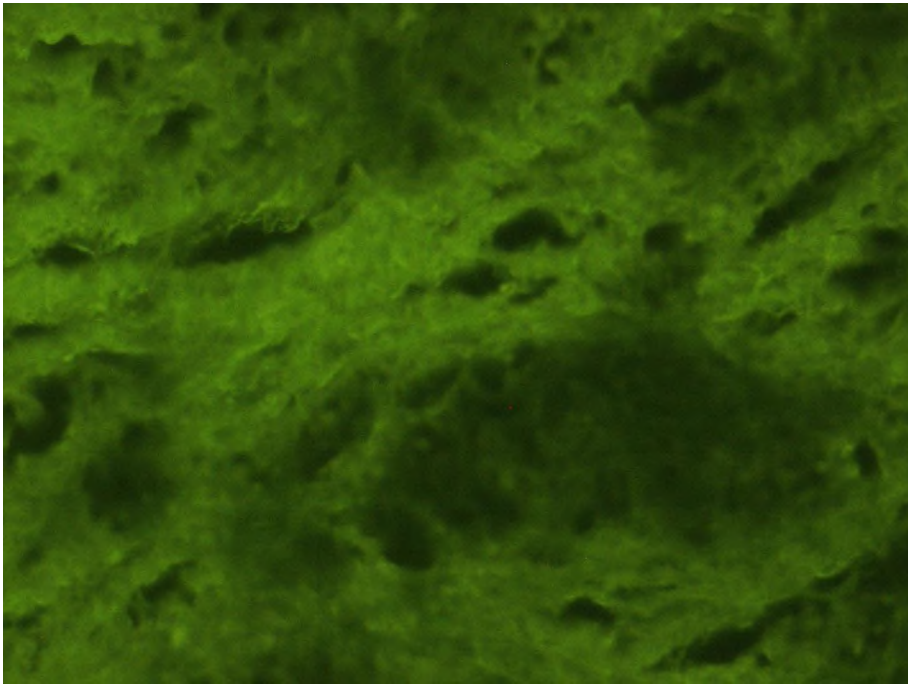


Рис. 3.1.14 Переважно яскрава імунофлюорисценція колагена I типу стінки нориці, спостереження 2 групи. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену I типу, x 600.

Таким чином, мікроскопічна картина та імуногістохімічна характеристика стінок нориці спостережень 2 групи подібна описаній в 1 групі. До відмінностей можна віднести менший об'єм морфологічного матеріалу з боку внутрішньої частини норицевого тракту.

У порівнянні з попередніми групами спостережень в III групі морфологічний матеріал був представлений тільки тканиною позасфінктерної частини фістульного тракту. У зв'язку з чим, м'язовий компонент був представлений в обмеженій кількості. В матеріалі

переважала шкіра та підшкірно-жирова клітковина з явищами вираженого склерозу та загостренням хронічного запального процесу.

Шкіра вкрита ороговиваючим плоским багатошаровим епітелієм, так само як і в попередніх групах, з вираженими ознаками акантозу. При цьому більша кількість між сосочкових відростків, знайдених мікропрепаратах нерівномірно збільшені та потовщені. Базальна мембрана епітелію нерівномірно потовщена, вогнищево виявляє яскраво виражену фуксинофілію при фарбуванні по ван-Гізону. В субепідермальній зоні судини розширені, нерівномірно кровонаповненні. Сосочки дерми склерозовані, що визначається при фарбуванні по ван-Гізону (червоний колір) і по Малорі (відтінки синього кольору). Дерма представлена волокнистою сполучною тканиною, що складається з пучків колагенових волокон, що переплітаються між собою та тонковокнистих еластичних волокон. Колагенові волокна при фарбуванні по ван-Гізону набувають червоного кольору (фуксинофілія), а при фарбування по Малопі – синього кольору. Інтенсивність цих реакцій не відрізняється від подібної в I та II групі клінічних спостережень, що свідчить про подібну степінь вираженості склеротичних процесів. При імуногістохімічному дослідженні з МКА до інтерстиціальних колагенів I та III типів були виявлені обидва колагени з помітним переважанням колагена I типу, що характерно для зрілої сполучної тканини. (Рис. 3.1.15).

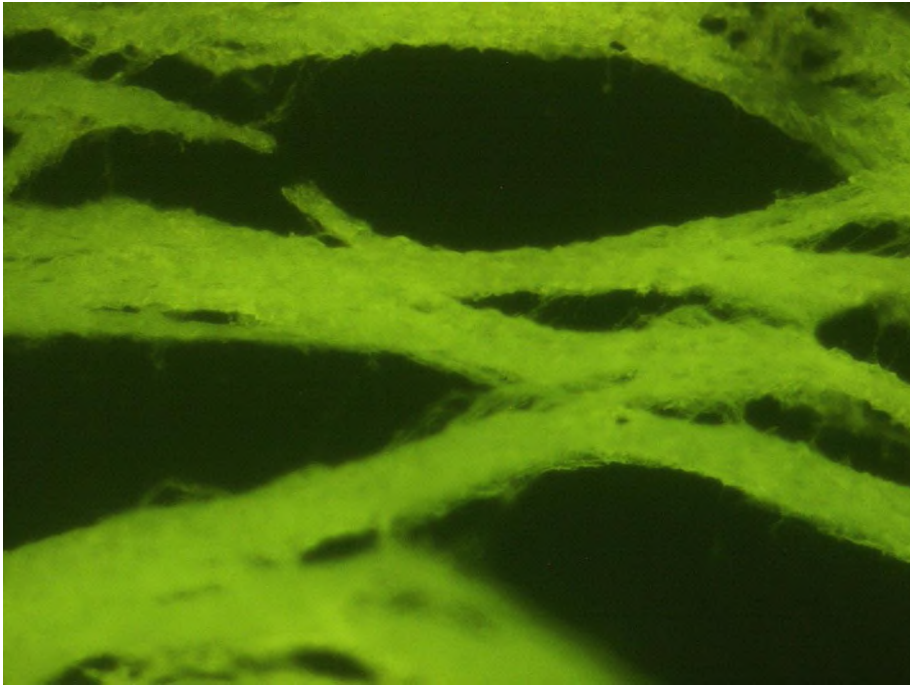


Рис. 3.1.15 Яскрава світіння колагену I типу в сполучнотканинних волокнах стінки фістульного тракту в III групі спостережень. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену I типу, x600.

Тоді як колаген III типу переважно визначався у вигляді слабкого або помірної інтенсивності вогнищевого світіння в зонах локалізації грануляційної та зрілої сполучної тканини. Оптична щільність інтенсивності світіння цих колагенів представлена в таблиці (Табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Оптична щільність імунофлюоросценції інтерстечіальних колагенів в тканинах стінки нориці, спостереження 3 групи (умовні одиниці оптичної щільності)

Тканини, що розташовані навколо внутрішньої частини нориці		Тканини, що розташовані навколо зовнішньої частини нориці	
Колаген I типу	Колаген III типу	Колаген I типу	Колаген III типу
-	-	0,414±0,088	0,106±0,066*

* $P \leq 0,05$ у порівнянні з відповідним показником колагену I типу

Так само як і у вищезазначених групах у сполучнотканинному компоненті дерми визначались ознаки дезорганізації у вигляді фібриноїдних змін. В дермі визначались сальні залози навколо яких також розросталась сполучна тканина. Так само як і у I та II групах клінічних спостережень вждовж внутрішньої поверхні нориці виявлені розростання грануляційної тканини, що містила багато чисельні мікросудини, фібробласти, фіброцити, епітеліоїдні та імунні клітини. Під грануляційною тканиною розташовувалася волокниста сполучна тканина, що характеризувалася вираженою фуксінофілією при фарбуванні по ван-Гізоні. При фарбуванні по Малорі виявлялося фарбування синього кольору незмінених сполучнотканинних волокон та червоне в зонах фібриноїдного некрозу (Рис. 3.1.16).

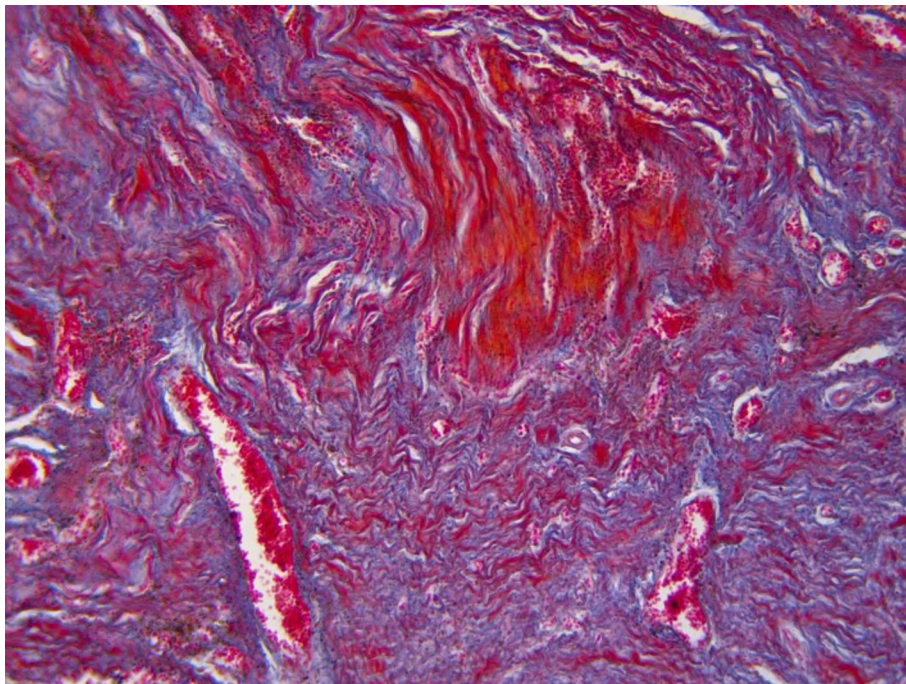


Рис. 3.1.16 Зони фібриноїдного некрозу в сполучній тканині дерми. Спостереження III групи. Фарбування по Малорі, x100.

В сполучній тканині дерми, а також у грануляційній та зрілій сполучній тканині, що розміщувалася вздовж норицевого тракту, визначалася дифузна та вогнищева лімфо лейкоцитарна інфільтрація з

домішками макрофагів та плазмоцидів. При імуногістохімічному дослідженні було визначено переважання CD18 нейтрофільних гранулоцитів. Виявлялися також NK-клітини (CD16) та клітини-продуценти IL-6 та TNF α . Так само як і у попередніх групах спостереження звертала на себе увагу локалізація клітин. Кількість NK-клітини (CD16) була більшою навколо зон дезорганізації сполучної тканини (Рис. 3.1.17).

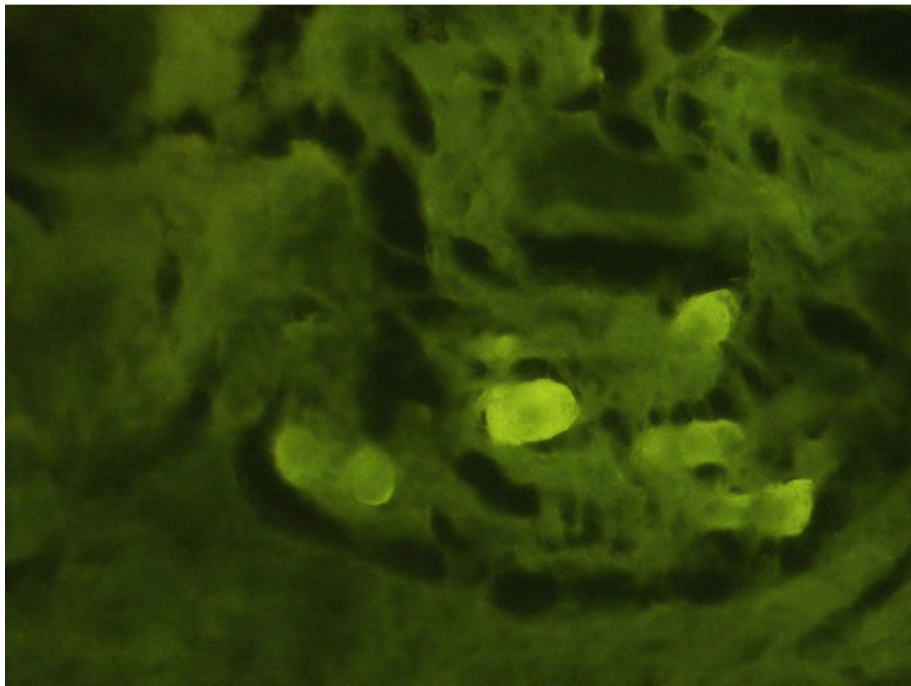


Рис. 3.1.17 Скупчення NK-клітини (CD16) в зоні дезорганізації сполучної тканини. Спостереження III групи. Непрямий метод Кунса з МКА до CD16, x600.

В периваскулярних просторах дерми та сполучної тканини, що розташовувалася по ходу норицевого тракту, виявлялось розростання сполучної тканини у вигляді муфт, що призвело до звуження просвітів судин, місцями аж до їх облітерації. Збережені м'язові волокна набрякли, розволоknені, місцями потоншені, часто з порушеною нормальною орієнтацією. Фуксінофільна міжм'язова сполучна тканина склерозована, пофарбована в синій колір по Малорі. Вогнищево відмічені зони міоцитолізу, що оточені імунними клітинами (Рис. 3.1.18).

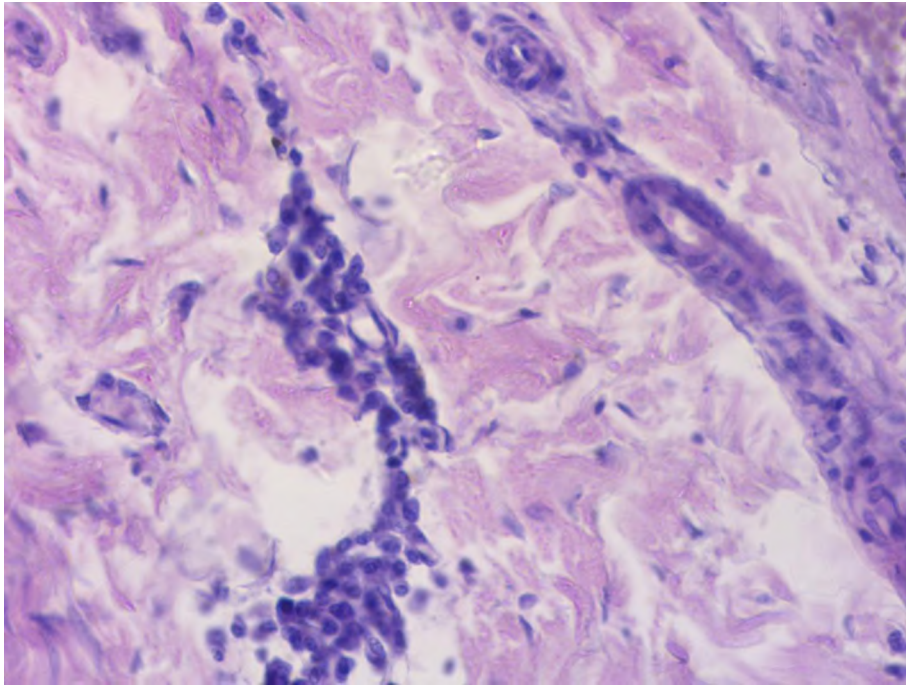


Рис. 3.1.18 Зона міоцитолізу оточена імунними клітинами в тканинах норицевого тракту. Спостереження III групи. Фарбування гематоксиліном та еозином, Х400.

Дифузна запальна інфільтрація відмічена також і між м'язовими волокнами (Рис. 3.1.19).

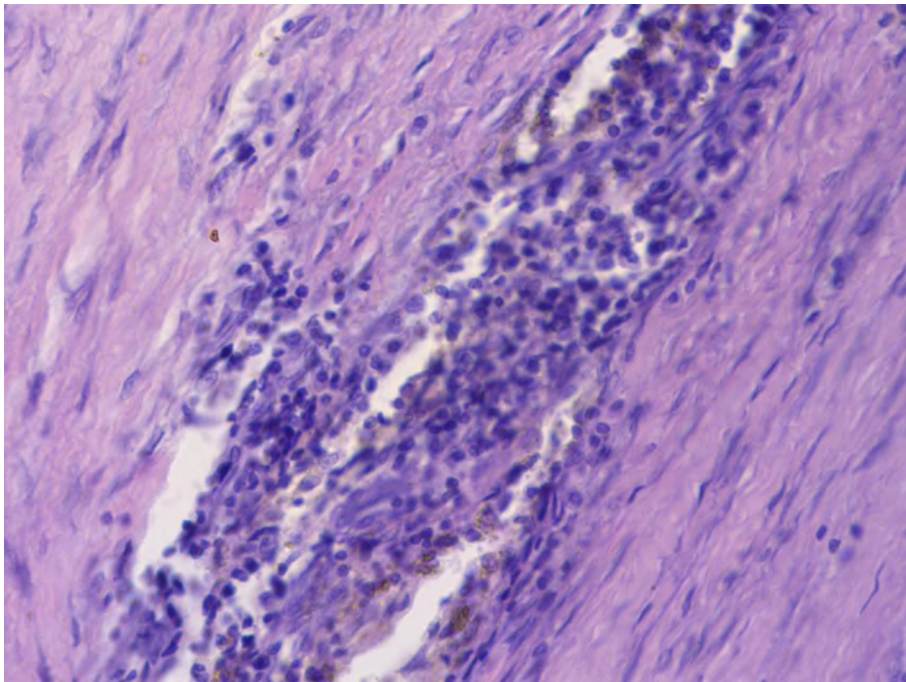


Рис. 3.1.19 Дифузна запальна інфільтрація між м'язовими волокнами в стінці норицевого тракту. Спостереження 3 групи. Фарбування гематоксиліном та еозином, Х400.

