



БЕЗОПЕРАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ ПОСРЕДСТВОМ ИНТРАСФИНКТЕРНОГО ВВЕДЕНИЯ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А

Грибанов И. И.

Городская поликлиника № 150 Департамента здравоохранения, Москва

Анальная трещина является одним из наиболее распространенных заболеваний аноректальной зоны. Удельный вес трещины заднего прохода среди болезней толстой кишки составляет 11 – 15%, а заболеваемость колеблется от 20 до 23 на 1000 человек взрослого населения [1]. Данная проблема имеет медико-социальный характер, так как трещиной заднего прохода страдают в основном лица молодого и среднего возраста, т. е. наиболее трудоспособная часть населения. Анальная трещина представляет собой незначительный дефект слизистой в самом начале анального канала, дистальнее зубчатой линии. Различают острые и хронические трещины. Острые трещины обычно появляются после эпизода запора или диареи и самостоятельно заживают при нормализации стула. Хронические трещины присутствуют более 3 месяцев, сопровождаются признаками хронического процесса (приподнятые, калезные края, обнаженная мышца сфинктера, сторожевой бугорок, гипертрофированный анальный сосочек).

Около 80 – 90% анальных трещин у мужчин и женщин находятся по задней стенке анального канала. Передние трещины возникают у 10% больных, чаще у женщин. Менее 1% атипичных трещин может быть связано с болезнью Крона, венерическими заболеваниями (болезни иммунодефицита человека [ВИЧ], сифилис или герпес), раком или туберкулезом. При «острой анальной трещине» примерно у 70% больных отличных результатов лечения можно добиться при применении различных схем консервативной (медикаментозной) терапии в сочетании со строгим выполнением пациентом рекомендаций врача по правильному питанию, гигиене, физическим нагрузкам и образу жизни.

При хронической анальной трещине и бесперспективности назначения консервативных схем лечения или отсутствии лечебного эффекта от консервативной терапии в течение месяца врач прибегает к более радикальному методу лечения — иссечению анальной трещины. Основной целью иссечения трещины является ликвидация рубцовых изменений

ее в краях и основаниях и создании на ее месте «свежей» раны, которая в последующем успешно заживает медикаментозно. Выбор метода лечения в каждом конкретном случае осуществляется врачом после обследования и зависит от состояния больного и характера заболевания.

Несмотря на обширные исследования патогенеза, точная этиология анальной трещины остается неясной. Запор или анальный травма может спровоцировать трещины. Тем не менее во многих случаях больные сообщают не о запоре, а, напротив, жалуются на длительную диарею. Кроме того, многие трещины заживают в течение недели, тогда как другие приобретают хронический характер течения. Доклады 1970-х и 1980-х годов сообщали, что в патогенезе анальной трещины ведущую роль играет гипертонус внутреннего сфинктера [2 – 4]. В изучении патогенеза анальной трещины установлена значительная роль спазма внутреннего сфинктера и ишемии анодермы и большинство методов лечения основаны на сокращении анального давления. «Золотым стандартом» лечения хронической анальной трещины является хирургический метод. Наиболее эффективным хирургическим методом лечения является боковая подкожная сфинктеротомия над девульсией анального жома и задней сфинктеротомией [5]. В отдаленные сроки после этой операции частота рецидивов может достигать 11,7% [6], а частота развития анального недержания — 35,1% [7]. Сфинктеротомия, считаясь терапией выбора для устранения спазма сфинктера и лечения неосложненной хронической анальной трещиной, имеет определенные риски, связанные с анальным недержанием: недержание газов, недержание жидкого кала. Учитывая потенциальные риски недержания, в последнее десятилетие идет активный поиск новых альтернативных дооперационных методов использования фармакологических агентов для сокращения анального давления, позволяющих избежать хирургического вмешательства.

Среди предложенных для медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера препаратов на сегодняшний день доказана эффективность органических нитратов [8]. Эти препараты давно применяются в клинике, имеют хорошо изученный механизм действия [9]. Однако применение нитроглицериновой мази у больных анальной трещиной сопровождалось целым рядом побочных эффектов. Наиболее распространенным побочным эффектом, который наблюдался во всех контролируемых исследованиях, была головная боль [10–13]. К другим побочным эффектам относятся ортостатическая гипотензия, головокружение и тошнота, контактный дерматит [14].