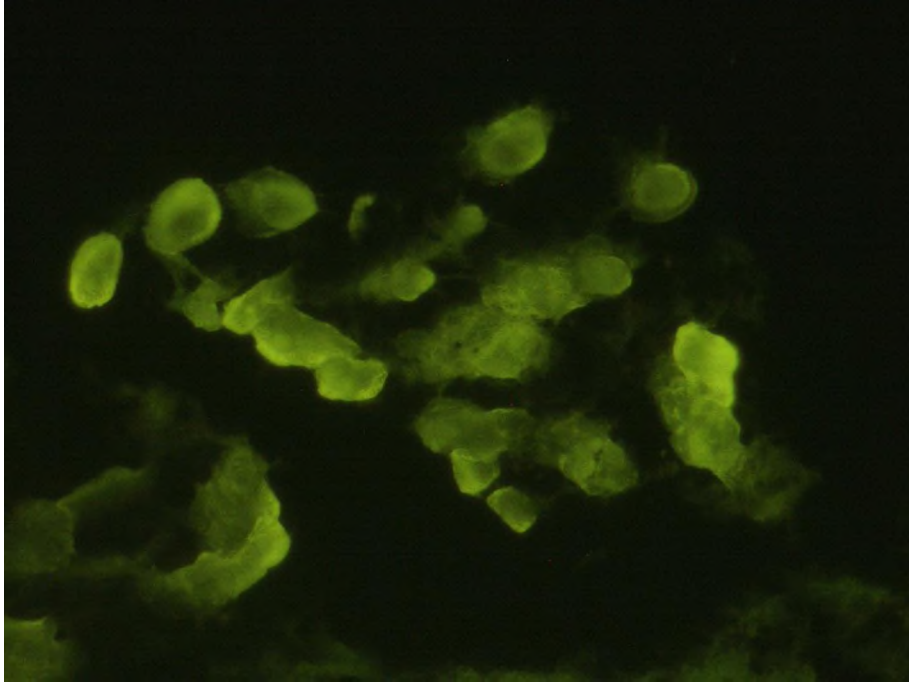


Рис. 3.1.20 Клітини-продуценти ІЛ-6 у складі запальної інфільтрації в стінці норицевого тракту. Спостереження III групи. Непрямий метод Кунса з МКА до ІЛ-6, х600.

Таким чином, при мікроскопічному дослідженні висіченої позасфінктерної тканини фістульного тракту була виявлена мікроскопічна картина подібна до спостережень I та II груп. При цьому були визначені ознаки альтерації у вигляді дезорганізації сполучнотканинного компоненту та загострення запального процесу, на що вказує переважання лейкоцитів CD18 у складі запальних інфільтратів, на фоні вираженого склерозу тканин фістульного тракту. Склеротичні процеси обумовлені активізацією продукції інтерстиціальних колагенів I та III типів, переважання зрілого колагену I типу характерно для грубоволокнистої сполучної тканини та свідчить про наявність тривалого хронічного патологічного процесу, що перебігає хвилеподібно з періодами загострення та затухання (Рис. 3.1.20).

Локалізація менш зрілого колагену III типу у складі грануляцій та зрілої сполучної тканини є ще одним підтвердженням вищезазначеного. Активізація колагенопродукції може бути обумовлена стимулюючим впливом імунних клітин продукуючих цитокіни IL-6 та TNF α .

Відомо, що в фазі згасання запального процесу в різноманітних тканинах формується грануляційна тканина. В результаті, на фоні периваскулярного склерозу та звуження просвітів судин, що ми спостерігали майже у всіх наших спостереженнях, розвивається тканнна гіпоксія, що в свою чергу стимулює розвиток колагену [149]. Велика кількість клітин, що продукують IL-6 та TNF- α в грануляційній тканині та незрілій сполучній тканині, як було показано в нашому дослідженні, також може бути пов'язано з активною участю цих цитокінів у стимуляції колагену [18]. Значний вміст клітин продуцентів TNF- α в тканинах стінки фістульного тракту, що виявлено в ході усіх наших дослідженнях, може вказувати на значну роль цього інтерлейкіну в морфогенезі утворення НПК.

В усіх групах клінічних досліджень був виявлений виражений склероз, у вигляді наростання зрілої сполучної тканини, що супроводжувалось наявністю інтерстиціальних колагенів I та III типів, зі значним переважанням зрілого колагену I типу ($p \leq 0.05$). При цьому в зонах руйнування сполучнотканинних та м'язових компонентів тканин нориці прямої кишки виявлена максимальна кількість NK-клітин (CD16). Як відомо, ці клітини експресують велику кількість рецепторів, характерних для лімфоцитів, а його основна функція – цитокінетична дія проти клітин-мішеней. Також ці клітини здатні продукувати цитокіни та деякі хемокіни, а поява цих клітин в зонах реорганізації сполучної та м'язової тканини, що виникли під впливом хронічної гіпоксії, обумовлена окисним стресом [3,7,41,93,164]. Цитотоксична дія цих клітин в більшості обумовлена наявністю в них спеціалізованих лізосом – гранул, що містять гранзим B, який є безпосереднім активатором виконуючих каспаз і

спроможний визивати деструкцію як ядерних, так і цитоплазматичних білків [208]. Поява цих клітин в зонах альтерації сполучної та м'язової тканин, що виникли під дією хронічної гіпоксії, може бути наслідком фенотипічних змін, які обумовлені окислювальним стресом під час реперфузії, що розвивається при хронічній гіпоксії. Деякі дослідження вказують на те, що це виникає в результаті змін в архітектурі цитоскелету через потік кальцію, що призводить до змін ліпідного плота, а не тільки через CD16 кістковомозгового походження [42].

Таким чином, у морфогенезі склерозу тканин стінки нориці, визначаються як найменше дві ланки – цитокін-стимулююча функція імунних клітин, що експресують рецептори до IL-6 та TNF- α , та хронічна гіпоксія, що стимулює синтез фібробластами і фіброцитами інтерстиціальних колагенів і тим самим дозрівання сполучної тканини. Виражені альтеративні зміни в надлишково розвиненому сполучнотканинному компоненті, які проявляються фібриноїдними змінами, а саме фібриноїдним набуханням та фібриноїдним некрозом, а також наявністю вогнищ міоцитолізу, можуть бути наслідком як тканьової хронічної гіпоксії, так і активністю лізосомальних ферментів, що містяться в нейтрофільних гранулоцитах, а також цитотоксичною дією NK-клітин (CD-16).

3.2 Визначення функціональних змін сфінктерного апарату у хворих з норицями прямої кишки

Визначення та оцінювання функціонального стану сфінктерного комплексу прямої кишки є невід'ємною частиною лікування пацієнтів. Стандартним є визначення спроможності сфінктеру в передопераційному періоді для вирішення питання подальшої тактики хірургічного лікування патології прямої кишки та прогнозуванні бажаного ефекту від оперативного втручання. Це є важливим етапом медичної допомоги, так як дає можливість оцінити ефективність конкретного хірургічного методу та визначити ступінь недостатності сфінктеру у післяопераційному періоді.

Функціонування затульного апарату прямої кишки забезпечується роботою зовнішнього та внутрішнього анального сфінктера. Тиск, який утворюється сфінктерним комплексом прямої кишки у стані спокою обумовлений тонічною активністю як гладкої мускулатури внутрішнього сфінктеру (80%), так і поперечно-смугастою мускулатурою зовнішнього сфінктеру (до 20%). Однак, вольове скорочення анального жома забезпечується роботою зовнішнього сфінктера та м'язів тазового дна.

Об'єктивна оцінка нейрофізіологічних показників кожної із груп м'язів забезпечується використанням методу ЕСМГ. Даний метод дозволяє визначити сумарну скоротливу активність зовнішнього та внутрішнього сфінктеру, поперечно-смугастих м'язів зовнішнього сфінктеру і тазового дна (при напруженні), а також гладкої мускулатури внутрішнього сфінктеру. Для реєстрації біоелектричної активності м'язів затульного апарату прямої кишки та м'язів тазового дна використовуються внутрішньо анальні та голкові електроди. Отримані дані дозволяють оцінити життєздатність та функціональну активність м'язових волокон, визначити стан периферичних нервових шляхів, що інервують м'язи затульного апарату прямої кишки.

Враховуючі клінічні дані щодо часткового заміщення рубцевою тканиною м'язових волокон сфінктерного апарату у пацієнтів з анальними норіцями, для об'єктивної кількісної оцінки тонічної активності анального сфінктеру виконували інтерференційну ЕСМГ.

Перевагами методу інтерференційної ЕСМГ є неінвазивність, безболісність та інформативність. За даними Американської асоціації гастроентерологів (American gastroenterological association (AGA)) метод внутрішньоанальної реєстрації біоелектричної активності м'язів затульного апарату прямої кишки та м'язів тазового дна має основне значення для оцінки сумарної скоротливої спроможності зовнішнього сфінктеру.

З метою об'єктивізації отриманих даних попередньо було створено контрольну групу з 28 добровольців, у яких не було зафіксовано жодних захворювань прямої кишки, пов'язаних з порушенням функції утримання кишкового вмісту, а також в анамнезі не було раніше перенесених операцій. Для формування групи порівняння було проведено опитування добровольців за допомогою анкети Американського товариства колоректальних хірургів (ASCRS) із включеною до неї Клівлендською клінічною шкалою (Cleveland Clinic Continence Scorequestionnaire) та Wexner Score. До дослідження були включені особи, які отримали 0 балів за шкалою. Показники функціонального стану затульного апарату групи добровоців представлено в таблиці 3.2.1.

Перед проведенням дослідження виконували очищення прямої кишки за допомогою мікроклізми. ЕСМГ виконували за стандартною методикою в положенні пацієнта на лівому боці із зігнутими у колінах ногах та максимально розслабленому стані. Для оцінки ЕСМГ-сигналу зовнішнього сфінктеру внутрішньоанальний електрод, попередньо змащений електропровідним гелем, розміщували в області проекції зовнішнього анального сфінктеру. Для реєстрації біоелектричної активності пуборектального м'язу електрод вводили на 2,5-3 см від анусу. Заземлюючий електрод розміщували під лівою гомілкою пацієнта. Для оцінки функціональних розладів дефекації виконували пробу з напруженням в тих самих умовах, проте внутрішньоанальний електрод вводили на 3,5-4 см.

Після введення внутрішньоанального електроду, з метою пригнічення активності анального рефлексу, протягом 3 хвилин пацієнт залишався у вказаному положенні у стані спокою. Надалі протягом 10 с реєструвалась біоелектрична активність у стані спокою, при вольовому скороченні та максимальному напруженні. Всі отримані нами результати підпорядковувалися комп'ютерній обробці з подальшим виведенням на

екран у вигляді інтерференційної кривої. (рис. 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3). Основними параметрами інтерференційної кривої стала:

- середня амплітуда (CpA , мкВ) – середнє абсолютне значення амплітуди на заданому інтервалі часу;
- максимальна амплітуда (M , мкВ) обраної ділянки зареєстрованої кривої.

Особливості реєстрації біоелектричної активності зовнішнього анального сфінктеру характеризується меншими значеннями амплітуди ЕМГ- сигналу в порівнянні зі показниками м'язів тазового дна, що потребує аналізу кривих в межах 20-200 мкВ.

Рис. 3.2.1 Поверхнева ЕМГ. Інтерференційна крива у стані спокою.

1 канал – БЕА зовнішнього анального сфінктеру;

2 канал – БЕА м'язів тазового дна.

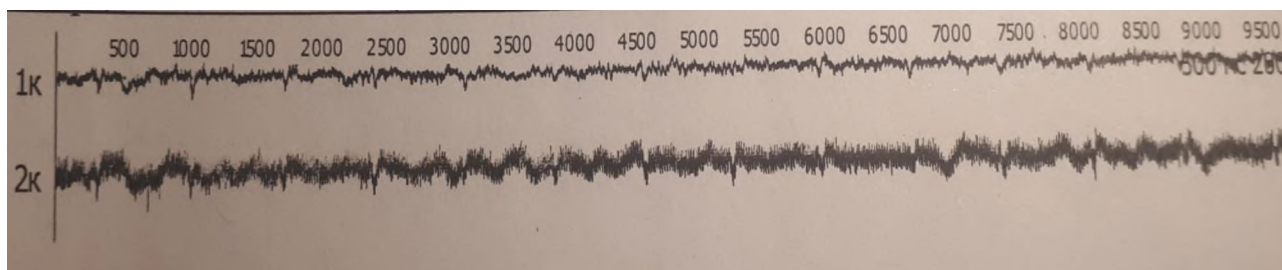


Рис. 3.2.2 Поверхнева ЕМГ. Інтерференційна крива при вольовому скороченні.

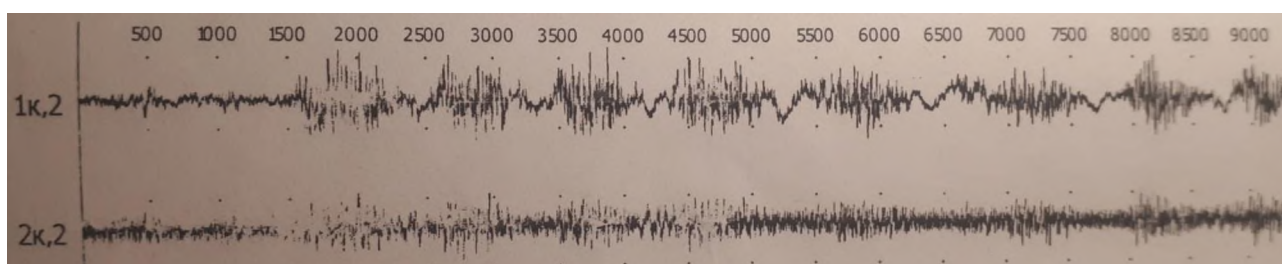
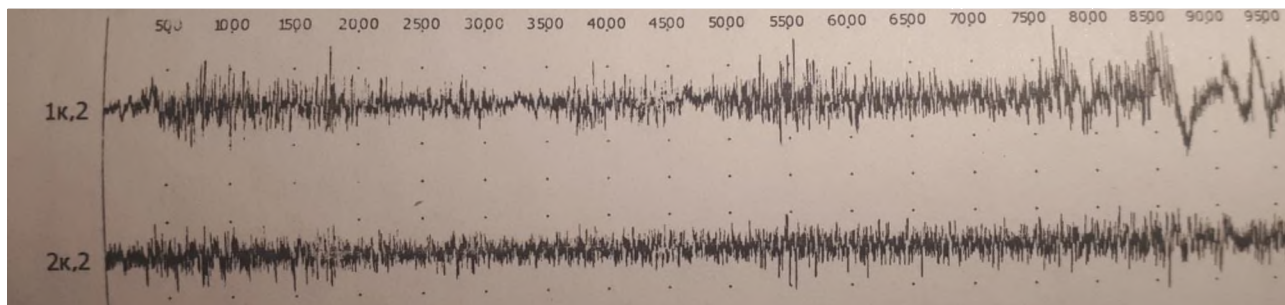


Рис. 3.2.3 Поверхнева ЕМГ. Інтерференційна крива при напруженні.



У контрольній групі показники скоротливої спроможності сфінктерного комплексу у стані спокою: СрА – $19,2 \pm 3,9$ мкВ, М- $53,5 \pm 21,7$ мкВ; при вольовому скороченні показники склали Ср – $42,1 \pm 5,6$ мкВ, М – $198,2 \pm 63,4$ мкВ; при напруженні та тривалому утриманні СрА – $17,4 \pm 3,7$ мкВ, М – $41,6 \pm 15,3$ мкВ. В таблиці представлені загальні дані отримані при дослідженні жінок і чоловіків, так як достовірних відмінностей показників за статтю визначено не було (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Показники загальної біоелектричної активності м'язів затульного апарату прямої кишки у групі добровольців (мкВ).

Умови реєстрації біоелектричної активності	Параметри інтерференційної електросфінктероміографії	
	Середня амплітуда (мкМ)	Максимальна амплітуда (мкМ)
У стані спокою	$19,2 \pm 3,9$	$53,5 \pm 21,7$
При вольовому скороченні	$42,1 \pm 5,6$	$198,2 \pm 63,4$
При напруженні на тривалому утриманні	$17,4 \pm 3,7$	$41,6 \pm 15,3$
При напруженні передньої черевної стінки	$29,2 \pm 5,1$	$97,1 \pm 36,9$

Звертає на себе увагу те, що при напруженні спостерігається синхронне пригнічення біоелектричної активності зовнішнього анального

сфінктеру та м'язів тазового дна, що розцінюється як нормальна фізіологічна реакція; підвищення показників біоелектричної активності при напруженні розцінюється як парадоксальна реакція пуборектального м'язу.

Всім пацієнтам, які були включені до дослідження, в день надходження до стаціонару виконували інтерференційну ЕСМГ за стандартною методикою. Цифровий метод реєстрації показників біоелектричної активності анального сфінктера та м'язів тазового дна дозволив об'єктивно оцінити отримані дані з послідуочим математичним та статистичним аналізом інтерференційної кривої. Всі дані, які були отримані у пацієнтів в передопераційному періоді, представлені в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2

Висхідні показники загальної біоелектричної активності анального сфінктеру та м'язів тазового (мкВ).

Умови реєстрації біоелектричної активності	Параметри інтерференційної електросфінктероміографії	
	Середня амплітуда (мкМ)	Максимальна амплітуда (мкМ)
У стані спокою	19,4±3,7	53,5±21,7
При вольовому скороченні	39,1±5,6	193,2±61,4
При напруженні на тривалому утриманні	16,9±3,5	40,4±15,1
При напруженні передньої черевної стінки	28,9±4,1	96,5±35,4

При обстеженні пацієнтів в передопераційному періоді всі отримані дані електросфінктероміографії (показники середньої амплітуди та максимальної амплітуди) як у стані спокою, так і при вольовому скороченні, були в межах нормальних величин або знаходилися на нижній межі норми.

В залежності від обраної техніки хірургічного лікування нориць прямої кишки ступінь ушкодження сфінктерного апарату відрізнявся. Так у першу групу увійшли пацієнти, яким була виконана фістулектомія зі сфінктеропластикомією. В другій та третій групі використовували сфінктерозберігаючі техніки висічення нориць прямої кишки. Таким чином, доцільним було визначення показників біоелектричної активності анального сфінктеру та м'язів тазового дна окремо для кожної групи дослідження.

Перше контрольне виконання ЕМГ у післяопераційному періоді провели через 1 місяць після оперативного втручання. Показники які були отримані в ході дослідження представлені у таблиці 3.2.3.

Таблиця 3.2.3

Показники загальної біоелектричної активності м'язів затульного апарату прямої кишки у групах дослідження в післяопераційному періоді (мкВ).

Показники ЕМГ	Умови реєстрації	Групи порівняння		
		1 група n=30	2 група n=30	3 група n=30
Середня амплітуда (мкМ)	У стані спокою (максимальне розслаблення)	18,9±3,7	19,3±3,7	19,1±3,7
	При вольовому скороченні	37,2±5,6	40,1±5,3	39,1±5,6
	При напруженні	15,8±3,5	17,1±3,2	16,9±3,4
	При напруженні передньої черевної стінки	26,7±4,1	28,9±3,9	29,1±4,1
Максимальна амплітуда (мкМ)	У стані спокою (максимальне розслаблення)	49,4±18,3	53,5±21,7	53,5±21,7
	При вольовому скороченні	181,2±56,1	193,2±61,4	193,2±61,4
	При напруженні	40,4±15,1	40,4±15,1	40,4±15,1
	При напруженні передньої черевної стінки	96,5±35,4	96,5±35,4	96,5±35,4

$p \leq 0,05$

Середні показники у групах дослідження склали: у стані спокою СрА – 19,4 мкВ, М- 53,5 мкВ; при вольовому скороченні Ср – 39,1±5,6 мкВ, М – 193,2±61,4 мкВ; при напруженні Ср – 16,9±3,5 мкВ, М – 40,4±15,1 мкВ. Аналіз отриманих даних демонструє незначне зниження початкових показників скоротливої спроможності анального сфінктеру, тому у пацієнтів з норіцями прямої кишки перевагу надавали малоінвазивним методикам хірургічного лікування.

Для оцінки віддалених результатів хірургічного лікування за запропонованими методиками в післяопераційному періоді виконували контрольну електросфінктероміографію. Дослідження проводили через 1 місяць, надалі через 3 місяці, після оперативного втручання.

Отримані нормативні величини біоелектричної активності зовнішнього анального сфінктеру та м'язів тазового дна дозволяють не тільки кількісно, але й якісно оцінити функціональну спроможність анального комплексу. Метод ЕСМГ дозволяє оцінити життєдіяльність та функціональну активність м'язових волокон, а також визначити стан периферичних нервових шляхів, що інервують затульний апарат прямої кишки. Ретельне передопераційне дослідження пацієнтів з використанням методу ЕСМГ відіграє важливу роль у прогнозуванні ефекту від застосованого оперативного лікування.

Тактика лікування НПК повинна базуватись не тільки на визначенні ступеню ураження сфінктеру, але й враховувати висхідні показники скоротливої спроможності анального сфінктеру. Використання мініінвазивних технологій для хірургічного лікування анальних норіць запобігає розвитку недостатності анального сфінктеру у післяопераційному періоді.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ НОРИЦЬ ПРЯМОЇ КИШКИ

4.1. Висічення нориці прямої кишки з використанням модифікованої техніки LIFT

Вибір способу хірургічного лікування НПК залежить від ряду критеріїв, що обумовлені топографічними особливостями фістульного тракту, вираженістю рубцевого процесу перианальної ділянки, функціональним станом та ступенем ураження сфінктерного апарату.

Першочерговим етапом оперативного втручання є візуалізація фістульного тракту та норицевих отворів, від чого залежить вибір техніки та об'єм хірургічного втручання. В залежності від локалізації фістульного тракту, за даними передопераційного обстеження, пропонується попередній алгоритм хірургічного лікування.

В сучасній клінічній практиці використовується значна кількість хірургічних методик, однак показники незадовільних результатів лікування не мають тенденції до зниження. На сьогоднішній день перевага надається сфінктерозберігаючим методикам хірургічного лікування НПК. Попит на малоінвазивні оперативні втручання пояснюється бажанням зменшити травматизацію сфінктерного апарату та економічні витрати на лікування.

При розробці нашого методу хірургічної корекції анальних нориць, направлено на попередження розвитку неспроможності сфінктерного апарату, проаналізовані варіанти інтерсфінктерної лігації фістульного тракту (LIFT).

Розроблений спосіб описаний в патенті України на корисну модель №136689 «Спосіб хірургічного лікування транссфінктерних нориць прямої кишки». Спосіб хірургічного лікування транссфінктерних нориць прямої кишки включає виконання модифікованого прийому техніки LIFT з висіченням дистальної частини фістульного тракту.

Оперативне лікування виконували в умовах спінальної анестезії в горизонтальному положенні пацієнтів на столі з розведеними ногами після дворазової обробки операційного поля розчином антисептику. Передопераційна підготовка пацієнтів, окрім стандартних заходів спорожнення прямої кишки шляхом очисної клізми, включала промивання просвіту фістульного тракту 0,9% розчином натрію хлорид.

Методика реалізується наступним чином. Виконували контрастування фістульного тракту шляхом введення 1% розчину діамантового зеленого 1 мл розведеного з 3% розчином перекису водню 1 мл через зовнішній норицевий отвір (рис. 4.1.1.).



Рис. 4.1.1 Контрастування фістульного тракту за допомогою барвника.

Після ідентифікації фістульного тракту вводили гнучкий гудзиковий зонд через зовнішній норицевий отвір поступово просуваючи його на всю довжину фістули та виходячи через внутрішній норицевий отвір (рис. 4.1.2).



Рис. 4.1.2. Ведення гудзикового зонда через зовнішній норицевий отвір.

Двома дугоподібними розрізами висікали сформований зовнішній норицевий отвір. Поетапно висікали дистальну частину фістули без її пошкодження по зонду в межах здорових тканин, разом з зовнішнім норицевим отвором, аж до внутрішньосфінктерної її частини. Гемостаз по ходу операції здійснювали за рахунок електрокоагуляції судин. При умові розташування зовнішнього норицевого отвору більш ніж 4 см від анального каналу розширювали операційний доступ, з подальшою ліквідацією дефекту шкіри та підшкірної клітковини шляхом накладання швів. Після повного виділення дистальної частини нориці здійснювали відсікання та видалення останньої на границі з внутрішньосфінктерною її частиною (рис. 4.1.3). На даному етапі проводився інтраопераційний забір гістологічного матеріалу, макропрепарат відправляли на патогістологічне дослідження.

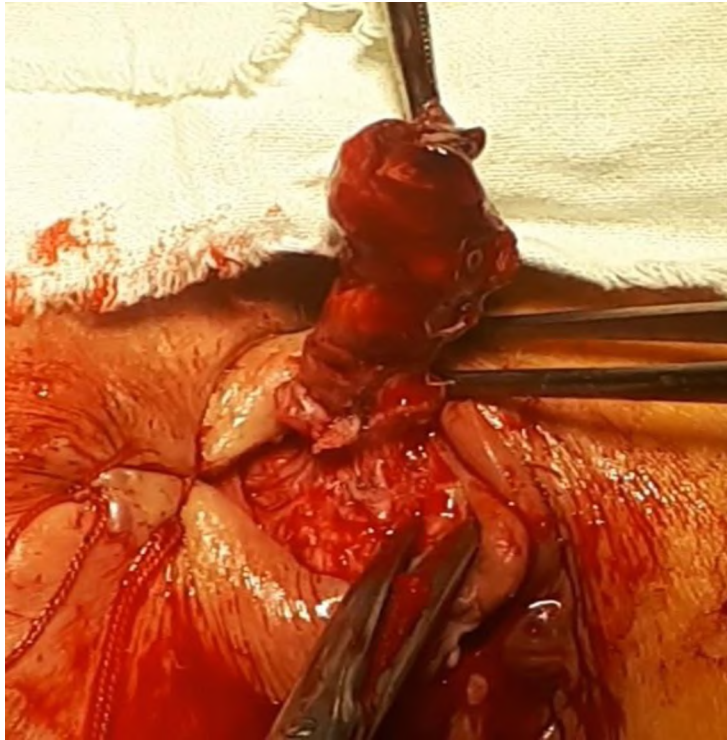


Рис. 4.1.3 Висічення позасфінктерної частини фістульного тракту.

Через внутрішній норицевий отвір вводили інший гнучкий зонд на всю довжину, фіксуючи норицевий хід на зонді, вивертаючи його без пошкоджень у просвіт прямої кишки та перев'язуючи якомога ближче до слизової оболонки кишки з попереднім додатковим кюретажем норицевого ходу.



Рис. 4.1.4 Введення зонда через внутрішній норицевий отвір.

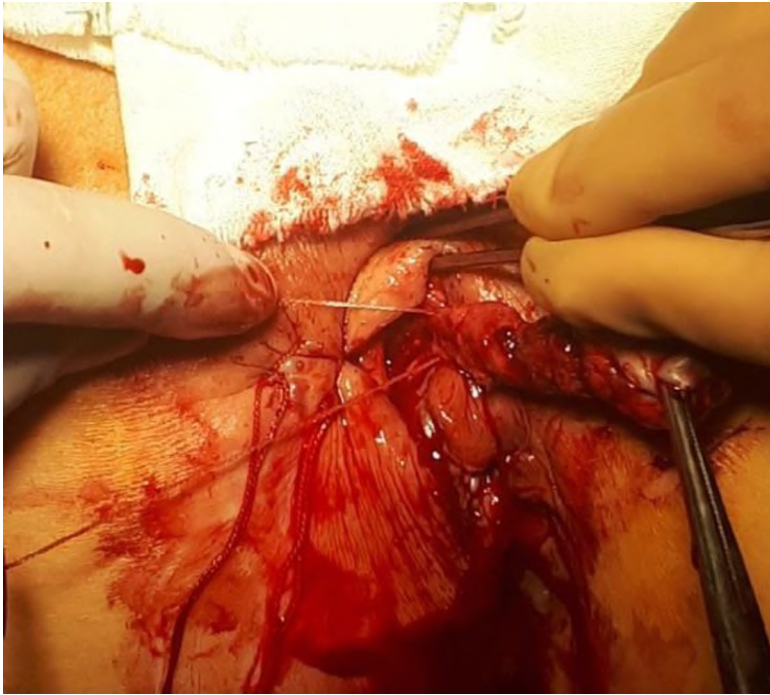


Рис. 4.1.5 Фіксація нориці за допомогою лігатури.

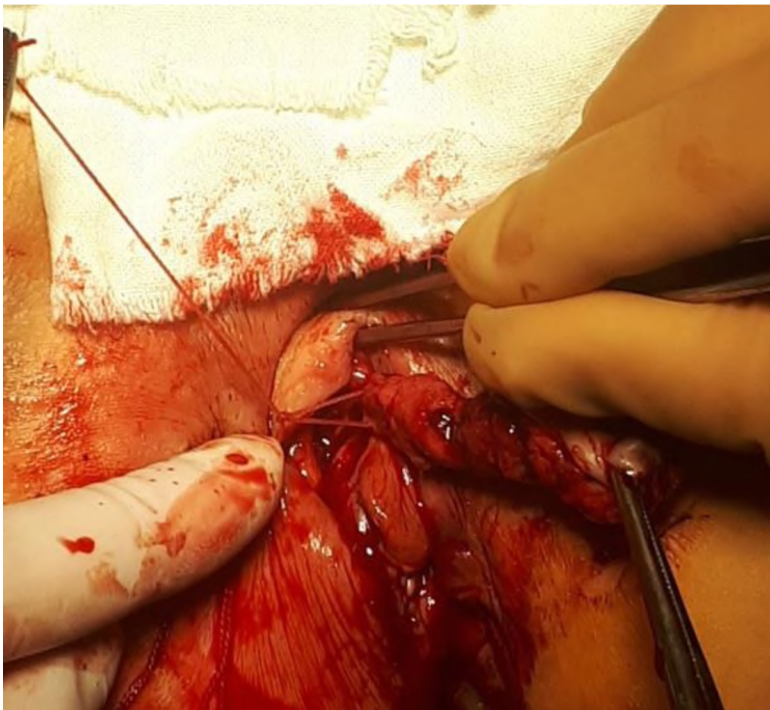


Рис. 4.1.6 Перев'язка фістульного транту.

Рану промивали розчином антисептику, проводили контроль гемостазу. Операцію завершували ушиванням дефекту шкіри та підшкірної

клітковини. В анальний канал встановлювали тампон з маззю, на рану накладали стерильну пов'язку.

4.2. Висічення нориці прямої кишки з використанням техніки біозварювання.

У пацієнтів III групи використовували запропонований метод хірургічного лікування нориць прямої кишки з використанням техніки біозварювання. Запропонований метод описаний у патенті України на корисну модель №135760 «Спосіб лікування нориць прямої кишки».

Після проведення стандартних заходів передопераційної підготовки пацієнтів виконували введення гудзикового зонда через зовнішній норицевий отвір по напрямленню до просвіту прямої кишки, при можливості проведення через внутрішній норицевий отвір (Рис. 4.2.1).

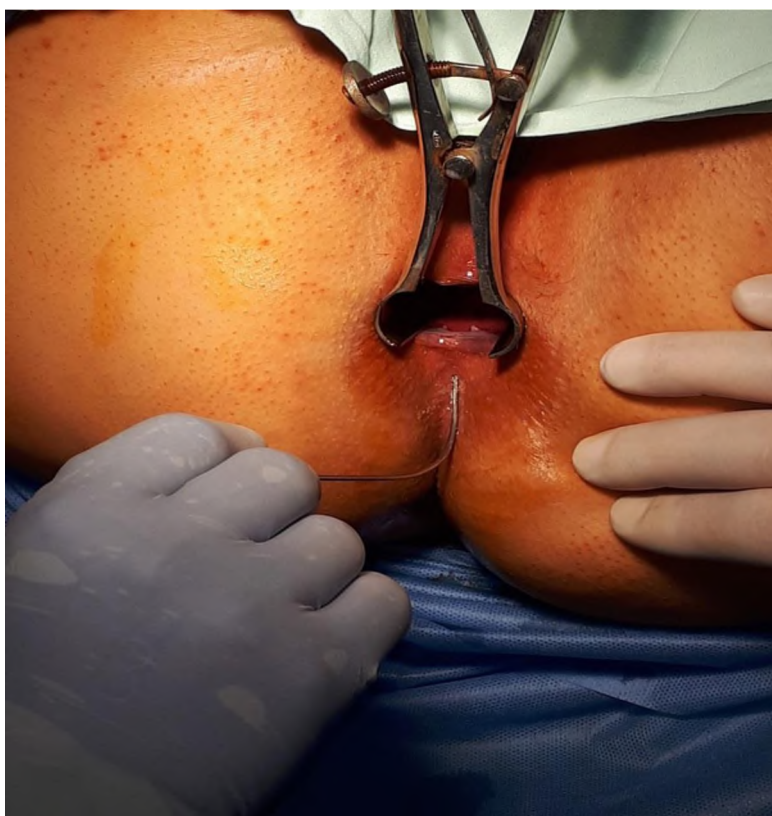


Рис. 4.2.1. Інтраопераційна діагностика фістульного тракту гудзиковим зондом.

Переконавшись у прохідності фістульного тракту виконували контрастування норицевого ходу шляхом введення в нього через зовнішній норицевий отвір 1% розчину діамантового зеленого 1 мл розведеного з 3% розчином перекису водню 1 мл (Рис. 4.2.2).



Рис. 4.2.2 Інтраопераційна діагностика фістульного тракту з використанням барвника.

Двома дугоподібними розрізами, навколо зовнішнього норицевого отвору, виконували розсічення шкіри та підшкірної клітковини, з метою ліквідації останнього. За умови наявності вираженого рубцевого процесу виконували поетапне висічення дистальної частини фістульного тракту в межах здорових тканин. Внутрішній отвір нориці видалявся разом з ураженою анальною криптою.

Внутрішньосфінктерна частина нориці ліквідувалась методом біозварювання шляхом використання багатofункціонального апарату ЕК-

300M1 (Україна). (Рис. 4.2.3) Для підведення струму безпосередньо в просвіт внутрішньосфінктерної частини нориці використовували спеціальні зонди, кінцева частина яких має біполярну конфігурацію електродів оливоподібної форми. (Рис. 4.2.4) Діаметр зонду залежав від діаметра фістульного тракту.

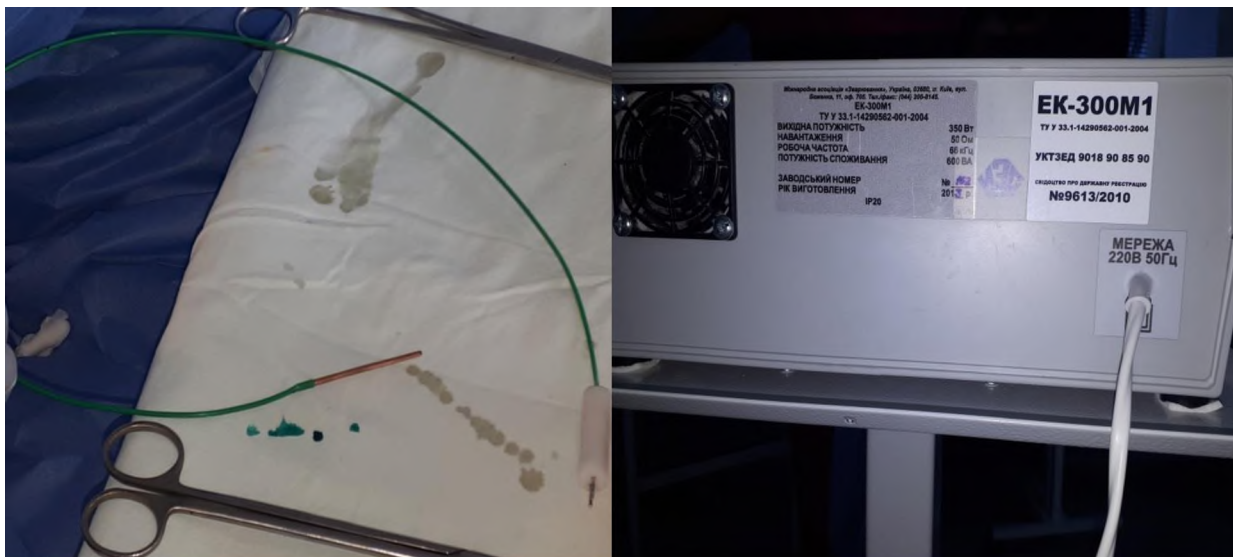


Рис. 4.2.3. Зонд для біозварювання з оливоподібним електродом.

Рис. 4.2.4 Багатофункціональний апарат EK-300M1 (Україна)

Біозварювання фістульного тракту виконували в режимі «ручне зварювання» потужністю 50%, швидкість просування зонду вздовж фістульного тракту складала 0,5 см/с. Таким чином досягалося надійне видалення власного епітелію проксимальної частини фістульного тракту, а також обтурація стінок нориці. Свідомством видалення внутрішньосфінктерної частини нориці була неможливість повторного введення зонду в просвіт кишки (Рис. 4.2.5, 4.2.6, 4.2.7, 4.2.8).



Рис. 4.2.5 - етап операції: введення електроду в норицевий хід.



Рис. 4.2.6 - етап операції: початковий етап біозварювання



Рис. 4.2.7 - етап операції: завершальний етап біозварювання



Рис. 4.2.8 - етап операції: перевірка прохідності фістульного тракту після біозварювання



Рис. 4.2.9 - етап операції: ліквідація внутрішньосфінктерної частини фістульного тракту

Всім пацієнтам, в незалежності від застосованого методу хірургічного лікування, інтраопераційно та в ранньому післяопераційному періоді призначали антибактеріальну терапію. Також проводилась стандартна процедура перев'язки один раз на добу.