Новым перспективным фармакологическим агентом для сокращения анального давления является ботулинический токсин типа А (БТА) — один из 8 экзотоксинов, продуцируемые бактерией *Clostridium botulinum*. Молекула БТА состоит из нейротоксина и нетоксических негемагглютина и гемагглютина, которые, имея большую молекулярную массу, препятствуют как расщеплению нейротоксина, так и быстрой диффузии его в окружающие ткани, обеспечивая локальность воздействия. Нейротоксин состоит из тяжелой (молекулярная масса 100 кДа) и легкой (молекулярная масса 50 кДа) цепей, соединенных одной дисульфидной группой и одним атомом цинка. Тяжелая цепь связывается со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности нейронов-мишеней. Легкая цепь расщепляет определенный участок комплекса транспортных белков, которые осуществляют транспорт везикул ацетилхолина к пресинаптической мембране. Основными из них являются SNAP-25 (синаптосомаассоциированный протеин), синтаксин, синаптобревин. Попадая в цитозоль, разные серотипы ботулинического токсина (БТ) расщепляют разные субстраты. Наиболее сильным из ботулинических токсинов признан тип А. Легкая цепь ботулинического токсина типа А обладает Zn^{2+} -зависимой протеазной активностью, специфичной по отношению к цитоплазматическим участкам синаптосомаально связанного протеина — SNAP-25. БТА избирательно расщепляет SNAP-25 (синаптосомаассоциированный протеин — транспортный белок), что приводит к торможению слияния синаптических пузырьков, содержащих нейромедиаторы (ацетилхолин), с пресинаптической мембраной, ингибированию экзоцитоза и высвобождению нейромедиаторов в синаптическое пространство. Блокирование выброса ацетилхолина в область нервно-мышечного синапса приводит к временному параличу мышцы. При этом не возникает повреждения нервов или нарушения образования ацетилхолина, а лишь временно прекращается проведение нервно-мышечного импульса. Как следствие, возникает изменение только функциональной активности, например, сокращения волокон внутреннего сфинктера заднего прохода. В результате спазм сфинктера ликвидируется, болевой синдром купируется, линейный дефект анодермы эпителизируется.

При внутримышечной инъекции БТА развивается два эффекта: прямое ингибирование α -мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса и ингибирование γ -мотонейронного холинергического синапса на интрафузальном волокне. Клинически это проявляется выраженным расслаблением инъецированных мышц и значительном уменьшении боли в них.

Обезболивающий эффект БТА можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, уменьшение спастичности уменьшает и боль. Во-вторых, БТА воздействует на афферентную передачу и ингибирует высвобождение ацетилхолина — медиатора боли в спинном и головном мозге. Все это приводит к уменьшению болевых ощущений. Третий механизм: введение БТ в кожу приводит, как показали недавние исследования, к блокаде высвобождения глутамата, кальцитонин ген-связанного пептида, субстанции Р — нейромедиаторов боли, выделяющихся при повреждении нервных терминалей.

Клинический эффект после инъекции БТА проявляется на 2–3-й день и максимально реализуется до трех недель. Это связано с тем, что процесс внедрения токсина в пресинаптическое окончание и блокады пресинаптической мембраны занимает от 1 до 3 суток (J. Moore, 1995). Действие препарата сохраняется в течение 4–8 месяцев, чего обычно достаточно для полного заживления анальной трещины в условиях отсутствия спазма и адекватного кровоснабжения анодермы. БТА обладает дозозависимым эффектом, что позволяет при правильном подборе дозы и точек инъекций добиться частичной химической денервации, не сопровождающейся нарушением функции мышцы (органа).