З метою оцінювання ефективності лікування виконували вивчення та порівняння безпосередніх та віддалених результатів хірургічної корекції нориць прямої кишки. До безпосередніх позитивних результатів лікування були віднесено відсутність ускладнень в області післяопераційної рани. Критеріями оцінки віддалених результатів була відсутність рецидиву захворювання, анальної інконтиненції, а також якість життя хворих. Віддалені результати оцінювались протягом 12 місяців після операції шляхом планових оглядів.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НОРИЦЯМИ ПРЯМОЇ КИШКИ

Обґрунтування ефективності та переваг використання розроблених способів хірургічного лікування пацієнтів з різними типами НПК виконано шляхом проведення порівняльного аналізу клінічних груп пацієнтів, які були прооперовані з використанням розроблених нами способів, а також за стандартними методиками. Слід зазначити, що формування клінічних груп виконано з дотриманням критеріїв виключення, що передбачалось дизайном дослідження.

При проведенні порівняльного аналізу результатів хірургічного лікування, головними критеріями були оцінка числа рецидивів захворювання, тривалість операції, наявність післяопераційних ускладнень та можливість їх корекції консервативними методами, оцінка функціонального стану м'язів сфінктерного апарату та динаміки больового синдрому у післяопераційному періоді. Окремо оцінювали основні економічні показники, що включали строки госпіталізації, кількість ліжко-днів та тривалість трудової та соціальної реабілітації хворих.

Згідно дизайну дисертаційної роботи та реалізації задач дослідження, до першої групи клінічних досліджень був включений 31 пацієнт, які оперовані з використанням стандартних методик висічення НПК зі сфінктеротомією та виконанням сфінктероластики, а також висічення нориць лігатурним методом. З метою об'єктивізації даних серед пацієнтів не було випадків раніше перенесеного оперативного втручання на прямій кишці. У всіх пацієнтів виконувалось радикальне висічення зовнішнього норицевого отвору, норицевого тракту та обробка внутрішнього норицевого отвору в просвіті прямої кишки згідно з клінічними рекомендаціями. Вибір тактики хірургічного лікування базувався на топографічних особливостях анальних нориць та даних додаткових методів інструментальної діагностики. При наявності звивистих або

розгалужених фістульних трактів, а також у випадках вираженого рубцевого процесу пріоритетним було виконання фістулектомії доповненої сфінктеропластиком. У випадках складних високих транссфінктерних та екстрасфінктерних нориць використовувалась техніка висічення нориць лігатурним методом. Таким чином, серед пацієнтів контрольної групи фістулектомія зі сфінктеропластиком була виконана 23 пацієнтам (74,1%), висічення фістули з використанням лігатурного методу – 8 пацієнтам (25,9%).

Принципово важливим при дослідженні був рівень розташування анальної нориці, так згідно таблиці 2.1.7 трансфінктерні низькі нориці були у 16 пацієнтів (51,5%), транссфінктерні високі у 11 пацієнтів (35,5%), екстрасфінктерні у 4 пацієнтів (12,9%) випадків. Таким чином, число пацієнтів з прогностично складними НПК (трансфінктерні високі та екстрасфінктерні) сумарно склали 48,4% випадків.

Враховуючи те, що для хірургічного лікування пацієнтів першої клінічної групи використовували стандартні методики, було важливим оцінити як вплив оперативного втручання на функціональний стан сфінктерного апарату прямої кишки, так і на загальні результати лікування, включаючи профілактику післяопераційних ушкоджень та розвиток рецидиву захворювання. З метою оцінки ефективності хірургічного лікування НПК з використанням стандартних методик визначали показники біоелектричної активності сфінктерного апарату, так як вони якнайкраще характеризують стан затульного апарату прямої кишки та м'язово-фасціальних структур тазового дна. У пацієнтів з тривалим перебігом захворювання показники загальної біоелектричної активності анального сфінктеру та м'язів тазового дна в середньому нижче норми, або знаходиться на нижній межі норми. В таблиці 5.1. наведені отримані результати проведеної інтерференційної електросфінктероміографії пацієнтів у перед- та післяопераційному періоді.

Таблиця 5.1

Показники загальної біоелектричної активності м'язів затульного апарату прямої кишки у I групі дослідження в післяопераційному періоді (мкВ).

Показники ЕМГ	Умови реєстрації	Показники ЕСМГ до операції (мкВ)	Показники ЕСМГ після операції (мкВ)	
			через 1 міс	через 3 міс
Середня амплітуда (мкВ)	У стані спокою (максимальне розслаблення)	19,4±2,2	18,7±1,6	19,1±1,4
	При вольовому скороченні	41,5±2,1	36,2±1,9	40,1±5,2
	При напруженні	17,2±1,3	15,1±2,1	17,9±2,4
	При напруженні передньої черевної стінки	29,1±1,4	25,4±1,6	29,5±1,7
Максимальна амплітуда (мкВ)	У стані спокою (максимальне розслаблення)	46,6±2,3	45,1±2,1	49,6±2,2
	При вольовому скороченні	189,7±5,1	173,2±4,4	184,6±5,2
	При напруженні	49,4±2,1	40,8±1,1	42,4±1,8
	При напруженні передньої черевної стінки	95,1±2,3	91,1±1,4	97,4±35,7

Наведені дані через 1 та 3 місяці після оперативного втручання, оскільки дослідження у більш ранні строки після операції не є достовірними внаслідок впливу запальних змін на функціональний статус зовнішнього анального сфінктеру та м'язів тазового дна. Таким чином, у пацієнтів контрольної групи середня амплітуда при вольовому скороченні знизилась на 12,8%, а при напруженні на 12,3%. Як видно з даних таблиці, при початкових показниках, в середньому близьких до нижньої границі норми, відмічалось зниження показників біоелектричної активності у ранньому післяопераційному періоді, які за 3 місяці наближалися до початкових характеристик. Слід зазначити, що динаміка змін показників середньої амплітуди скоротливої здатності зовнішнього анального сфінктеру демонструє не тільки ступінь залученості структур до патологічного

процесу, але й вірогідність розвитку анальної інконтиненції у післяопераційному періоді. Коливання максимальної амплітуди скоротливої здатності зовнішнього анального сфінктеру та м'язів тазового дна у більшій мірі викликано дивульсією анасу під час операції та не мало глобального впливу на функціональний статус сфінктерного апарату прямої кишки. Це вказує на необхідність відновлення м'язових структур сфінктера під час оперативного лікування шляхом сфінктеропластик та розробки сфінктерозберігаючих методик висічення нориць прямої кишки.

До другої групи клінічних спостережень було включено 33 пацієнта, яким було проведене хірургічне лікування нориць прямої кишки з використанням розробленого нами способу операції (Патент України на корисну модель №136689 «Спосіб хірургічного лікування транссфінктерних нориць прямої кишки»). У другій групі клінічних спостережень, згідно таблиці 2.1.7, розподіл пацієнтів відповідно до типу нориці виглядав наступним чином: трансфінктерні низькі нориці були у 18 пацієнтів (54,5%), трансфінктерні високі у 11 пацієнтів (33,4%), екстрасфінктерні у 4 пацієнтів (12,1%) випадків. Таким чином, число пацієнтів з прогностично складними норицями прямої кишки (трансфінктерні високі та екстрасфінктерні) сумарно склали 45,5% випадків.

Не дивлячись на те, що майже половину групи склали пацієнти зі складними норицями використання запропонованого методу хірургічного лікування забезпечило кращі клінічні результати та показники функціональної спроможності сфінктерного апарату у післяопераційному періоді у порівнянні з контрольною групою. Згідно даних представлених у таблиці 5.2, у другій групі клінічних спостережень, у строки 1 місяць після операції зниження функціональної спроможності сфінктерного апарату у післяопераційному періоді було мінімальним. Особливу увагу слід звернути на середню амплітуду показників ЕСМГ при вольовому

скороченні та при тривалому напруженні. Через місяць після операції показники знизилися на 10,8% та 9,2% відповідно.

Таблиця 5.2

Показники загальної біоелектричної активності м'язів затульного апарату прямої кишки у II групі дослідження в післяопераційному періоді (мкВ).

Показники ЕМГ	Умови реєстрації	Показники ЕСМГ до операції (мкВ)	Показники ЕСМГ після операції (мкВ)	
			через 1 міс	через 3 міс
Середня амплітуда (мкВ)	У стані спокою (максимальне розслаблення)	19,3±2,1	18,2±1,7	19,2±1,4
	При вольовому скороченні	40,2±2,3	39,1±2,1	40,1±2,2
	При напруженні	17,6±1,3	16,2±1,3	17,9±1,4
	При напруженні передньої черевної стінки	29,7±1,7	27,1±1,5	29,5±1,6
Максимальна амплітуда (мкВ)	У стані спокою (максимальне розслаблення)	48,9±2,3	48,1±2,1	49,1±2,2
	При вольовому скороченні	180,2±5,1	175,2±3,4	184,6±5,2
	При напруженні	45,4±3,1	42,3±2,2	45,6±1,8
	При напруженні передньої черевної стінки	97,2±2,4	94,5±1,4	97,1±1,4

Це свідчить про те, що використання мінімальноінвазивної модифікованої методики LIFT дозволяє ліквідувати фістульний тракт, уникнути надмірного пошкодження тканин анального сфінктера, а також знизити ризику післяопераційної інконтиненції.

До третьої групи клінічних спостережень був включений 31 пацієнт, хірургічне лікування яких виконували з використанням методу біозварювання. Запропонований метод описаний у Патенті України на корисну модель №135760 «Спосіб лікування нориць прямої кишки». Відповідно до топографії фістульного тракту (згідно таблиці 2.1.7) розподіл пацієнтів виглядав наступним чином: трансфінктерні низькі

нориці були у 16 пацієнтів (51,6%), трансфінктерні високі у 10 пацієнтів (32,3%), екстрасфінктерні у 5 пацієнтів (16,1%) випадків. Таким чином, число пацієнтів з прогностично складними норицями прямої кишки (трансфінктерні високі та екстрасфінктерні) сумарно склали 48,4% випадків. Не зважаючи на заздалегідь складний склад групи, використання методу, доповненого технікою біозварювання, дозволило отримати кращі клінічні та функціональні результати. Для підтвердження ефективності розробленого нами методу хірургічного лікування слід розглянути зміни біоелектричної активності сфінктерного апарату у післяопераційному періоді (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

Показники загальної біоелектричної активності м'язів затульного апарату прямої кишки у III групі дослідження в післяопераційному періоді (мкВ).

Показники ЕМГ	Умови реєстрації	Показники ЕСМГ до операції (мкВ)	Показники ЕСМГ після операції (мкВ)	
			через 1 міс	через 3 міс
Середня амплітуда (мкВ)	У стані спокою (максимальне розслаблення)	19,6±1,9	19,2±1,5	19,7±1,4
	При вольовому скороченні	44,1±2,1	42,2±1,9	43,9±2,2
	При напруженні	18,1±1,5	17,9±1,1	18,2±1,4
	При напруженні передньої черевної стінки	29,3±1,4	29,1±1,2	29,4±1,3
Максимальна амплітуда (мкВ)	У стані спокою (максимальне розслаблення)	48,0±2,1	47,5±1,9	49,1±2,0
	При вольовому скороченні	182,3±5,1	180,2±2,4	182,6±5,2
	При напруженні	47,4±2,1	47,1±1,2	47,5±1,8
	При напруженні передньої черевної стінки	96,1±2,4	95,8±1,4	96,0±1,5

Дані таблиці демонструють, що в III групі клінічних спостережень по всіх характеристикам, які аналізувалися у ході дослідження, рівні

післяопераційного зниження функціональних показників були мінімальними у порівнянні з I та II групами. Слід звернути увагу на середню амплітуду показників ЕСМГ при вольовому скороченні та при тривалому напруженні. В термін 1 місяць після операції показники лише незначно менші за показники у передопераційному періоді. Так показник середньої амплітуди при вольовому скороченні знизився на 4,4%, а середньої амплітуди при напруженні на 4,2%. При цьому клінічно у жодного пацієнта III групи не відмічено жодних даних за порушення роботи сфінктерного апарату прямої кишки. Як видно з даних таблиці 5.3 мінімальне зниження показників біоелектричної активності у ранньому післяопераційному періоді за наступні 3 місяці відновилися до початкових характеристик.

В результаті проведеного порівняльного дослідження як гістологічних, так і імуногістохімічних особливостей тканин нориць прямої кишки в залежності від об'єму інтраопераційної біопсії як у 1 так і у 2 групі спостереження (саме у цих групах матеріал був представлений позасфінктерною та внутрішньосфінктерною частинами) значущих (достовірних) відмінностей ми не виявили. Серед важливих показників враховували такі, як ступінь вираженості хронічного запалення з урахуванням запальної реакції та клональної характеристики імунних клітин, ступінь вираженості склерозу, з урахуванням синтезу інтерстиціальних колагенів I та III типів, а також ступінь вираженості альтеративних змін у сполучній тканині і м'язовому компоненті.

В 3 групі спостереження, як результат мініінвазивного хірургічного втручання, матеріал був представлений тільки позасфінктерною частиною тканини нориці прямої кишки. Проведе порівняльне дослідження відповідних тканин між 1, 2 та 3 групами не виявили значущих (достовірних) відмінних особливостей як гістологічних, так і імуногістохімічних критеріїв. Це свідчить про те, що в групі порівняння

підбирались однотипні клінічні спостереження, що і було необхідним для досягнення цілей даного клінічного дослідження.

Хронічний запальний процес у всіх спостереженнях проявляється наявністю вираженої дифузної та вогнищевої запальної інфільтрації, що розташовується як між сполучною тканиною, так і м'язовими волокнами. У складі запальної інфільтрації визначаються лімфоцити, макрофаги та плазматичні клітини. Переважання серед клітинних елементів запальної інфільтрації CD18 нейтрофільних гранулоцитів свідчить про загострення хронічного запального процесу. Саме нейтрофільні гранулоцити визнані ефекторними клітинами гострого запалення.

Виражені склеротичні зміни в тканинах різних органів і систем, як відомо, частіше за все є наслідками хронічного інтерстиціального запалення або проявом хронічної гіпоксії. В наших спостереженнях, враховуючи клінічний діагноз пацієнтів, в першу чергу вірогідніше за все, це наслідок хронічного запалення, яке характеризувалося хвилеподібним перебігом з періодами затухання та загострення. Як відомо у фазі затухання розвивається грануляційна тканина – перша фаза формування зрілої сполучної тканини. В подальшому на фоні склерозу, в тому числі периваскулярного, внаслідок якого звужуються просвіти судин, що ми спостерігали практично у всіх наших спостереженнях, розвивається тканинна гіпоксія, а це в свою чергу стимулює колагеноутворення і сприяє розростанню сполучної тканини. Велика кількість клітин-продуцентів IL-6 та TNF α у грануляційній тканині і у дозріваючій сполучній тканині може бути також обумовлено активною роллю цих цитокінів у стимуляції процесів колагенозу.

Враховуючи, що прозапальні цитокіни IL-6 та TNF α відіграють важливу роль в запальній фазі загоєння ран, слід зазначити, що в нашому дослідженні хронічне запалення з періодами загострення можна вважати цією першою фазою. Відомо, що при хронічному запаленні підвищується рівень TNF α . В літературі також наявні дані щодо ролі прозапальних

цитокінів у розвитку та збереженні нориць прямої кишки при хворобі Крона. Таким чином, FTN α у запальному інфільтраті індукує епітеліально-мезенхімальну трансформацію і стимулює матричні металопротеази, що призводить до ремоделюванню тканин і утворення фістульного тракту. Наявність значної кількості клітин-продуцентів FTN α у стінці нориці прямої кишки у всіх наших спостереженнях, може свідчити про наявність цієї ланки у морфогенезі утворення нориці.

У всіх групах спостереження виявлено виражений склероз у вигляді розростання зрілої сполучної тканини. Це підтверджується результатами імуногістохімічного дослідження, що свідчить про наявність інтерстиціальних колагенів I та III типів, з достовірним переважанням зрілого колагена I типу ($P \leq 0,05$).

Відомо про 28 типів колагенів, які об'єднуються у суперсімейства колагенових білків в залежності від наявності в їх молекулі 3-спіральных доменів. Не дивлячись на це, колагени I та III типів в основному переважають у сполучній тканині різних органів та тканин, а також у шкірі у різноманітних співвідношеннях.

Однак колаген I типу загальноприйнятий більш зрілим, у порівнянні з колагеном III типу. Фібробласти і фіброцити здатні синтезувати обидва цих колагени. Також відомо про здатність колагену III типу дозрівати до колагену I типу, особливо під впливом різноманітних патогенів, в першу чергу при хронічній гіпоксії та хронічному запаленні. В процесі хронічного запалення активуються колагенобласти II типу і міофібробласти, що призводить утворення ретикулярних і сполучнотканинних волокон.

Крім того, були клітини, що експресують рецептори до IL-6 та TNF α та натуральні кілери CD16. Звертала на себе увагу локалізація цих клітин. Кількість CD 16 клітин – NK – клітин, було більшим навколо зон дезорганізації сполучної тканини та міоцитолізу. Таким чином, середня кількість цих клітин у порівнюваних групах склала $13,9 \pm 1,63$ та $13,73 \pm 1,41$

екз. в п.з., тоді як клітини-продуценти ІЛ-6 склали – $30,83 \pm 1,62$ екз. в полі зору та $25,63 \pm 1,99$ екз. в полі зору, а клітини, що експресують рецептори до TNF α склали $23,7 \pm 1,83$ та $18,73 \pm 1,82$ екз. в полі зору x 400 частіше визначались в зоні локалізації грануляційної тканини. (Таблиця 5.4).

Таблиця

5.4

Кількість індивідуальних клонів імунних клітин

Група	ІЛ-6		TNF α		CD-16	
І група	внутрішньо-сфінктерна частина фістули	поза-сфінктерна частина фістули	внутрішньо-сфінктерна частина фістули	поза-сфінктерна частина фістули	внутрішньо-сфінктерна частина фістули	поза-сфінктерна частина фістули
	$30,83 \pm 1,62$	$25,63 \pm 1,99$	$23,7 \pm 1,83$	$18,73 \pm 1,82$	$13,9 \pm 1,63$	$13,73 \pm 1,41$
	95% CI 4,3262-6,138, P=0.000		95% CI 0,027-5,913, P=0.000		95% CI 0,6177-0,9577, P=0.667	
II група	$30,3 \pm 2,84$	$27,53 \pm 1,89$	$21,93 \pm 2,03$	$18,4 \pm 1,35$	$14,17 \pm 1,39$	$12,27 \pm 1,48$
	95% CI 1,523-6,138, P=0.000		95% CI 2,639-4,421, P=0.000		95% CI 1,158-2,642, P=0.000	

В нашому дослідженні ми визначили залежність чутливості показників (часта правильно прогнозованих випадків) від специфічності (частки помилкових прогнозів) для визначення оптимального порогового значення, при якому досягається оптимальне співвідношення чутливості та специфічності для цих значень. При аналізі враховувалися лише показники динаміки змін ІЛ-6 (AUC=0,954) та TNF α (AUC=0,969). В результаті отримали хороший результат в першій групі пацієнтів: порогове значення для оцінки ІЛ-6 склало 28,5 з чутливістю 0,897 та специфічністю 0,931; порогове значення для TNF α – 20,5 з чутливістю 1,0 та специфічністю 0,862.