W. H. Jost и K. Schimrigk сообщили о первом случае лечения анальной трещины с помощью БТ в 1993 году [15]. С тех пор наблюдается повышенный интерес к использованию инъекций БТ для лечения анальных трещин. В 1997 году были опубликованы результаты исследования на 100 больных, свидетельствующие об эффективности инъекций БТ в течение шести месяцев. По результатам исследования было сделано заключение, что инъекции БТ позволяют лечить хронические, несложные анальные трещины с повышенным тонуса сфинктера. Препарат хорошо переносился, было рекомендовано его вводить и в амбулаторных условиях [16]. Исследования, оценивающие эффективность, безопасность препарата, поиск оптимальных схем ведения продолжались. I. Lindsey и соавт. [17] после иссечения трещины в качестве метода медикаментозной релаксации использовали 25 единиц БТА. В исследование было включено 30 пациентов, у которых ранее не удалось добиться эпителизации анальной трещины при помощи курса консервативной терапии нитроглицериновой мазью. После иссечения анальной трещины в сочетании с релаксацией внутреннего сфинктера БТ выздоровление наблюдалась у 93% больных. Авторы не отметили возникновения рецидивов

в отдаленном послеоперационном периоде, однако у 7% пациентов отмечалось временное недержание газов.

Сравнивали эффективность и переносимость двух различных форм БТ (ботокса и диспорта), а также проводился выбор оптимальных схемы дозирования. В итоге в каждой группе эффективность препарата оценивали до и после лечения клинически и путем сравнения давления анального сфинктера. Пятьдесят пациентов получали инъекции 50 единиц ботокса (группа I) и 50 больных получали инъекции 150 единиц диспорта (группа II). Рецидивов заболевания в течение 21 месяца наблюдения не было. Был сделан вывод, что БТ может рассматриваться как эффективное средство лечения у больных с хронической анальной трещины, а эффективность и переносимость двух различных форм БТ сопоставимы [18].

БТ продемонстрировал свою эффективность у больных с рецидивирующей анальной трещиной после боковой внутренней сфинктеротомии. Через месяц после введения 30 единиц ботокса или 90 единиц диспорта, которые вводили в два участка внутреннего сфинктера, у 54 больных (68%) было достигнуто полное излечение. Восемь больных (10%) сообщили о недержании газов, которое исчезло спонтанно в течение 2 месяцев. При проведении аноректальной манометрии в обеих группах через 1 месяц было установлено значительное снижение анального давления и максимального давления сжатия ($p < 0,001$) [19]. Препарат также продемонстрировал эффективность и безопасность у детей ($n = 13$) от одного года до 10 лет. В течение одной недели у 11 детей болевой синдром был купирован, по наблюдениям родителей в стуле отсутствовали пятна крови. У одного 10-летнего ребенка произошло некоторое улучшение, но вскоре произошел рецидив. После очередной инъекции более высокой дозы БТ через 2 месяца трещина зажила. Один 4-летний больной не продемонстрировал признаков улучшения. Никаких отрицательных побочных эффектов не обнаружено ни в одном из случаев. У 6 больных рецидивы отмечены через 3–30 месяцев, часто в связи с эпизодами запоров. Повторные инъекции БТ дали хорошие результаты. Таким образом, лечение хронических анальных трещин у детей с помощью БТ, введенного в анальный сфинктер, приводит к быстрому и эффективному облегчению боли и полному излечению [20].

Американскими учеными R. Sinha и A. M. Kaiser на основании ретроспективного анализа эффективности лечения хронической анальной трещины с 2001 по 2010 год был предложен алгоритм лечения данной категории больных: органические нитраты — БТ — операция [21].

С целью безоперационного устранения спазма внутреннего сфинктера и лечения хронической анальной трещины с успехом применен препарат «Лантокс» — лекарственный препарат, содержащий ботулинический токсин типа А, стабилизированный

желатином. Благодаря использованию желатина в качестве стабилизатора молекулы БТА в этом препарате достигнута большая прочность трехмерной структуры молекулы ботулинического токсина по сравнению с другими лекарственными средствами этой группы. Такое строение «Лантокс» имеет определяющее значение для повышения стабильности БТА и уменьшения нежелательной диффузии препарата, что, в свою очередь, позволяет уменьшить используемые дозы «Лантокс» и обеспечивает избирательность его локального действия.

Цель исследования — оценка эффективности препарата «Лантокс» в консервативном лечении хронической анальной трещины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения эффективности препарата «Лантокс» в консервативном лечении хронической анальной трещины нами был проведен анализ результатов лечения 118 больных хронической анальной трещиной, находившихся на лечении за период с марта 2011 по март 2012 года. Из них было 67 женщин и 51 мужчина. Средний возраст больных составил $48,9 \pm 10,5$ года (от 20 до 78 лет) (табл. 1).

Длительность анамнеза у всех больных была более 3 месяцев, но у большинства больных (65,4%) не превышала 3 лет (табл. 2).

У 64,4% пациентов хроническая анальная трещина располагалась по задней стенке анального канала, у 13,6% пациентов — по передней стенке и у 22,0% — по передней и задней стенкам анального канала (табл. 3).

У всех пациентов ретроспективной группы имелись рубцовые изменения краев анальной трещины (табл. 4). Наряду с этим в 37,3% наблюдений выявлен гипертрофированный анальный сосочек, а в 51,7% случаев — сторожевой бугорок (табл. 4).

Для включения в исследование были выбраны следующие критерии:

Больные хронической анальной трещиной.

Анальная трещина считалась хронической, если имелись не менее 3 из следующих критериев:

2.1 неэффективность стандартной консервативной терапии по поводу анальной трещины, проводимой в течение 3 месяцев;

2.2 наличие сторожевого бугорка;

2.3 наличие гипертрофированного анального сосочка;

2.4 наличие рубцово-измененных краев анальной трещины;

2.5 наличие волокон внутреннего сфинктера в дне анальной трещины.

Наличие признаков спазма внутреннего сфинктера по данным профилометрии.



Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ (N = 118) ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТУ				
Возраст	Мужчины (n = 51)		Женщины (n = 67)	
	абс.	%	абс.	%
Моложе 20 лет	1	1,9	0	0,0
20 – 29	9	17,1	18	26,9
30 – 39	12	22,8	16	23,9
40 – 49	11	20,9	22	32,8
50 – 59	4	7,6	12	17,9
60 – 70	3	5,7	8	11,9
Более 70 лет	1	1,9	0	0,0
Всего	51	100	67	100

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ (N = 118) ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ АНАМНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ		
Длительность анамнеза	Число больных	%
До 1 года	43	36,4
1 – 3 года	34	28,8
3 – 5 лет	14	11,8
5 – 10 лет	20	16,9
Более 10	7	5,9
Всего	118	100

Таблица 3

ЛОКАЛИЗАЦИЯ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ У БОЛЬНЫХ (N = 118)		
Локализация	Число больных	%
Задняя анальная трещина	76	64,4
Передняя анальная трещина	16	13,6
Передняя и задняя анальная трещина	26	22,0
Всего	118	100,0

Таблица 4

ПРИЗНАКИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ У БОЛЬНЫХ (N = 118)		
Признаки	Число больных	%
Рубцовые края	118	100
Гипертрофированный анальный сосочек	44	37,3
Сторожевой бугорок	61	51,7

Критериями исключения пациентов с анальной трещиной из исследования служили: перенесенные ранее хирургические вмешательства на анальном канале, внутренний геморрой II–IV ст., параректальные свищи, воспалительные заболевания толстой кишки, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, пектенос, резистентность к применению органических нитратов.

После выявления жалоб и тщательного сбора анамнестических данных производилась оценка интенсивности болевого синдрома при помощи балльной шкалы, в которой выраженность боли оценивается от 0 баллов (полное отсутствие боли) до 10 (очень сильная боль). При этом оценка от 1 до 3 баллов характеризовалась нами как слабая боль, от 4 до 6 баллов — как умеренная боль, от 6

до 8 баллов — как сильная боль и от 8 до 10 баллов — как очень сильная боль.