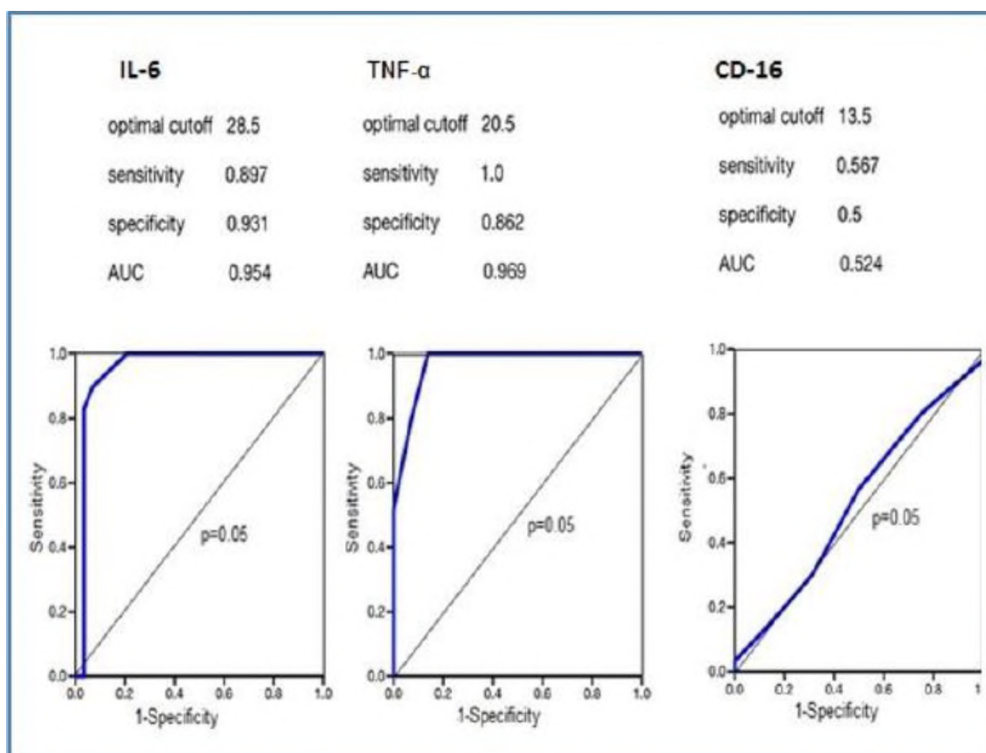


Рис. 5.1 ROC-аналіз отриманих показників у I групі клінічних спостережень.

Імуногістохімічно виявлено переважання нейтрофільних гранулоцитів (CD18), крім того визначались NK-клітини з поверхевими рецепторами CD16 і клітини, що експресують рецептори до IL-6 та TNF α . Так само, як і у спостереженнях першої групи, кількість CD16 – NK-клітин було більшим навколо зон дезорганізації сполучної тканини і міоцитоліза – в полі зору мікроскопа $\times 400$ в середньому визначалось $14,7 \pm 1,39$ екз. та $12,27 \pm 1,48$ відповідно. В той же час клітини продуценти IL-6 ($30,0 \pm 2,84$ та $27,53 \pm 1,89$ екз. в полі зору $\times 400$) та ФНП α ($21,93 \pm 2,03$ та $18,4 \pm 1,35$ екз. в полі зору $\times 400$) частіше визначалися в зоні локалізації грануляційної тканини.

При аналізі всі показники динаміки змін виглядали наступним чином: IL-6 (AUC=0,858), TNF α (AUC=0,927), CD-16 (AUC=0,811). В результаті всі показник продемонстрували хороший результат в II групі клінічних досліджень. Отримані результати представлено на (рис.5.2).

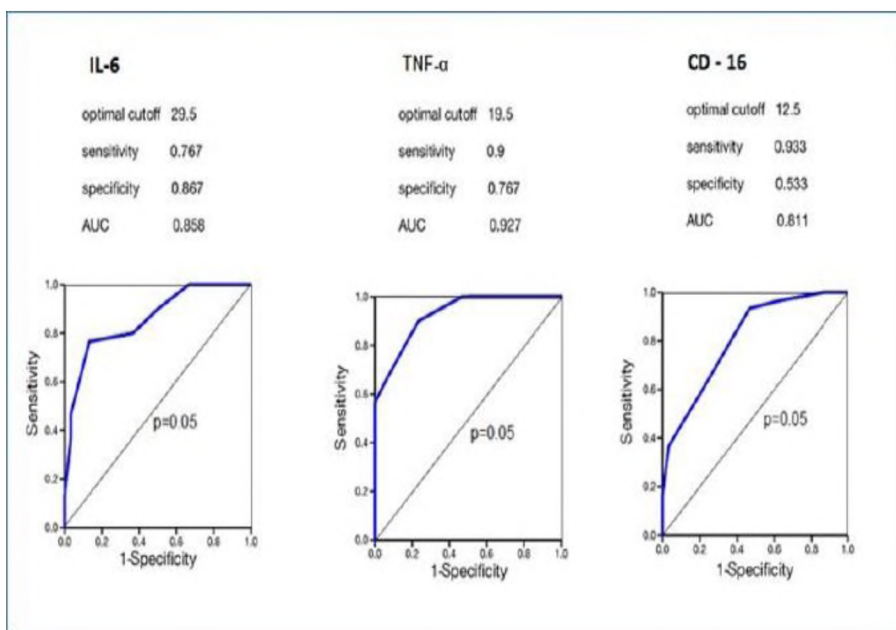


Рис.5.2 ROC-аналіз отриманих показників у II групі клінічних спостережень.

В результаті порівняльного аналізу як гістологічних так і гістохімічних особливостей, визначили, що тканина нориці прямої кишки в обох групах дослідження розташовувалася поблизу внутрішнього норицевого отвору, однак різниця була знайдена для IL-6 та TNF-α. Проте міжгрупові порівняння позасфінктерної частини фістульного тракту I та II груп дослідження були значимі для IL-6, TNF-α, CD16, а хронічний запальний процес у всіх випадках проявлявся наявністю вираженої дифузної та вогнищевої запальної інфільтрації, що розташовувалась як поміж сполучної тканини, так і поміж м'язових волокон, в яких розташовані лімфоцити, макрофаги та плазматичні клітини. Було встановлено, що переважання нейтрофільних гранулоцитів, серед клітинних елементів запальної інфільтрації CD18, вказує на загострення хронічного запального процесу.

Проведений аналіз дозволив провести порівняльну характеристику результатів хірургічного лікування та ускладнень у післяопераційному періоді у всіх групах клінічних досліджень. Серед ускладнень зі сторони післяопераційної рани, які вдалося ліквідувати за рахунок консервативних

методів лікування, можна виділити запалення та нагноєння рани. Наявність даних ускладнень загалом не вплинула на кінцевий результат лікування. Серед ускладнень, які стали причиною незадовільних результатів лікування слід відзначити рецидив захворювання та розвиток анальної інконтиненції. Важливо констатувати, що ускладнення які призвели до незадовільних результатів хірургічного лікування спостерігались у пацієнтів з високими транссфінктерними та екстрасфінктерними норицями. Всі результати хірургічного лікування представлені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Результати хірургічного лікування пацієнтів з норицями прямої кишки

Показники		I група (n=31)	II група (n=33)	III група (n=31)
Спосіб хірургічного лікування		Висічення нориці зі сфінктеротомією та сфінктеропластиком, лігатурним методом	Висічення нориці з використанням модифікованої техніки LIFT	Висічення нориці з використанням методу біозварювання
Тривалість операції, хв		61,7±11,2	53,6±8,4	22,8±5,8
Післяопераційні ускладнення		4(12,9%)	4(12,1%)	3(9,7%)
Післяопераційна смертність		0	0	0
Рецидив захворювання		5(16,1%)	3(9,1%)	2(6,5%)
Анальна інконтиненція		2(6,5%)	1(3,1%)	0
Оцінка больового синдрому	1 доба	5,7±0,84	5,5±0,81	3,1±0,82
	3 доба	4,3±0,83	3,6±0,72	2,5±0,82
	7 доба	3,5±0,91	2,7±0,85	1,5±0,6
Число ліжко-днів		14,1±2,2	11,8±1,7	7,9±0,9
Термін спостереження після операції, міс		9,8±4,8	9,6±4,6	8,8±4,2

Відділені результати лікування,%	77,4	87,8	93,5
----------------------------------	------	------	------

$p < 0.05$

Показово, що найбільша кількість та питома вага ускладнень спостерігалась у пацієнтів I групи клінічних спостережень (35,5%). Аналогічний показник для інших груп склав 24,3% та 16,2%. Після корекції ускладнень з боку післяопераційної рани показник незадовільних результатів склав 22,6%, що став найбільшим серед інших груп клінічних досліджень (відповідно 12,2% для II групи та 6,5% для III групи). Характерною особливістю також є те, що у I групі зафіксовано 6,5% випадків анальної інконтиненції. Хоча відмінності для обраного розміру вибірки були статистично не значущими ($\chi^2 = 4,678$, $p = 0,096$) отримано чітку тенденцію до кращого загоєння ран при використанні техніки біозварювання. В післяопераційному періоді терміни спостереження за всіма пацієнтами були майже однаковими. Показники рецидиву захворювання у перші 12 місяців спостереження для I групи клінічних спостережень склали 16,1%, для II групи – 9,1%, а для III групи 6,5% відповідно. Тим не менш, при оцінюванні віддалених результатів лікування отримані дані були статистично різними ($\chi^2 = 9,465$, $p = 0,05$). Так результати імовірно свідчать про те, що використання сфінктерозберігаючих методик для лікування нориць прямої кишки гарантують меншу кількість післяопераційних ускладнень та підвищують відсоток успішності хірургічного лікування.

З метою оцінки переваг хірургічного лікування хірургічного лікування нориць прямої кишки запропонованими нами способами враховували загальний термін перебування хворих на стаціонарному лікуванні, загальний час операції, інтенсивність больового синдрому, а також рівень якості життя хворих у післяопераційному періоді. Таким чином, середній термін перебування хворих I групи на лікуванні у хірургічному стаціонарі (з урахуванням хворих з післяопераційними

ускладненнями) склав $14,1 \pm 2,2$ ліжко-днів, тоді як у пацієнтів II та III групи цей показник відповідно склав $11,8 \pm 1,7$ та $7,9 \pm 0,9$ ліжко-днів.

За рахунок мінімізації впливу на сфінктерний апарат вдалося значно зменшити тривалість операції та вираженість больового синдрому. Так середня тривалість операції з використанням модифікованої техніки LIFT склала $53,6 \pm 8,4$ хв, а з використанням методу біозварювання $22,8 \pm 5,8$ хв, тоді як у пацієнтів прооперованих за стандартними методиками аналогічний показник склав $61,7 \pm 11,2$ хв. Окремо було визначено інтенсивність та динаміку больового синдрому у післяопераційному періоді, що дозволило зменшити строки введення анальгетиків. Інтенсивність болю у пацієнтів була визначена за допомогою опитувальника шкали інтенсивності болю (від 1 до 10 балів на 1, 3 та 7 добу післяопераційного періоду). Згідно даних таблиці 5.5 показник інтенсивності больового синдрому першої половини післяопераційного періоду для I та II груп коливався від 5 до 8 балів, а для III групи від 1 до 4 балів, що якісно відрізнялося від попередніх груп ($p=0,05$). Після 5 доби показник інтенсивності больового синдрому значно знизився для усіх груп і становив від 1 до 5 балів за візуально-аналоговою шкалою. Показово те, що для III групи пацієнтів показник інтенсивності болю не перевищував 3 балів. Отже, динаміка зменшення больового синдрому для усіх груп була подібною та статистично достовірною ($p=0,05$).

Отримані дані вказують на те, що порівнюючи результати лікування слід аналізувати не тільки безпосередні результати та кількість ускладнень, але й віддалені результати лікування. Це визначає довгострокові перспективи якості життя пацієнтів, вірогідність розвитку рецидивів захворювання у віддалені строки, а також прогресування явищ анальної інконтиненції.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Нориці прямої кишки (анальні фістули, хронічний парапроктит) представляють собою хронічний запальний процес у параректальній клітковині та міжсфінктерному просторі, з подальшим формуванням норицевого ходу, при цьому в запальний процес залучається анальна крипта, що і являє собою внутрішній норицевий отвір. Розповсюдженість захворювання складає 9 випадків на 100 тис. населення, діагностується здебільшого у працездатного населення обох статей та усіх національностей, хоча чоловіки хворіють дещо частіше ніж жінки. Формуванню нориці прямої кишки завжди передує перенесене гостре запалення параректальної клітковини (гострий парапроктит, перианальний абсцес), однак на сьогодні не існує доказових профілактичних заходів, які могли б ефективно запобігати формування норицевого тракту. Можливим засобом профілактики захворювання є своєчасне хірургічне лікування гострого парапроктиту з адекватним дронування порожнини гнояка та послідуочим контролем загоєння рани, а також лікування супутніх захворювань аноректальної зони.

Серед різноманіття підходів до лікування нориць прямої кишки єдиним ефективним методом залишається хірургічний. Операції з приводу даної патології потребують не тільки знання анатомії аноректальної зони та фізіології сфінктерного комплексу, але й визначення основних аспектів топографічного розташування норицевого тракту для кожного конкретного випадку. Саме тому проведені дослідження демонструє необхідність використання додаткових методів інструментальної діагностики, таких як електросфінктероміографія, а в деяких випадках комбінованого ультразвукового дослідження перианальної ділянки з використанням трансректального дослідження та МРТ, що забезпечує високу інформативність визначенні типу, розміру та розгалудженості норицевого тракту у передопераційному обстеженні, та дозволяє оцінити ефективність запропонованих методів хірургічного лікування.

Враховуючи недостатньо вивчену етіологію формування норицевого тракту та існування стійкого відсотку рецидиву захворюваннями ми вважали доцільним визначити характер та вираженість морфологічних змін в тканинах стінки прямої кишки, а також роль IL-6, TNF α , колагенів I та III типів у розвитку нориць прямої кишки. При морфологічному дослідженні в стінка норицевого тракту виявлено ознаки хронічного запального процесу у стадії загострення на фоні альтеративних змін сполучнотканинного та м'язового компонентів та виражено склерозу, що підтверджується результатами імуногістохімічного дослідження. Таким чином, у морфологічному матеріалі виявлено інтерстиціальні колагени I і III типів, з достовірним переважанням зрілого колагену I типу ($p \leq 0,05$). Таким чином, активація колагеноутворення може бути індукована наявністю клітин-продуцентів IL-6 та TNF α , що підтверджує роль даних цитокінів в стимуляції процесів колагеноутворення.

Не дивлячись на різноманіття існуючих методик та операцій, на сьогодні відсутні уніфіковані способи хірургічного лікування нориць прямої кишки, чіткі показання до вибору хірургічної методики та прогностичні критерії післяопераційного ризику, а результати лікування різних авторів широко відрізняються в залежності від способу хірургічного лікування та типу нориці. На фоні розвитку сучасних медичних технологій спостерігається активна розробка мінімальноінвазивних та сфінктерозберігаючих методів хірургічного лікування нориць прямої кишки, що мінімізують розвиток анальної інконтиненції та рецидиву захворювання у післяопераційному періоді.

В ході дослідження, яке проводилось в період з 2018 по 2022 роки, нами біло розроблено та обґрунтовано дві нові сфінктерозберігаючі методики хірургічного лікування різних типів нориць прямої кишки. Розроблені способи описані в патентах України на корисну модель: №136689 «Спосіб хірургічного лікування транссфінктерних нориць прямої кишки» та №135760 «Спосіб лікування нориць прямої кишки».

До дослідження було залучено 95 пацієнтів з різними типами нориць прямої кишки (низькі та високі транссфінктерні, екстрасфінктерні), які раніше не були оперовані з приводу даної патології та не мали травм або операцій на прямій кишці. Всі пацієнти були розділені на три групи: до складу I групи клінічних спостережень був включений 31 пацієнт, лікування яких проводилось за стандартними методиками (фістулектомія зі сфінктеропластиком та висічення нориці лігатурним методом); до II групи клінічних спостережень увійшло 33 пацієнта, для хірургічного лікування яких застосовували розроблену модифіковану техніку LIFT; до III групи клінічних спостережень був внесений 31 пацієнт, яким виконували висічення нориць з використанням методу біозварювання.

За результатами дослідження в загальній структурі хворих переважали пацієнти з низькими транссфінктерними норицями – 50 пацієнтів (52,6%), у 31 пацієнта виявлено високі транссфінктерні нориці (32,7%), у 14 пацієнтів (14,7%) – екстрасфінктерні норці прямої кишки. Розподіл пацієнтів був рівнозначний у всіх групах клінічних досліджень.

Отримані результати хірургічного лікування пацієнтів свідчать про ефективність запропонованих методик. Так у I клінічній групі спостережень у 4 пацієнтів (12,9%) відмічено післяопераційні ускладнення у вигляді серозного запалення та нагноєння післяопераційної рани, ще у 2 пацієнтів (6,5%) зафіксовано явища анальної інконтиненції, рецидив захворювання відмічено у 5 пацієнтів (16,1%). Загальний показник успішності оперативного втручання склав 77,4%. Результати хірургічного лікування II групи клінічних спостережень продемонстрували кращі показники у порівнянні з контрольною групою: післяопераційні ускладнення з боку рани відмічено у 4 пацієнтів (12,1%), явища анальної інконтиненції було зафіксовано у 1 пацієнта (3,1%), а рецидив захворювання відмічено у 3 пацієнтів (9,1%). А найбільш ефективними визнано результати хірургічного лікування пацієнтів III клінічної групи спостережень - післяопераційні ускладнення були відмічені у 3 пацієнтів

(9,7%), явищ анальної інконтиненції зафіксовано не було, а рецидив захворювання було відмічено лише у 2 пацієнтів.