Затем проводили осмотр больных в положении на спине. При осмотре заднего прохода и периаанальной области определялось состояние кожных покровов, смыкание заднего прохода, наличие рубцовых изменений и деформации заднего прохода, сторожевого бугорка. Затем после разведения краев заднего прохода устанавливали наличие и расположение дефектов анодермы, оценивая при этом состояние их краев и дна. Пальцевым исследованием анального канала и прямой кишки оценивали тоническое состояние анальных сфинктеров, наличие и выраженность рубцовых изменений, сужения и рубцовой деформации анального канала, наличие анальной трещины, состояние краев трещины, ее размеры, наличие гипертрофированного анального сосочка, наличие дефектов как наружного, так и внутреннего сфинктера и их протяженность. Всем женщинам производился осмотр наружных половых органов в покое и при натуживании, влагалищное бимануальное исследование. Затем больным проводили функциональное исследование запирающего аппарата прямой кишки — аноректальную профилометрию. Только после этого больным выполняли ректороманоскопию. В случае невозможности проведения ректороманоскопии из-за наличия выраженного болевого синдрома (более 6 баллов по балльной шкале) обследование толстой кишки производили в плановом порядке на 21-й день после лечения лантоксом. Таким образом 5 больным после инъекции БТА на 21-й день была проведена колоноскопия, а 25 больным — ректороманоскопия. Во всех случаях патологических изменений в осмотренных отделах толстой кишки выявлено не было.

ТЕХНОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

После обработки перианальной кожи и доступной части анального канала нераздражающим антисептическим раствором (мирамистин, хлоргексидин, раствор бетадина) одноразовым инсулиновым шприцем с несъемной иглой диаметром 29–31 G в область внутреннего анального сфинктера с каждой полуокружности в две точки точечным способом введено по 5–10 ЕД БТ типа А (препарат «Лантокс»), общей дозой 20–40 ЕД. Точки введения ориентировочно располагаются на 1, 5, 7, 11-м часах по условному циферблату таким образом, чтобы трещина (или трещины) находилась между ними. При выраженном сфинктероспазме и ярком болевом синдроме (от 6 баллов аналоговой шкалы) 5–10 ЕД БТ вводили дополнительно подкожно с дистального края анальной трещины.

В течение последующих 10 дней пациенту рекомендуется: использование мази или ректальных свечей на жировой основе до и после дефекации; диета с повышенным содержанием растительных пищевых волокон.

Контрольный осмотр и оценка результатов лечения проводились еженедельно, фиксировались на 5-й и 21-й день после лечения.

Функциональное исследование запирающего аппарата прямой кишки у больных проводилось до лечения лантоксом и на 21-е сутки после введения препарата. Исследование проводилось при помощи системы для перфузионной манометрии «Полиграмм» шведской фирмы *Senetics*. Для исследования использовался 6-канальный катетер с радиальным расположением каналов. Устанавливалась скорость перфузии жидкости по катетеру, равная 1 мл/мин. После предварительной калибровки перфузионный катетер вводился в прямую кишку больного на глубину 6 см. С помощью специального устройства — пулера катетер вытягивался из прямой кишки со скоростью 10 мм/с, при этом через каждые 20 мс регистрировалось давление по каждому из каналов на всем протяжении его перемещения. Исследование проводилось как в покое, так и при максимальном сокращении анального сфинктера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения оценивали еженедельно по интенсивности болевого при дефекации, наличию следов крови на туалетной бумаге, а также визуально при выполнении аноскопии по скорости эпителизации зоны анальной трещины. На 21-й день после введения лантокса больным выполнялась аноректальная профилометрия. Контрольный осмотр проводился спустя 3, 6 и 12 месяцев.

Боли в области заднего прохода после дефекации и боли вовремя дефекации наблюдались у всех (100%) больных с анальной трещиной. Во всех наблюдениях отмечались незначительные выделения крови в виде помарок на кале или туалетной бумаге. После введения БТ на 5-й день у 80% пациентов болевой синдром был купирован, через 10 дней — у 96,6% больных. Интенсивность болевого синдрома уменьшилась с $6,5 \pm 1,1$ до $0,26 \pm 0,4$ балла (по визуальной аналоговой шкале) ($p < 0,05$). Выделения крови при дефекации наблюдались у 41,5% больных до проведения лечения, на 10-й день после введения БТ — у 14,4%. К 21-му дню выделения крови и болевых ощущений при дефекации не отмечалось ни у одного больного (табл. 5).

На 10-е сутки после инъекции при клиническом осмотре у 70 (59,3%) пациентов имелась гранулирующая рана с признаками краевой эпителизации. На 21-й день у 110 (93,2%) пациентов отмечена полная эпителизация дефекта анодермы, через 6 недель — у 100%. Пальцевое исследование безболезненно, стенки анального канала эластичные, тонус сфинктера и волевые усилия удовлетворительные. Спазм внутреннего сфинктера



Таблица 5

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ				
Симптомы	до		после	
	абс.	%	абс.	%
Боль в заднем проходе только во время дефекации	118	100,0	4	3,4
Боль в заднем проходе после дефекации	118	100,0	6	5,1
Выделения крови в виде помарок на туалетной бумаге	49	41,5	17	14,4

$p < 0,05$.

Таблица 6

ПОКАЗАТЕЛИ ПРОФИЛОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ В ПОКОЕ			
Показатели	До лечения	После лечения (на 21-й день)	Норма
Максимальное давление (мм рт. ст.)	224,6 ± 12,32	111,9 ± 9,7	108,1 ± 11,6
Среднее давление (мм рт. ст.)	102,7 ± 4,9	82,93 ± 4,4	84,1 ± 5,4
Длина зоны высокого давления (см)	2,38 ± 0,14	2,26 ± 0,21	2,5 ± 0,2

Таблица 7

ПОКАЗАТЕЛИ ПРОФИЛОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ МАКСИМАЛЬНОМ СОКРАЩЕНИИ АНАЛЬНОГО СФИНКТЕРА			
Показатели	До лечения	После лечения (на 21-й день)	Норма
Максимальное давление (мм рт. ст.)	295,5 ± 18,1	208,1 ± 13,8	178,4 ± 15,4
Среднее давление (мм рт. ст.)	149,7 ± 12,7	103,5 ± 6,5	100,4 ± 12,08
Длина зоны высокого давления (см)	2,67 ± 0,19	2,64 ± 0,18	2,7 ± 0,29

не регистрировался, что было подтверждено результатами функционального исследования запирательного аппарата.

По данным аноректальной профилометрии, показатель как максимального, так и среднего давления в анальном канале на уровне внутреннего сфинктера в покое у больных снизился до нормальных — с 224,6 ± 12,32 до 111,9 ± 9,7 мм рт. ст. ($p < 0,05$) и со 102,7 ± 4,9 до 82,93 ± 4,4 мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно (табл. 6).

У больных после введения БТ отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение всех показателей, свидетельствующих о наличии гипертонуса и характеризующих сократительную функцию анального сфинктера (табл. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Введение БТ приводит к быстрому и стойкому уменьшению интенсивности болевого синдрома

(с 6,5 ± 1,1 до 0,26 ± 0,4 балла по визуальной аналоговой шкале).

2. Введение БТ приводит к нормализации тонуса внутреннего сфинктера (снижению максимального давления с 224,6 ± 12,32 до 111,9 ± 9,7 мм рт. ст.).

3. Введение БТ не привело к возникновению анальной недостаточности ни в одном случае.

4. Рецидивов хронической анальной трещины у пациентов, получавших БТ, за год наблюдения не было отмечено ни в одном случае.

5. Побочных реакций и осложнений, связанных с применением препарата «Лантокс» у 118 больных, отмечено не было.

6. Препарат «Лантокс» является эффективным и безопасным для безоперационного амбулаторного лечения больных хронической анальной трещиной.