Використання запропонованої модифікованої техніки LIFT дозволило досягти кращих віддалених результатів хірургічного лікування, зменшити інтенсивність больового синдрому у післяопераційному періоді, термін перебування хворих на стаціонарному лікуванні та період реабілітації хворих. За рахунок мінімізації впливу на сфінктерний апарат показник успішного лікування склав 87,8%.

Серед переваг висічення нориць прямої кишки з використанням методу біозварювання слід відзначити можливість ліквідації внутрішньосфінктерної частини нориці за рахунок її облітерації з мінімальним впливом на тканини сфінктеру. За рахунок такого підходу загальний показник успішного лікування склав 93,5%, а середня тривалість операції склала $22,8 \pm 5,8$ хв, тоді як у пацієнтів хірургічне лікування яких виконувалося за стандартними методиками склала $61,7 \pm 11,2$ хв. Також нам вдалося зменшити інтенсивність больового синдрому у післяопераційному періоді, при цьому показники пацієнтів коливалися від 1 до 4 балів, тоді як інтенсивність больового синдрому першої половини післяопераційного періоду для пацієнтів прооперованих за стандартними методиками та з використанням модифікованої техніки LIFT коливався від 5 до 8 балів. Отже, проведений аналіз дозволив провести порівняльну характеристику стандартних методів хірургічного лікування нориць прямої кишки та розроблених нами способів висічення норицевого тракту та визначити ряд переваг сфінктерозберігаючих методик.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлений оптимізований підхід до вирішення актуального наукового завдання - підвищення ефективності хірургічного лікування нориць прямої кишки шляхом удосконалення комплексу діагностики, розробки та впровадження сфінктеросберігаючих методик, що зменшує частоту післяопераційних ускладнень та рецидивів захворювання.

1. За результатами проведених досліджень сформульовані основні переваги та недоліки існуючих методів хірургічного лікування нориць прямої кишки. Отримані результати свідчать про те, що надавати перевагу слід сфінктерозберігаючим методикам, так як вони поєднують радикальність втсчення дистальної частини фістульного тракту з максимальним збереженням сфінктерного анатомічних структур, що знижує вірогідність розвитку анальної інконтиненції та рецидиву захворювання у післяопераційному періоді.

2. У ході дослідження визначено особливості передопераційної діагностики хворих зі складними формами нориць прямої кишки шляхом поєданого використання електросфінктерноміографії та в окремих випадках ультразвукового дослідження перианальної ділянки з використанням трансректального дослідження і МРТ, що дозволило оцінити стан скоротливої та нейро-рефлекторної діяльності внутрішнього та зовнішнього сфінктерів прямої кишки, м'язово-фасціальних структур тазового дна та визначити ефективність розроблених методик хірургічного лікування.

3. Визначено характер та вираженість морфологічних змін в тканинах стінки прямої кишки, виявлено їх типові особливості, деякі патогенетичні механізми, а також роль IL-6, TNF α , колагенів I та III типів у розвитку нориць прямої кишки. Не зважаючи на групову належність досліджуваного матеріалу при морфологічному дослідженні у стінках норицевого тракту виявлено ознаки хронічного запального процесу у стадії

загострення на фоні альтеративних змін сполучнотканинного та м'язового компонентів, а також вираженого склероза, що підтверджується результатами імуногістохімічного дослідження та свідчить про наявність інтерстиціальних колагенів I та III типів, з достовірним переважанням зрілого колагена I типу ($p \leq 0,05$). Переважання у складі дифузної та вогнищевої запальної інфільтрації CD18 нейтрофільних гранулоцитів свідчать про загострення хронічного запального процесу. Найчастішою локалізацією NK-клітин (CD16) стала зона деструкції як сполучнотканинного так і м'язового компонентів стінок норицевого тракту. Активізація колагеноутворення може бути індукована наявністю клітин-продуцентів IL-6 та FNT α не тільки у складі запальної інфільтрації, але і у грануляційній тканині та сполучній тканині що дозріває. Результати морфологічного дослідження свідчать про активну роль вищевказаних цитокінів у стимуляції процесів колагеногенеза, а отже і у формуванні нориць прямої кишки.

4. Вперше розроблено сфінктерозберігаючі методики хірургічного лікування нориць прямої кишки: модифікована техніка LIFT (Патент України на корисну модель №136689 «Спосіб хірургічного лікування транссфінктерних нориць прямої кишки») та висічення нориці прямої кишки з використанням методу біозварювання (Патент України на корисну модель №135760 «Спосіб лікування нориць прямої кишки»).

5. В ході дослідження проведено порівняльний аналіз та доведено, що використання запропонованих методик забезпечує високу ефективність лікування та зменшує розвиток післяопераційних ускладнень та рецидиву захворювання у порівнянні з традиційними методиками хірургічного лікування різних типів нориць прямої кишки. Встановлено, що показник успішного лікування з використанням модифікованої техніки LIFT склав 87,8%, а з використанням методу біозварювання – 93,5%, що демонструє найвищу ефективність лікування у порівнянні зі стандартними методиками.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У комплексі передопераційного обстеження пацієнтів з різними типами нориць прямої кишки слід обов'язково визначати функціональний стан сфінктерного апарату та особливості топографії фістульного тракту для кожного конкретного випадку, що можна досягти за допомогою використання ЕСМГ, а в окремих випадках комбінованого ультразвукового дослідження перианальної ділянки з використанням трансректального дослідження та МРТ. Такий підхід не тільки забезпечує високу інформативність, дозволяє оцінити розташування і розгалуженість норицевого тракту, а також ступіть ураження сфінктеру, що дозволяє обрати оптимальний спосіб хірургічного лікування.

2. Для хірургічного лікування нориць прямої кишки перевагу слід надавати мінімальноінвазивним методикам. Вибір на користь сфінктерозберігаючих методик демонструє високий показник успішності лікування, що забезпечується поєднанням радикального висічення дистальної частини норицевого тракту з максимальним збереженням анатомічних структур сфінктерного комплексу. Використання розроблених нами способів хірургічного лікування різних типів нориць прямої кишки зменшує вигогідність розвитку анальної інконтиненції, рецидиву захворювання та термін перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні, знижує показник інтенсивності больового синдрому у післяопераційному періоді, скорочує термін загоєння рани та реабілітації пацієнтів.

3. В післяопераційному періоді особливу увагу слід надати веденню післяопераційної рани та контролю загоєння рани, що включає щоденні перев'язки з розчинами антисептиків та використанні мазей на водорозчинній основі. Такий підхід дозволить своєчасно виявити можливі ускладнення в зоні післяопераційної рани та ефективно їх ліквідувати за рахунок консервативних методів лікування. Призначення антибактеріальної терапії та засобів пом'якшення випорожнення на наш

погляд не є обов'язковим, тому слід враховувати наявність у пацієнтів стійких закрепів та наявність супутньої патології аноректальної зони.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Губіна-Вакулик Г. І. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах / Г. І. Губіна-Вакулік, І. В. Сорокіна, В. Д. Марковський, Л. С. Купріянова, Р. В. Сидоренко // Патент на корисну модель №46489 G01N 33/00, 25.12.2009. Бюл. №4.
2. Криворучко І. А. Модифіковані методи хірургічного лікування нориць прямої кишки / І. А. Криворучко, І. В. Сорокіна І. В., К. Ю. Пархоменко, Т. М. Фірсик, О. П. Божко // Харківська хірургічна школа. – 2020. – Т.2 (1)ю – С. 151-155.
3. Криворучко І. А. Роль деяких прозапальних цитокінів у формуванні кріптогландулярної анальної фістули / І. А. Криворучко, І. В. Сорокіна, К. Ю. Пархоменко, Т. М. Фірсик, О. П. Божко // Харківська хірургічна школа. – 2020. – Т2(107). – С.27-30.
- 4.Криворучко И. А. Современные малоинвазивные сфинктеросберегающие методики хирургического лечения анальных свищей / И. А. Криворучко, Т. Н. Фирсик // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28. - №5. – С. 565-576.
5. Пірс Е. Гістохімія / Е. Пірс. – М.:. – 1968. – 962 с.
6. Фірсик Т.М. Перспективи використання мініінвазивних технологій для хірургічного лікування нориць прямої кишки. Харківська хірургічна школа. 2023;1-2:58-61. DOI:10.37699/2308-7005.1-2.2023.12
7. Aaron J. Wilk and Catherine A. Blish. Diversification of human NK cells: lessons from deep profiling \ J Leukoc Biol . 2018 April ; 103(4): 629–641.
8. Abel M. E., Chiu Y. S., Russell T. L., et al. Autologous fibrin glue in the treatment of rectovaginal and complex fistulas. Dis Colon Rectum. 1993. Jun. 36(5): 447-449. DOI: 10.1007/BF02050009.
9. Abcarian H. Anorectal infection: abscess-fistula. Clin Colon Rectal Surg. 2011;24(1):14-21. DOI: 10.1055/s-0031-1272819.
10. Akiba RT, Rodrigues FG, da Silva G. Management of complex perineal fistula disease. Clin Colon Rectal Surg. 2916;29(2):92-100. DOI:10.1055/s-0036-1580631

11. Armstrong T., Tarver D. S., Clarke A. D., et al. Hollow seton for magnetic resonance imaging fistula visualization. *Colorectal Dis.* 2006. Sep. 8(7): 615. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01031.x.
12. Aust L., Devlin B., Foster S. J., et al. Yield of human adipose-derived adult stem cells from liposuctions aspirates. *Cytotherapy.* 2004. 6(1): 7-14. DOI: 10.1080/14653240310004539.
13. Awad M. L., Sell H. W., Stahlfeld K. R. Split-shot sinker facilitates seton treatment of anal fistulae. *Colorectal Dis.* 2009. Jun. 11(5): 524-526. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01715.x.
14. Awad M. L., Sell H. W., Stahlfeld K.R. Split-short sinker facilitates seton treatment of anal fistulae. *Colorectal Dis.* 2009. Jun. 11(5): 524-526. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01715.x.
15. Bach HH, Wang N, Eberhardt JM. Common anorectal disorders for the intensive care physician. *J Intensive Care Med.* 2014;29(6):334-341. DOI: 10.1177/0885066613485347
16. Barker PG, Lunniss PJ, Armstrong P. et al. Magnetic resonance imaging of fistula-in-ano: technique, interpretation and accuracy. *Clinical radiology.* 1994; 49(1):7-13. DOI: 10.1016/S0009-9260(05)82906-X
17. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Ca, M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Rep Reg.* 2008;16:585-601.
18. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M. S., Brem, H., Tomic-Canic, M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Rep Reg.* – 2008. – V. 16. – P. 585-601.
19. Bessi G., Siproudhis L., et al. Advancement flap procedure in Crohn and non-Crohn perineal fistulas: a simple surgical approach. *Colorectal Dis.* 2019. Jan. 21(1): 66-72. DOI: 10.1111/codi.14417.
20. Bleier JI, Mollo H. Current management of cryptoglandular fistula-in-ano. *World J Gastroenterol.* 2011;17(28):3286-91. DOI: 10.3748/wjg.v.17.i28.3286

21. Bleier J. I., Moloo H., Goldberg S. M. Ligation of the intersphincteric fistula tract: an effective new technique for complex fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2010. Jan. 53(1): 43-46. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181bb869f).
22. Bordeianou LG, Carmichael JC, Paquette IM, et al. Consensus statement of Definitions for anorectal physiology testing and pelvic floor terminology. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(4):42424. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001070
23. Boyko VV, Kryvoruchko IA, Parhomenko KYu, Firsyk TM. Surgical treatment of rectal fistulae using biowelding. *International Journal of education and Science*. 2019; 2:3:53-58.
24. Braya AK, Kumar N. MRI with MR fistulogram for perianal fistula: a successful combination. *Clin Gastrointest Magnetom*. 2007;1:56-59.
25. Brosman M. Immunofluorescencne vysetrovanie formal-parafinovego materialu. // *Cs. patol.*- 1979.- 15.- 4.- c. 215-220.
26. Buchanan G. N., Bartram C. L., Phillips R. R., et al. Efficacy of fibrin sealant in the management of complex anal fistula: a prospective trial. *Dis Colon Rectum*. 2003. Sep. 46(9): 1167-74. DOI: 10.1007/s10350-004-6708-9.
27. Buchanan GN, Bartram CL, Williams AB. et al. Value of hydrogen peroxide enhancement of three-dimensional endoanal ultrasound in fistula in ano. *Dis. Colon Rectum*. 2005;48(1):141-7. DOI: 10.1007/s10350-004-0752-3
28. Buchanan GN, Halligan S, Bartram CL, et al. Clinical examination, endosonography and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: comparison with outcome-based reference standart. *Radiology*. 2004;233(3):674-81. DOI: 10.1148/radiol.2333031724
29. Buchanan GN, Halligan S, Williams AB, et al. Magnetic resonance imaging for primary fistula in ano. *The British J Surg*. 2003;90(7):8771-81. DOI: 10.1002/bjs.4125
30. Burnett S, Speakman C, Kamm M, et al. Confirmation of endosonographic detection of external anal sphincter defects by simultaneous electromyographic mapping. *Br J Surgery*. 1991;78:448-450

31. Cavusoglu M, Duran S, Ciliz D, et al. Added value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the diagnosis of perianal fistula. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(5):401-408. DOI: 10.1016/j.diii.2016.11.002
32. Cestaro G., De Rosa M., Gentile M. Treatment of fistula in ano with fibrin glue: preliminary results from a prospective studies. *Minevra Chirurgica*. 2014. Aug. 69(4): 225-228.
33. Chalya P.L., Mabula J. B. Fistulectomy versus fistulotomy with marsupialization in the treatment of low fistula-in-ano: a prospective randomized controlled trial. *Tanzan J Health Res*. 2013. Jul. 15(3): 193-198. DOI: 10.4314/thrb.v15i3.7.
34. Chand M., Tozer P., Cohen R. C. Is FiLaC the answer for more complex perianal fistula? *Tech Coloproctol*. 2017. Apr. 21(4): 253-255. DOI: 10.1007/s10151-017-1621-0.
35. Chapheker A. P., Jayaswal S., Nawalkar P. R., et al. Efficacy of partial suturing of wound after fistulectomy for fistula-in-ano. *Int J Contem Med Res*. Oct. 2016. 10(3): 2875-2877.
36. Cheng S F, Tsai WS. Microbiological analysis of perianal abscesses and its treatment. *J Soc Colon Rectal Surgery*. 2010; 21(1):37-42.
37. Cheong DM, Nogueuras JJ, Wexner SD, et al. Anal endosonography for recurrent anal fistulas: image enhancement with hydrogen peroxide. *Dis. Colon and rectum*. 1993;36(2):1158-1160
38. Choen S, Burnett S, Bartram C, et al. Comparison between anal endosonography and digital examination in the evaluation of anal fistulae. *Br J Surg*. 1991;78:445-447
39. Cui J., Wang Z., Zheng Y., Han J. Ligation of the intersphincteric fistula tract plus bioprosthetic anal fistula plug (LIFT-plug) in the treatment of transsphincteric perianal fistula. *Zhonghua Wei Chang*. 2012. Dec. 15(12). P. 1232-1235.

40. Culp C. E. Use of Penrose drains to treat certain anal fistulas: a primary operative seton. *Mayo Clin Proct.* 1984. Sep. 59(9): 613-617. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)62413-6.
41. Cuschieri J, Sakr S, Bulger E, Knoll M, et al. Oxidant alterations in CD16 expression are cytoskeletal induced. 2009;32(6):572-577. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181a72530.
42. Cuschieri J , Sakr S, Bulger E, Knoll M, Arbabi S, Maier RV. Oxidant alterations in CD16 expression are cytoskeletal induced.//Shock. 2009 Dec;32(6):572-7.
43. De Carvalho A. L., Filho E. F., et al. FILAC – fistula tract laser closure: a sphincter preserving procedure for the treatment of complex anal fistulas. *JCOL.* 2012. 37(2): 160-162. DOI: 10.1016/j.jcol.2017.03.001.
44. Deeba S, Aziz O, Sains PS, Darzi A. Fistula-in-ano: advances in treatment. *Am J Surg.* 2008;196(1):95-99. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.12.047
45. Deen K, Williams J, Hutchinson R, et al. Fistula in ano: endoanal ultrasonographic assessment assists decision – making for surgery. *Gut.* 1994;35(1):1158-1160
46. DeSouza NM, Puni R, Gilderdale DJ, et al. Magnetic resonance imaging of the anal sphincter using an internal coil. *Magn Reson Q.* 1995;11(1):45-56. PMID: 7612423
47. Devi VS, Sunandha K, Deepak P, Anu V, et al. Goodsall’s rule – its predictive accuracy in tracing the tract of fistula in ano. *Int Surg J.* 2020;7(12):4116-4119.
48. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150:1262-79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
49. Dubsy P. C., Stift A., Friedl J., et al. Endorectal advancement flaps in the treatment of high anal fistula of cryptoglandular origin: full-thickness vs. mucosal-rectum flaps. *Dis Colon Rectum.* 2008. Jun. 51(6): 852-857. DOI: 10.1007/s10350-008-9242-3.

50. El-Tawil A. M. Mechanism of non-specific fistula-in-ano: hormonal aspects. *Pathophysiology*. 2012;19:55-9. DOI: 10.1016/j.pathophys.2011.07.004
51. El-Tawil A. M. Current management of cryptoglandular fistula-in-ano. *World J Gastroenterol*. 2011. Jul. 17(28): 3286-3291. DOI: 10.3748/wjg.v17.i28.3286.
52. Elting A. W. The treatment of fistula-in-ano, with special reference to the Whitehead operation. *Ann Surg*. 1912. 56: 744-752.
53. Emile S. H., Elfeki H., Shalady M., et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT). *Surg Endosc*. 2018. Apr. 32(4): 2084-2093. DOI: 10.1007/s00464-017-5905-2).
54. Engin G. Endosonographic imaging of anorectal diseases. *J Ultrasound Med*. 2006;25(1):57-73. DOI: 10.7863/jum.2006.25.1.57
55. Felt-Bersma RJ, Bartelsman JF. Haemorrhoids, rectal prolapse, anal fissure, peri-anal fistulae and sexually transmitted diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(4):575-92. DOI: 10.1016/j.bpg.2009.04.010
56. Fomenko OYu, Podmarenkova LF, Titov AYU, et al. Types of functional impairments of the rectal closing apparatus in patients with anal incontinence. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011;2(56):73-7.
57. Fomenko OYu, Shelygin YuA, Titov SV. Standart characteristics of functional state of the rectal obturator muscles obtained from neurophysiological examination. *Neuromuscular Disease*. 2017;7(4):39-43. DOI:10.17650/2222-8721-2017-7-4-39-43
58. Fox A, Tietze PH, Ramakrishnan K. Anorectal conditions: anal fissure and anorectal fistula. *FP Essent*. 2014;41(9):20-7.
59. Garcia-Arranz M., Gomez-Pinedo U., Harddison D., et al. Histopathological analysis of human specimens removed from the injection area of expanded adipose-derived stem cells. *Histopathology*. 2010. 56(7): 979-982 DOI:10.1111/j.1365-2559.2010.03573.x.