7. Применение препарата «Лантокс» в амбулаторной практике позволяет минимизировать показания к оперативному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г. И. Основы колопроктологии. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. — 413 с.
2. Nothmann B. J., Schuster M. M. Internal anal sphincter derangement with anal fissures // Gastroenterology. — 1974. — Vol. 67, No. 2. — P. 216–220.
3. Hancock B. D. The internal sphincter and anal fissure // Br. J. Surg. — 1977. — Vol. 64, No. 2. — P. 92–95.
4. Gibbons C. P., Read N. W. Anal hypertonia in fissures: cause or effect? // Br J Surg. — 1986. — Vol. 73, No. 6. — P. 443–445.
5. Nelson R. Meta-Analysis of Operative Techniques for Fissure-In-Ano // Dis. Colon. Rectum. — 1999. — Vol. 11, No. 42. — P. 1424–1443.
6. Garcia-Aguilar J., Belmonte C., Wong W. D. et al. Open vs. closed sphincterotomy for chronic anal fissure: long term results // Dis. Colon. Rectum. — 1996. — Vol. 39. — P. 440–443.

7. *Khubchandani I. T., Reedand J. F.* Sequelae of internal sphincterotomy for chronic fissure in ano // *Br. J. Surg.* — 1989. — Vol. 5, No. 76. — P. 431–434.
8. *Nelson R.* Systematic review of medical therapy for anal fissure // *Dis. Colon. Rectum.* — 2004. — Vol. 47, No. 47. — P. 422–431.
9. *Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Охотин В. Е.* Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. — М.: Наука, 1998. — 155 с.
10. *Altomare D. F., Rinaldi M., Milito G.* Glyceryltrinitrate for chronic anal fissure — healing or headache // *Dis. Colon. Rectum.* — 2000. — Vol. 2, No. 43. — P. 174–181.
11. *Bacher H., Schweiger W., Pfeifer J.* Local nitroglycerin for treatment of anal fissures: an alternative to lateral sphincterotomy? // *Dis. Colon. Rectum.* — 1997. — Vol. 7, No. 40. — P. 840–845.
12. *Chaudhuri S., Pal A. K., Acharya A. et al.* Treatment of chronic anal fissure with topical glyceryl trinitrate: a double-blind, placebo-controlled trial // *Indian J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 3, No. 20. — P. 101–102.
13. *Carapeti E. A., Kamm M. A., McDonald P. J.* Randomised controlled trial shows that glyceryl trinitrate heals anal fissure, higher doses are not more effective, and there is a high recurrence rate // *Gut.* — 1999. — Vol. 5, No. 44. — P. 727–730.
14. *Bailey H. R., Beck D. E., Billingham R. P. et al.* Fissure Study Group. A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures // *Dis. Colon. Rectum.* — 2002. — Vol. 9, No. 45. — P. 1192–1199.
15. *Jost W. H., Schimrigk K.* Use of botulinum toxin in anal fissure // *Dis. Colon. Rectum.* — 1993. — Vol. 36, No. 10. — P. 974.
16. *Jost W. H.* One hundred cases of anal fissure treated with botulin toxin: early and long-term results // *Dis. Colon. Rectum.* — 1997. — Vol. 40, No. 9. — P. 1029–1032.
17. *Lindsey I., Cunningham C., Jones O. M.* Fissurectomy-botulinum toxin: a novel sphincter-sparing procedure for medically resistant chronic anal fissure // *Dis. Colon. Rectum.* — 2004. — Vol. 11, No. 47. — P. 1947–1952.
18. *Brisinda G., Albanese A., Cadeddu F. et al.* Botulinum neurotoxin to treat chronic anal fissure: results of a randomized «Botox vs. Dysport» controlled trial // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19, No. 6. — P. 695–701.
19. *Brisinda G., Cadeddu F., Brandara F. et al.* Botulinum toxin for recurrent anal fissure following lateral internal sphincterotomy // *Br. J. Surg.* — 2008. — Vol. 95, No. 6. — P. 774–778.
20. *Husberg B., Malmborg P., Strigård K.* Treatment with botulinum toxin in children with chronic anal fissure // *Eur. J. Pediatr. Surg.* — 2009. — Vol. 19, No. 5. — P. 290–292.
21. *Sinha R., Kaiser A. M.* Efficacy of Management Algorithm for Reducing Need for Sphincterotomy in Chronic Anal Fissures // *Colorectal. Dis.* — 2011 Aug 1. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02736.x.