60. Garg P., Singh P. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) in cryptoglandular fistula-in-ano: a systematic review and proportional meta-analysis. *Int J Surg.* 2017. Oct. 46: 85-91. DOI: 10.1016/j.ijvsu.2017.08.582.
61. Gavin J, Cuffy M, Abir F, Longo W. Benign anorectal disease: an update on diagnosis and management. 2006;19(6):28-33 DOI:10.1097/01720610-200606000-00005
62. Giamundo P., Esercizio L., Geraci M., et al. Fistula-tract laser closure (FiLaC): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol.* 2015. Aug. 19(8): 449-453. DOI: 10.1007/s10151-015-1282-9).
63. Giamundo P., Geraci M., Tibaldi L., et al. Closure of fistula-in-ano with laser FiLac: an effective novel sphincter-saving procedure for complex disease. *Colorectal Dis.* 2014. Feb. 16(2): 110-115. DOI: 10.1111/codi.12440).
64. Gonzalez M. A., Gonzalez-Ray E., Rico L., et al. Adipose derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses. *Gastroenterology.* 2009. Mar. 136(3): 978-989. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.11.041.
65. Gosselink MP, Schouten RW. The cryptoglandular theory revisited. *Colorectal Disease.* 2015;17:1041-1043. DOI: 10.1111/codi.13161
66. Grape HH, Dederling A, Jonasson AF, Retest reliability of surface electromyography on the pelvic floor muscles. 2009;28(5):395-9. DOI:10.1002/nau.20648.
67. Gupta K., Mital K., Gupta R. Distal laser proximal SLOFT (DLPS) – a new approach for management of fistula in ano. *International journal of recent scientific research.* 2019. Jul. 8(07): 374-377. DOI:10.24327/ijcar.2019.19377.3735.
68. Gupta K., Mital K., Gupta R., Bakshi T. Distal laser proximal fistulotomy – a new sphincter saving technique. A comparative study with other sphincter saving procedure. *International journal of recent scientific research.* 2020. March. 11(3): 892-894. DOI: 10.24327/ijrsr.2020.1103.5199.

69. Gurer A., Ozlem N., et al. A novel material in seton treatment of fistula-in-ano. *Am J Surg.* 2007. Jun. 193(6): 794-796. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.06.048.
70. Halligan S, Stoker J. Imaging of fistula in ano. *Radiology.* 2006;239(1):18-33. DOI: 10.1148/radiol.2391041043
71. Hamadani A, Haigh PI, Liu LA, Abbas MA. Who is at risk for developing chronic anal fistula or recurrent anal sepsis after initial perianal abscess? *Dis Colon Rectum.* 2009;52:217-21. DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819a5c52
72. Hammond T. M., Grahn M. F., Lunniss P. J., et al. Fibrin glue in the management of anal fistulae. *Colorectal Dis.* 2004. Sep. 6(5): 308-19. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00676.x.
73. Hammond T. M., Porrett T. R., Scott S. M., et al. Management of idiopathic anal fistula using cross-linked collagen: a prospective phase 1 study. *Colorectal Disease.* 2010. Dec. 13(1): 94-104. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02087.x.
74. Han J., Wang Z., Zheng Y., Chen C. Ligation of intersphincteric fistula tract vs ligation of the intersphincteric fistula tract plus a bioprosthesis anal fistula plug procedure in patients with transsphincteric anal fistula: early results of a multicenter prospective randomized trial. *Annals of surgery.* 2016. Dec. 264(6): 917-922. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001562).
75. Han J., Yi B., Wang Z., et al. Ligation of the intersphincteric fistula tract plus a bioprosthesis anal fistula plug (LIFT-plug): a new technique for fistula-in-ano. *Colorectal Dis.* 2013. May. 15(5): 582-586. DOI: 10.1111/codi.12062.
76. Hanley P. H. Rubber band seton in the management of abscess-anal fistula. *Annals of surgery.* 1978. Apr. 187(4): 435-437. DOI: 10.1097/00000658-197804000-00016.
77. Hedelin H., Nilson A. E., Teger-Nilsson A. C., et al. Fibrin occlusion of fistulas postoperatively. *Surg Gynecol Obstet.* 1982. Apr. 154(3): 366-368.
78. Hernandez J., Baixauli J. Autologous expanded adipose-derived stem cell for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2012. 55(7): 762-772.

79. Herold A, et al. Coloproctology, European Manual of medicine. Springer, 2017: 59-74.
80. Hjortrup A., Moesgaard F., et al. Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 1991. Oct. 34(9): 752-754. DOI: 10.1007/BF02051064.
81. Ho Y. H., Tan M., Leong A. F., Seow-Choen F. Marsupialization of fistulotomy wounds improves healing: randomized controlled trial. *Br J Surg*. 1998. Jan. 85(1): 105-107. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00529.x.
82. Hokkanen SR, Boxall N, Khalid JM, et al. Prevalence of anal fistula in the United Kingdom. *World J Clin Cases*. 2019; 7(14):1795-804. DOI:10.12998/wjcc.v7.i14.1795
83. Hori M, Oto A, Orrin S, Suzuki K, Baron R. Diffusion-weighted MRI: a new tool for the diagnosis of fistula in ano. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(5):1021-6. DOI: 10.1002/jmri.21934
84. Jafarzadeh J., Najibpoor N., Salmasi M. A comparative study on the effectiveness of rectal advancement flap and seton placement surgeries in patients with anal fistula on the rate of recurrence incontinence and infection. *J Family Med Prim Care*. 2019. Nov. 8(11): 3591-3594. DOI: 10.4103/jfmprc.ifmpc_760_19.
85. Jayarajah U, Samarasekera DN. Predictive accuracy of Goodsall's rule for fistula-in-ano. *Ceyl Med J*. 2017;62(2):97-99. DOI: 10.4038/cmj.v62i2.8474
86. Khafagy W., Omar W., El Nakeeb A., et al. Treatment of anal fistulas by partial rectal wall advancement flap or mucosal advancement flap: a prospective randomized study. *Int J Surg*. 2010. 8: 321-325. DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.03.009.
87. Kim MJ. Transrectal ultrasonography of anorectal disease: advantages and disadvantages. *Ultrasonography*. 2015;34(1):19-31. DOI: 10.14366/usg.14051
- 88) Kimuli M., Eardley I., Souhtgate J. In vitro assessment of decellularized porcine dermis as a matrix for urinary tract reconstruction. *BJU Int*. 2004. Oct. 94(6): 859-866. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05047.x.

89. Kirkegaard P., Madsen P. V. Perineal sinus after removal of the rectum. *Am J Surg.* 1983. Oct. 145(6): 9791-794. DOI: 10.1016/0002-9610(83)90142-3.
90. Kochhar G., Saha S., Andley M., et al. Video-assisted anal fistula treatment. *Journal of the society of laparoscopic and robotic surgeons.* 2014. Sep. 18(3): 127-132. DOI: 10.4293/JSLS.2014.00127.
91. Kronborg O. To lay open or excise a fistula-in-ano: a randomized trial. *Br J Surg.* 1985. Dec. 72(12): 970-976. DOI: 10.1002/bjs.1800721211.
92. Kryvoruchko I.A., Boyko V.V., M.Sartelli, Firsyk T.M., Antonova M.S. Using minimally invasive sphincter-sparing techniques of surgical treatment of transsphincteric anal fistulas: a focus on preserving anal sphincter function / *Medical Science.* 2022;26:1-13.
93. Kryvorychko I.A., Firsyk T.M. Histological and immunohistological studies in patients with transsphincteric fistulas after sphincter-preserving operations: could done the data obtained indicate possible causes of relapse of the disease / *CPQ Medicine.* 2021;11:3:1-16.
94. Kryvoruchko I.A., Firsyk T.M., Bozhko O.P. Comparison of modified method of ligation og intersphincteric fistula tract (LIFT) and standard operations in patients with transsphincteric rectal fistulas / *Inter collegas.* 2019;6:2:82-87.
95. Kumara AA, Jayaratne DL, Antony DJ. Microbiological assessment of the chronic anal fistula. *Int J Pharma Res Health Sci.* 2017;5(1):1536-1538. DOI: 10.21276/ijprhs.2017.01.03
96. Lacy BE, Weiser K. Common anorectal disorders: diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11(5):413-9. DOI: 10.1007/s11894-009-0062-y
97. Lasheen A. E., Safwat K., Sieda B. Fistulectomy and primary repair of wound and anal sphincter by Lasheen's sutures for high perianal fistula. *Edorium J. Surg.* 2015. V. 2: 6-20. DOI: 10.5348/S05-2015-7-OA-5.
98. Law PJ, Talbot RW, Bartram CL, et al. Anal endosonography in the evaluation of perianal sepsis and fistula in ano. *British Journal Surgery.* 1989;76(7):752-5. DOI: 10.1002/bjs.1800760737

99. Limura E, Giordano P. Modern management of anal fistula. *World J Gastroenterol.* 2015;27(1):12-20. DOI: 10.3748/wjg.v21.il.12
100. Lohsiriwat V, Yodying H, Lohsiriwat D. Incidence and factors influencing the development of fistula-in-ano after incision and drainage of perianal abscesses. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(1):61-5. DOI: 10.1016/j.jcol.2016.05.002
101. Lopez M. P., Onglao M. A., Monroy H. J. Initial experience with video-assisted anal fistula treatment in the Philippines. *Annals of Coloproctology.* 2020. 36(2): 112-118. DOI: 10.3393/ac.2020.02.28).
102. Lunniss P. J. LIFT procedure: a simplified technique for fistula-in-ano. *Tech Coloproctol.* 2009. 13: 241-242. DOI: 10.1007/s10151-009-0523-1.
103. Lunniss PJ, Faris B, Rees HC, et al. Histological and microbiological assessment of the role of the microorganisms in chronic anal fistulas. *Br J Surg.* 1993;80(8):1072-1075. DOI: 10.1002/bjs.1800800853
104. Mashhour AN, Omar HS, Marzouk AS, Raslan MM, Farag A. Evaluation of the role of endoanal ultrasonography in preoperative assessment of perianal fistula. *Egypt J Surg.* 2015; 34(2):122-126. DOI: 10.4103/1110-1121.155723
105. Mallik KK, Kamil NB. Relevance of Goodsall's rule in fistula-in-ano. *Internal Surg J.* 2013;52:73-75.
106. Meinero P., Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2011. Dec. 15(4): 417-422. DOI: 10.1007/s10151-011-0769-2.
107. Mendes C. R., Ferreira L. S., Sapucaia R. A., et al. VAAFT – Videoassisted anal fistula treatment: a new approach for anal fistula. *J Coloproctol.* 2014. 34(1): 62-64. DOI: 10.1016/j.jcol.2014.02.005.
108. Merlini I, Heretier A. Sphincter-sparing surgery for complex anal fistulas: radiofrequency thermocoagulation of the tract. *Colorectal Dis.* 2019;21:8:961-966
109. Mihmanli I, Kantarci F, Dogra V. Endoanorectal ultrasonography. *Ultrasound Q.* 2011;27(2):87-104. DOI: 10.1097/RUQ.0b013e31821c7f21

110. Miller G. V., Finan P. J. Flap advancement and core fistulectomy for complex rectal fistula. *Br J Surg.* 1998. Feb. 85(1): 108-110. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00522.x.
111. Mitalas L. E., Gosselink M. P., Oom D. M., et al. Required length of follow-up after transanal advancement flap repair of high transsphincteric fistulas. *Colorectal Dis.* 2009. 11(1): 726-728. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01666.x.
112. Mitalas LE, van Onkelen RS, Monkhorst K, Zimmerman DD, Gosselink MP, Schouten WR. Identification of epithelialization in high transsphincteric fistulas. *Tech Coloproctol.* 2012;16:113-7. DOI: 10.1111/codi.13161
113. Matinyan A. V., Kostarev I. V., Blagodarniy L. A., et al. Fistula laser ablation of anal fistulas. *Coloproctology.* 2019. 18(3): 7-19. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-3-7-19.
114. Mizuno H. Adipose derived stem and stromal cells for cell-based therapy: current status of preclinical studies and clinical trials. *Curr Opin Mol Ther.* 2010. Aug. 12(4): 442-449.
115. Molinelli V, Angeretti MG, Duka E, et al. Role of MRI and added value of diffusion-weighted and gadolinium-enhanced MRI for the diagnosis of local recurrence from rectal cancer. *Abdom Radiol.* 2018;43(11):2903-2912. DOI: 10.1007/s00261-018-1518-z
116. Morris J, Spencer JA, Ambrose NS. MR imaging classification of perianal fistulas and its implications for patient management. *Radiographics.* 2000;20(3):623-35. DOI:10.1148/radiographics.20.3.g00mc15623
117. Naldini G, Cerullo G, Mascagni D, et al. Hiding intersphincteric and transsphincteric sepsis in a novel pathological approach to chronic anal fissure. *Surg Innov.* 2012;19:33-6. DOI: 10.1177/1553350611410990
118. Neal E.C. Outcomes with the use of bioprosthetic grafts to reinforce the ligation of the intersphincteric fistula tract – BioLIFT procedure- for the management of complex anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2010. Oct. 53(10): P. 1361-1364; DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181ec4470.

119. Nelson RL, Epidemiology of fecal incontinence. *Gastroenterology*. 2004;126(1):3-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.10.010
120. Ortiz H., Marzo M., De Miguel M., et al. Length of follow-up after fistulotomy and fistulectomy associated with endorectal advancement flap repair for fistula in ano. *The Brit J Surg*. 2008. Apr. 95(4): 484-7. DOI: 10.1002/bjs.6023.
121. Ozturk E., Gulcu B. Laser ablation of fistula tract: a sphincter preserving method for treating fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2014. Mar. 57(3): 360-364. DOI: 10.1097/DCR.000000000000067.
122. Ozuner G., Hull T. L., Cartmill J. Long-term analysis of the use of transanal rectal advancement flaps for complicated anorectal/vaginal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 1996. Jan. 39(1): 10-14. DOI: 10.1007/BF02048261.
123. Panes J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):652-664. DOI:10.1038/ngastro.2017.104
124. Pares d, Abcarian Y. Management of common benign anorectal disease: what all physicians need to know. *Am J Med*. 2018;131(7):745-751. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.01.050
125. Parks AG. Pathogenesis and treatment of fistula-in-ano. *Br Med J*. 1961; 1: 463-469. DOI: 10.1136/bmj.1.5224.463.
126. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976;63(1):1-12. DOI: 10.1002/bjs.1800630102.
127. Parks A. G., Stitz R. W. The treatment of high fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 1976. Sep. 19(6): 487-499. DOI: 10.1007/BF02590941.
128. Pescatori M., Ayabaca S. M., Cafaro D., et al. Marsupialization of fistulotomy and fistulectomy wounds improves healing and decreases bleeding: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2006. Jan. 8(1): 11-14. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00835.x.

129. Pathak D. U., Agrawal V., Taneja V. K. Submucosal ligation of fistula tract (SLOFT) for ano-rectal fistula: an effective and easy technique. *Ambulatory Surgery*. 2014. Jan. 20(3): 42-43.
130. Podetta M., Scarpa C. R., Zufferey G., et al. Correction to: mucosal advancement flap for recurrent complex anal fistula: a repeatable procedure. *Int J Colorectal Dis*. 2019. Mar. 34(3): 559-563. DOI: 10.1007/s00384-018-3217-1.
131. Puissant B., Barreau C., Bourine P., et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br J Haematol*. 2005. Apr. 129(1): 118-129. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05409.x.
132. Raja Ram N. K., Chan K. K. A prospective evaluation of the outcome of submucosal ligation of fistula tract. 2020. Aug. DOI: 10.1111/codi.15305.
133. Rao SS, Coss-Adame E, Tantiphlaciva K, et al. Translumbal and transsacral magnetic neurostimulation for the assessment of neuropathy in fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(5):645-52. DOI:10.1097/DCR.000000000000069.
134. Ratto C., Litta F., Donici L., et al. Fistulotomy or fistulectomy and primary sphincteroplasty for anal fistula (FIPS): a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2015. Jul. 19(7): 391-400. DOI: 10.1007/s10151-015-1323-4.
135. Richard L, Abcarian H. *Anal fistula: principles and management*. Springer, 2014;1:190-199.
136. Rottoli M., Di Simone M. P., Poggioli G. TAMIS-flap technique: full thickness advancement rectal flap for high perianal fistulae performed through transanal minimally invasive surgery. *Surg Laparosc Endosc percutan tech*. 2019. Aug. 29(4): 153-156. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000692.
137. Rojanasakul A. LIFT procedure: a simplified technique for fistula-in-ano. *Tech Coloproctol*. 2009. 13. 237-240. DOI: 10.1007/s10151-009-0522-2.
138. Rojanasakul A., Pattanaarun J., Sahakitrungruang C., et al. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai*. 2007. Mar. 90(3): 581-586.

139. Sainio P. Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. *Ann Chir Gynaecol.* 1984;73(4):219-224
140. Sahran K, Askari A, Adegbola SO, Topez PJ, et al. Natural history of anorectal sepsis. *Br J Surg.* 2017;104(13):1857. DOI: 10.1002/bjs.10614
141. Sahran K, Askari A, Adegbola SO, Warusavitarne J, et al. Persistent fistula after anorectal abscess drainage: local experience of 11 years. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(3):327-332. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001271
142. Sameh HE, Alaa M, Mohamed Y, et al. Utility of endoanal ultrasonography in assessment of primary and recurrent anal fistulas and for detection of associated anal sphincter defects. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(11):1879-1887
143. Schaefer O, Lohrmann C, Langer M. Digital subtraction MR fistulography: new diagnostic tool for the detection of fistula in ano. *Am J Roentgenol.* 2003;181(6):1611-1613. DOI: 10.2214/air.181.6.1811611
144. Schouten R. W., Zimmerman D. D., Briel J. W. Transanal advancement flap repair of transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1999. 42(11):1419-1422. DOI: 10.1007/BF02235039.
145. Shanwani A., Nor A. M., Amri N. Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT): a sphincter sawing technique for fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2010. Jan. 53(1): 39-42. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c160c4).
146. Sheikh P., Baakza A. Management of fistula-in-ano: the current evidence. *Indian J Surg.* 2014. Dec. 76(6): 482-486. DOI: 10.1007/s12262-014-1150-2.
147. Sentovich S. M. Fibrin glue for anal fistulas: long term results. *Dis Colon Rectum.* Apr. 2003. 46(4): 498-502. DOI: 10.1097/01.DSR.0000059658.99412.3C.
148. Seow-Choen F. Seton insertion for difficult anal fistulas. *Colorectal Dis.* 2003. Jul. 5(4): 373. DOI: 10.1046/j.1463-1318.2003.00492.x.
149. Serov VV, Hekhter AB. Connective tissue: functional morphology and general pathology. *M: Medicine;* 1980:258-295.

150. Sharma A, Yadav P, Sahu M, Verma A. Current imaging techniques for evaluation of fistula in ano: a review. *Egyptian J of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020;51(1):1-18. DOI: 10.1186/s43055-020-00252-9
151. Sheikh P, Baakza A. Management of fistula-in-ano. The current evidence. *Indian J Surg*. 2014;76(6):482-6. DOI:10.1007/s12262-014-1150-2
152. Sheikh P. Controversies in fistula in ano. *Indian J Surg*. 2012;74(3):217-20. DOI: 10.1007/s12262-012-0594-5
153. Sileri P., Boehm G., Franceschilly L., et al. Collagen matrix injection combined with flap repair for complex anal fistula. *Colorectal Disease*. 2012. Oct. 14(3): 24-28. DOI: 10.1111/codi.12046.
154. Sonoda T., Hull T., Piedmonte M.R. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. *Dis Colon Rectum*. 2003. Jan. 45(12): 1622-1628. DOI: 10.1097/01.DCR.0000037653.68665.E8.
155. Steele S, Hull TL, et al. *The ASCRS manual of colon and rectum surgery*. Springer, 2019; 189-201.
156. Steele SR, Kumar R, Feingold DL, et al. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54(12):1465-1474
157. Stijns J., Wasowics D. K., Zimmerman D.D. Does laser fistuloplasty (FiLaC) offer any benefit over surgical closure of the internal orifice? *Tech Coloproctol*. 2017. Jun. 21(6): 489-490. DOI: 10.1007/s10151-017-1626-8.
158. Sileri P., Boehm G., Franceschilly L., et al. Collagen matrix injection combined with flap repair for complex anal fistula. *Colorectal Disease*. 2012. Oct. 14(3): 24-28. DOI: 10.1111/codi.12046.
159. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:89-102. DOI: 10.1038/nri.2691
160. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341:738-746. DOI: 10.1056/NEJM199909023411006

161. Sirikurnpiboon S., Awapittaya B., Jivapaisarnpong P. Ligation of intersphincteric fistula tract and its modification: results from treatment of complex fistula. *World J Gastrointest Surg.* 2013. Apr. 5(4): 123-128. DOI: 10.4240/wjgs.v5.i4.123.
162. Song K. H. New techniques for treating an anal fistula. *Annals of coloproctology.* 2012. Feb. 28(1). P. 7-12. DOI: 10.3393/jksc.2012.28.1.7.
163. Song KH. Techniques for treating an anal fistula. *J Korean Soc Coloproctol.* 2012;28(1):7-12. DOI: 10.3393/jksc.2012.28.1.7.
164. Spits H., Artis D., Colonna M., Diefenbach A., Di Santo J.P., Eberl G., Vivier E. // *Nature Reviews. Immunology.* 2013. V. 13. P. 145–149.
165. Steele SR, Kumar R, Feingold DL, Rafferty JL, Buie WD. Standards practice task force of the American Society of Colon and rectal surgeons. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(12):1465-1474
166. Subhas G., Bhullar J. S., Al-Omari A., et al. Seton in the treatment of anal fistula: review of variations in materials and techniques. *Digestive surgery.* 2012. 29:292-300. DOI: 10.1159/000342398.
167. Sungurtekin U., Ozban M., Erbis H., et al. Loose seton: a misnomer of cutting seton. *Surgical Science.* 2016. 7(5): 219-225. DOI: 10.4236/ss.2016.75030.
168. Sugrue J, Nordenstam J, Bartholomew A, Schwartz JL. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Techniques in Coloproctology.* 2017;21(6):425-432. DOI: 10.1007/s10151-017-1645-5.
169. Takesue Y., Ohge H., Yokoyama T., et al. Long-term results of seton drainage on complex anal fistulae in patients with Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology.* 2002. Nov. 37: 912-915. DOI: 10.1007/s005350200153.
170. Terzi M. C., Agalar C., Habip S., et al. Closing perianal fistulas using a laser: long-term results of 103 patients. *Dis Colon Rectum.* 2018. May. 61(5): 599-603. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001038.

171. Thorson AG. Anorectal physiology. *Surg Clin Am.* 2002;82(6):1115-23. DOI:10.1016/s0039-6109(02)00080-4
172. Toyonaga T, Matsushima M, Tanaka Y, et al. Microbiological analysis and endoanal ultrasonography for diagnosis of anal fistula in acute anorectal sepsis. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(2):209-213. DOI: 10.1007/s00384-006-0121-x.
173. Toyonaga T, Tanaka Y, Song JF, et al. Comparison of accuracy of physical examination and endoanal ultrasonography for preoperative assessment in patients with acute and chronic anal fistula. *Tech Coloproctol.* 2008;12(3):217-223. DOI: 10.1007/s10151-008-0424-8
Int J Colorectal Dis. 2007;22(2):209-213. DOI: 10.1007/s00384-006-0121-x
174. Tozer PJ, Rayment N, Hart AL, et al. What role do bacteria play in persisting fistula formation in idiopathic and Crohn's anal fistula? *Colorectal Dis.* 2015;17:235-41. DOI: 10.1111/codi.12810
175. Tripathi N, Chavan S, Bendre M, Sharma V. Comparative study of MRI fistulogram and X-ray fistulography with operative findings in fistula in ano. *Int Surg J.* 2019;6(5):1704-1709
176. Tsygankov P. V., Groshilin V. S., Sultanmuradov, et al. Videoassistance treatment of rectum fistulas: the experience and treatment results. *Medical Herald.* 2018. 9(2): 75-80.
177. Ulug M, Gedik E, Girgin S, et al. The evaluation of bacteriology in perianal abscesses of 81 adult patients. *Braz J Infect Dis.* 2010;14(3):1413-1417. DOI: 10.1590/S1413-86702010000300005
178. Van Koperen PJ, ten Kate FJ, Bemelman WA, Slors JF. Histological identification of epithelium in perianal fistulae: a prospective study. *Colorectal Dis.* 2010;12:891-5. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01880.x
179. Van Onkelen RS, Gosselink MP, Van Rosmalen J. Different characteristics of high and low transsphincteric fistulae. *Colorectal Dis.* 2014;14:471-475. DOI: 10.1111/codi.12578
180. Van Onkelen R. S., Gosselink M. P., Thijsse S., et al. Predictors of outcome after transanal advancement flap repair for high transsphincteric

- fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2014. Aug. 57(8): 1007-1011. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000154.
181. Van Onkelen RS, Mitalas LE, Gosselink MP, van Belkum A, Laman JD, Schouten WR. Assessment of microbiota and peptidoglycan in perianal fistulas. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75:50-4. DOI:10.1016/i.diagmicrobio.2012.09.012
182. Van Onkelen RS, Gosselink MP, Van Meurs M, et al. Pro-inflammatory cytokines in cryptoglandular anal fistulas. *Tech Coloproctol*. 2016;20(9):619-625. DOI: 10.1007/s10151-016-1494-7
183. Van Beers B, Grandin C, Kartheuser A, et al. MRI of complicated anal fistulae: comparison with digital examination. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18(1): 87-90. DOI: 10.1097/00004728-199401000-00018
184. Van der Hagen S. J., Baeten C. G., Soeters P. B. Long-term outcome following mucosal advancement flap for high perianal fistulas and fistulotomy for low perianal fistulas; recurrent perianal fistulas; failure of treatment or recurrent patient disease. *Int J Colorectal Dis*. 2007. Jan. 21(8): 784-790. DOI: 10.1007/s00384-005-0072-7.
185. Van der Hagen S. J., Baeten C. G., Soeters P. B., et al. Stages mucosal advancement flap versus stages fibrin sealant in the treatment of complex perianal fistulas. *Gastroenterol Res Pract*. 2011. Jul. 126-129. DOI: 10.1155/2011/186350.
186. Van der Veerdonk FL, Netea MG, Dinarello CA, et al. Inflammasome activation and IL-1 β and IL18 processing during infection. *Trends Immunol*. 2011; 32:110-116. DOI: 10.1016/j.it.2011.01.003
187. Van Koperen P.J., Wind J., Bemelman W. A., et al. Fibrin glue and transanal rectal advancement flap for high transsphincteric perianal fistulas; is there any advantage? *Int J Colorectal Dis*. 2008. Jul. 23(7): 697-701. DOI: 10.1007/s00384-008-0460-x.

188. Van Koughnett JA, da Silva G. Anorectal physiology and testing. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(4):713-728. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.08.001
189. Vasilevsky CN, Gordon PH. Benign anorectal: abscess and fistula. *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery.* Springer Science and Business Media, New York. 2007:192-244.
190. Vatansev C., Alabaz O., Tekin A., et al. A new seton type for treatment of anal fistula. *Dig Dis Sci.* 2007. Aug. 52(8): 1920-1923. DOI: 10.1007/s10620-007-9793-5.
191. Venkatesh K. S., Ramanujam P. Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1999. Sep. 42(9): 1136-1139. DOI: 10.1007/BF02238564.
192. Vergara-Fernandez O., Espino-Urbina L. Ligation of intersphincteric fistula tract: what is the evidence in a review. *World J Gastroenterol.* 2013. Oct. 19(40): 6805-6813. DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6805.
193. Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, et al. Clinical practice guideline for the management of anorectal abscess, fistula-in-ano and rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(16):1117-1133. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000733
194. Wallace HJ, Stacey MC. Levels of tumor necrosis factor-alpha and soluble TNF receptors in chronic venous leg ulcers that have been to correlations to healing status. *J Invest Dermatol.* 1998;110:292-296. DOI: 10.1046/j.1523-1747.1998.00113.x
195. Walega P., Romaniszyn M., Nowak W. VAAFT: a new minimally invasive method in the diagnostics and treatment of anal fistulas – initial results. *Pol Przegl Chir.* 2014. Jan. 86(1): 7-10. DOI: 10.2478/pjs-2014-0002.
196. Wang JP, Cai C, Du JL, et al. Role of interleukin-17 in the pathogenesis of perianal abscess and anal fistula: a clinical study on 50 patients with perianal abscess. *ANZ J Surg.* 2019;89(3):244-247. DOI: 10.1111/ans.14874

197. Wang D, Yang G, Song y, Wang L, Gao J, Wang C. Risk factors for anal fistula: a case-control study. *Tech Coloproctol.* 2014;18(7):635-9. DOI:10.1007/s10151-013-1111-y
198. Weisman RI, Orsay CP, Pearl RK, et al. The role of fistulography in fistula-in-ano: report of five cases. *Dis Colon Rectum.* 1991;34(2):181-184. DOI: 10.1007/BF02049995
199. Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol.* 2011. Dec. 15(4): 445-449. DOI: 10.1007/s10151-011-0726-0.
200. Wilhelm A., Fiebig A., Krawczak M. Five years of experience with the FiLaC laser for fistula-in-ano management: long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol.* 2017. Apr. 21(4): 269-276. DOI: 10.1007/s10151-017-1599-7.
201. Williams JG, Farrands PA, Williams AB, Taylor BA, et al. The treatment of anal fistula: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis.* 2007;9(4):18-50. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01372.x
202. Yee L.F, Birnbaum MH, Read TE. Use of endoanal ultrasound in patients with rectovaginal fistulas. *Disease of the colon and rectum.* 1999;42(8):1057-1064
203. Yellinek S., Krizzuk D., Djadou T. M. et al. Endorectal advancement flap for complex anal fistula: does flap configuration matter? *Colorectal Dis.* 2019. May. 21(5): 581-587. DOI: 10.1111/codi.14564.
204. Zanotti C, Martinez-Puente C, Pascual I, et al. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. *Int J Colorectal Dis.* 2007; 22(12): 1459-1462. DOI: 10.1007/s00384-007-0334-7
205. Zanotti C, Martinez-Puente C, Pascual I, Pascual M, et al. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(12):1459-62. DOI: 10.1007/s00384-007-0334-7
206. Zhao B., Wang Z., Han J., Zheng Y. Long-terms outcomes of ligation of the intersphincteric fistula tract plus bioprosthesis anal fistula plug (LIFT-plug)

in the treatment of transsphincteric perianal fistula. *Med Sci Monit.* 2019. Feb. 20(25): 1350-1354. DOI: 10.12659/MSM.914925.

207. Zmora O., Mizrahi N., Rotholtz N., et al. Fibrin glue sealing in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2003. May. 46(5): 584-9. DOI: 10.1007/s10350-004-6612-3).

208. Znicov A. V. Apoptosis induced by granzyme B / A. V. Znicov, E. I. Kovalenko, Khanin M. A. // *Bioorganic chemistry.* — 2008. — V. 34, № 6. — P. 725—733.

Додаток А

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kryvoruchko I. A. Using minimally invasive sphincter-sparing techniques of surgical treatment of transsphincteric anal fistulas: a focus on preserving anal sphincter function / I. A. Kryvoruchko, V. V. Boyko, M. Sartelli, **T. M. Firsyk**, M. S. Antonova // Medical Science. – 2022. – V. 26. – P. 1-13.
2. Kryvoruchko I.A. Comparison of modified method of ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) and standard operations in patients with transsphincteric rectal fistulas / I. A. Kryvoruchko, **T.M. Firsyk**, O. P. Bozhko // Inter Collegas. – 2019. – V. 6(2). – P. 82-87.
3. Криворучко І. А. Мінімально інвазивна лігація фістульного тракту (LIFT) при хірургічному лікуванні пацієнтів з транссфінктерними анальними фістулами / І. А. Криворучко, І. В. Пархоменко, О. П. Божко, **Т. М. Фірсик** // Харківська хірургічна школа. – 2019. – №2(95). – С. 13-17.
4. Криворучко І. А. Модифіковані методи хірургічного лікування нориць прямої кишки / І. А. Криворучко, І. В. Сорокіна, К. Ю. Пархоменко, **Т. М. Фірсик**, О. П. Божко // Харківська хірургічна школа. – 2020. – №2(101). – С. 151-155.
5. Криворучко І. А. Роль деяких прозапальних цитокінів у формуванні криптогландулярної анальної фістули / І. А. Криворучко, І. В. Сорокіна, К. Ю. Пархоменко, **Т. М. Фірсик**, О. П. Божко // Харківська хірургічна школа. – 2021. – №2(107). – С. 27-30.
6. **Фірсик Т. М.** Перспективи використання мініінвазивних технологій для хірургічного лікування нориць прямої кишки / Т. М. Фірсик // Харківська хірургічна школа. – 2023. - № 1-2 (118-119). – С. 58-61.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Криворучко І. А. Роль деяких прозапальних цитокінів у формуванні криптогландулярної анальної фістули / І. А. Криворучко, І. В. Сорокіна, К. Ю. Пархоменко, **Т. М. Фірсик**, О. П. Божко // Науково-практична

конференція з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» 1-2 квітня 2021 м. Харків.

8. **Фірсик Т. М.** Доопераційна діагностика функціонального стану сфінктерного апарату при лікуванні нориць прямої кишки / Т. М. Фірсик, І. А. Криворучко, О. П. Божко // Науково-практична конференція молодих вчених в онлайн-режимі «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» 11 червня 2021 м. Харків.

9. **Фірсик Т. М.** Модифіковані методи хірургічного лікування нориць прямої кишки / Т.М. Фірсик // Науково-практична конференція молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» 12 червня 2020р. м. Харків.

10. **Firsyk T.** Improvement of surgical methods for the treatment of anal fistulas / T. Firsyk // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії» 14 листопада 2019р. м. Київ.

11. Криворучко І. А. Модифіковані методи хірургічного лікування нориць прямої кишки / І. А. Криворучко, І. В. Сорокіна, К. Ю. Пархоменко, **Т. М. Фірсик**, О. П. Божко // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» 2-3 квітня 2020 м. Харків.

12. **Firsyk T.** Modernization of the surgical treatment of rectal fistulas / T. Firsyk // International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC-2020 8-9 October 2020 Kharkiv.

13. Криворучко І. А. Удосконалення методів хірургічної корекції нориць прямої кишки / І. А. Криворучко, Т. М. Фірсик // Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» 20-22 січня 2020р. м. Харків.

14. Криворучко І. А. Тактика хірургічного лікування нориць прямої кишки з урахуванням показників функціонального стану сфінктерного апарату / І.

А. Криворучко, Т. М. Фірсик // Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» 18-20 січня 2021р. м. Харків.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

15. Boyko V. V. Surgical treatment of rectal fistulae using biowelding / V. V. Boyko, I. A. Kryvoruchko, K. Yu. Parkhomenko, **T.M. Firsyk**, O. P. Bozhko, D. O. Yevtushenko // International journal of education and science - 2019. – V. 2(3). – P. 53-58.

16. Kryvoruchko I.A. Histological and immunohistological studies in patients with transsphincteric fistulas after sphincter-preserving operations: could done the data obtained indicate possible causes of relapse of the disease? / I. A. Kryvoruchko, **T.M. Firsyk** // CPQ Medicine. – 2021. – V. 11(3). – P. 1-16.

17. Криворучко І. А., Кункін Д. Д., Пархоменко К. Ю., Гончарова Н. М., Фірсик Т. М., Божко О. П., Сивожелізов А. В., Лавриненко Р. М., Сикал М. О. Спосіб лікування нориць прямої кишки. Патент України на корисну модель №135760. Заявл. 26.02.2019. Опубл. 10.07.2019. Бюл. №13.

18. Криворучко І. А., Фірсик Т. М., Гончарова Н. М., Пархоменко К. Ю., Божко О. П., Свірепо П. В., Ажгібесов К. А., Гольцев К. А. Спосіб хірургічного лікування трансфінктерних нориць прямої кишки. Патент України на корисну модель №136689. Заявл. 25.03.2019. Опубл. 27.08.2019. Бюл. №16.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 23:05:38 24.09.2023

Назва файлу з підписом: Дисертація Фірстик (до друку).pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 4.7 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація Фірстик (до друку).pdf

Розмір файлу без підпису: 4.9 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ФІРСИК ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА

П.І.Б.: ФІРСИК ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3293314902

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 22:57:50

24.09.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000B4190A01BFD03104

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований