

АНАЛИЗ АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРОФЛОРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ В ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ

© Грекова Н.М., Телешева Л.Ф., Малева Е.А., *Гриценко В.А., Бахарева Л.И., Кандалова Е.Н.

Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск;
Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург
E-mail: vag59@mail.ru

В статье представлены результаты бактериологического исследования микрофлоры хронической анальной трещины и кишечника у 57 больных с данной патологией, а также дана оценка клинической эффективности местной этиотропной антибактериальной терапии этих больных. Установлено, что микрофлора анальной трещины представлена ассоциациями бактерий ($93,0 \pm 3,4\%$), доминирующими микроорганизмами являются энтеробактерии, в том числе *E. coli* (70,2%), энтерококки (52,6%) и анаэробные микроорганизмы (50,9%). У всех больных наблюдались клинико-лабораторные признаки дисбактериоза кишечника. Показано, что применение для местного лечения ректальных суппозиторий с антибактериальными препаратами приводило к купированию клинических симптомов и эпителизации анальной трещины у $94,7 \pm 3,0\%$ пациентов.

Ключевые слова: хроническая анальная трещина, проктит, микрофлора, медикаментозная сфинктеротомия, антибактериальная терапия.

ANALYSIS OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF MICROFLORA OF CHRONIC ANAL FISSURE IN THE THERAPY OPTIMIZATION

Greкова N.M., Telesheva L.F., Maleva E.A., Gritsenko V.A., Bakhareva L.I., Kandalova E.N.

Chelyabinsk state medical academy, Chelyabinsk;
Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis UrB RAS, Orenburg

The article presents the results of bacteriological researches of microflora of chronic anal fissure and that of intestine in 57 patients with this pathology, as well as an evaluation of the clinical efficiency of the local etiotropic antibacterial therapy of these patients. It has been established that the microflora of an anal fissure is represented by associations of bacteria (93.0%), the dominant microorganisms are enterobacteria, including *E. coli* (70.2%), *Enterococci* (52.6%) and anaerobic microorganisms (50.9%). All patients were observed clinical and laboratory signs of the intestinal dysbacteriosis. It has been shown that the administration of rectal suppositories with antibacterial drugs resulted in the relief of clinical symptoms and epithelization of anal fissure in 94.7% of patients.

Keywords: chronic anal fissure, proctitis, microflora, medicinal sphincterotomy, antibacterial therapy.

Хроническая анальная трещина (ХАТ) как раневой дефект анодермы, чаще локализующийся на задней стенке анального канала и существующий более 6 недель, является актуальной проблемой проктологии [11]. Данное заболевание встречается в 20-23 случаях на 1000 человек, а его удельный вес среди болезней толстой кишки составляет 10-15% [5]. Хирургическое лечение этой патологии (фиссурэктомия с дозированной сфинктеротомией), считающееся «золотым стандартом», нередко осложняется нарушениями функции анального держания [1, 9], а результативность консервативной терапии ХАТ, в том числе путем медикаментозной релаксации внутреннего анального сфинктера, пока остается достаточно низкой из-за частого появления побочных эффектов и высокого уровня рецидивов [12]. Нельзя исключить, что последнее в определенной мере связано с недооценкой роли «микробного фактора» в развитии указанного заболевания. На это, в частности, указывает тот факт, что послеоперационные раны анального канала, например после геморроидэктомии, становятся менее бо-

лезненными и быстрее эпителизируются при снижении уровня бактериальной контаминации после местного применения антибактериальных препаратов [8].

Вполне возможно, что при травмировании фекальным болюсом анодермы и ее разрыве происходит быстрая колонизация раневого дефекта кишечной микрофлорой [10], в том числе потенциально патогенными микроорганизмами, персистрирование которых в очаге поражения может поддерживать патологический процесс. Это препятствует быстрому заживлению острой анальной трещины и переводит ее в разряд хронической патологии. В этой связи всестороннее изучение микрофлоры ХАТ открывает перспективы повышения эффективности консервативной терапии данного заболевания за счет оптимизации местной антибактериальной терапии.

Целью работы явилось изучение видового состава и антибиотикочувствительности микрофлоры раневого дефекта анодермы у больных, страдающих ХАТ на фоне проктита, с оценкой влияния топической антибактериальной терапии на

заживление анальной трещины – язвы прямой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 57 больных, которым проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и амбулаторное лечение в поликлиниках МУЗ ГKB № 10 и МУЗ ГБ № 15 г. Челябинска по поводу ХАТ в сочетании с проктитом. У всех пациентов длительность заболевания (по анамнезу) составила более 6 недель (в среднем – 24 ± 4 недели). Критерии исключения: острая анальная трещина, отсутствие проктита, пектенос анального канала, сахарный диабет, тяжелое соматическое заболевание в стадии декомпенсации, отягощенный аллергоанамнез. Группа наблюдения включала 36 ($63,2 \pm 6,4\%$) женщин и 21 ($36,8 \pm 6,4\%$) мужчину, средний возраст которых составил $36,9 \pm 1,9$ года. Множественные трещины диагностированы у 8 ($14,0 \pm 4,6\%$) человек. У 49 ($86,0 \pm 4,6\%$) пациентов выявлена единичная анальная трещина, в том числе по локализации: задняя регистрировалась у 34 ($59,7 \pm 6,5\%$), передняя – у 13 ($22,8 \pm 5,6\%$), боковая – у 2 ($3,5 \pm 2,4\%$) пациентов. Анальные трещины с длиной до 1 см обнаружены у 5 ($8,8 \pm 3,7\%$), от 1 до 1,5 см – у 40 ($70,2 \pm 6,1\%$) и более 1,5 см – у 12 ($21,1 \pm 5,4\%$) больных. Диагноз проктита подтверждался результатами аноскопии (после местного обезболивания анальной трещины) при наличии не менее трех эндоскопических признаков: гиперемия слизистой оболочки, отек, мелкоочечные геморрагии, очаговое отсутствие сосудистого рисунка или диффузное его обеднение, контактная ранимость слизистой оболочки прямой кишки, обнаружение на ней слизи и/или фибрина.

Микробиологические исследования проводились на базе бактериологической лаборатории МУЗ ГKB № 6 г. Челябинска. Материал для бактериологического исследования анальной трещины забирался при первичном осмотре пациентов до начала лечения, для чего перианальную кожу дважды обрабатывали антисептиком «Бонадерм», щелевидный дефект анодермы на границе с кожей пальпаторно «выводили» из перианальных складок, расширяли, обезболивали аэрозодем «Лидокаин» 10%, промывали пульсирующей струей стерильного физиологического раствора, высушивали, и из глубины трещины вращательными движениями стерильного тампона получали содержимое для посева. Такой метод взятия материала исключал попадание в исследуемую пробу фекальных масс. Полученный материал помещали в контейнер с транспортной средой для сохранения как аэробных, так и анаэробных микроор-

ганизмов. Посев материала осуществляли на среды Эндо, Сабуро и 5% кровяной агар; для выделения анаэробных бактерий использовались среда Шедлера и инактивированная тиогликолевая среда с ростовыми добавками. Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли общепринятыми методами [6], в том числе с использованием официальных диагностических планшет PLIVA-LachemaDiagnostika (Чехия) на бактериологическом анализаторе iEMS Reader (THERMO LABSYSTEM, Финляндия). Чувствительность аэробных микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяли в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 диско-диффузионным методом [3].

Кроме того, у больных с ХАТ изучено состояние микробиоценоза толстой кишки, для чего у них определяли частоту высеваемости отдельных видов микроорганизмов и их количественные показатели в пересчете на 1 г фекалий в соответствии с Отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003) [4].

Данные обработаны методами вариационной статистики [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные микробиологического исследования клинического материала, взятого непосредственно из анальной трещины, свидетельствовали о бактериальной контаминации раневого дефекта у всех 57 больных с ХАТ при степени обсемененности более 10^3 КОЕ/тампон. Анализ видового состава высеваемых микроорганизмов показал, что в большинстве случаев ($93,0 \pm 3,4\%$) раневая микрофлора представлена микробными ассоциациями, в формировании которых участвовали как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы. При этом аэробная микрофлора высевалась из раневого дефекта анодермы у всех пациентов, а анаэробы – только у 29 ($50,9 \pm 6,6\%$) больных и встречались в сочетании с аэробами.

В группе аэробной микрофлоры, колонизирующей анальную трещину, с учетом частоты встречаемости доминировали энтеробактерии и энтерококки (рис. 1).

Среди энтеробактерий лидировали эшерихии, которые высевались у 70,2% больных, причем *Escherichia coli* с типичными свойствами обнаружена у 36 ($63,2 \pm 6,4\%$) пациентов, а кишечная палочка с гемолитической активностью – у 4 ($7,0 \pm 3,4\%$) человек. Значительно реже в раневом дефекте встречались представители других родов энтеробактерий: энтеробактеры, протей, клебсиеллы и цитробактеры (15,8; 10,5; 5,3 и 3,5% соот-

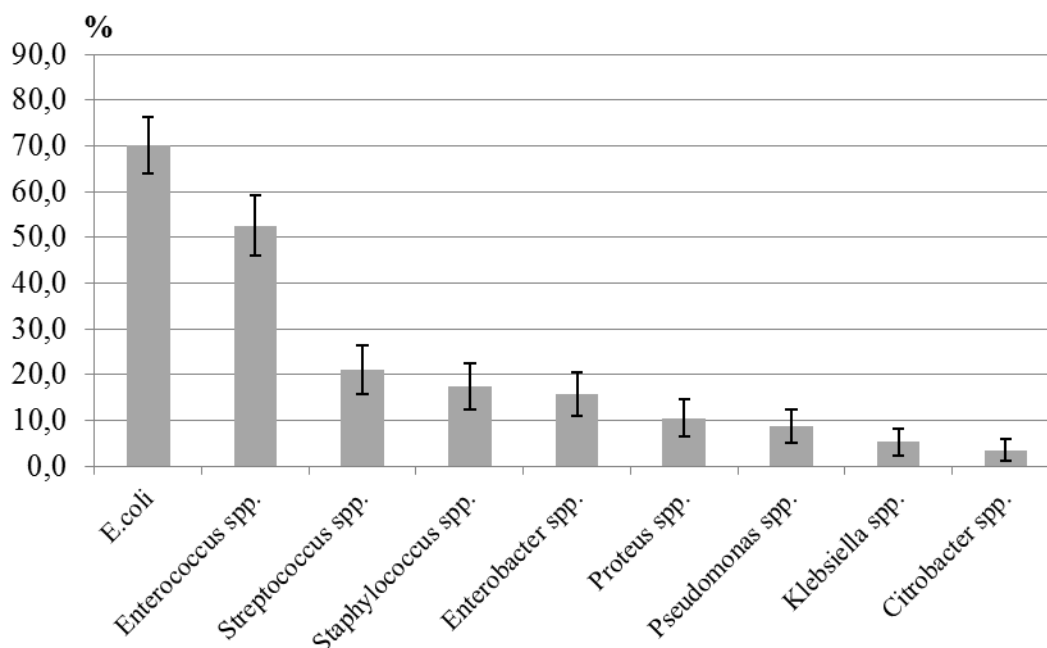


Рис. 1. Частота выделения представителей аэробной микрофлоры из анальной трещины у больных с ХАТ.

По оси абсцисс – таксономическая принадлежность бактерий; по оси ординат – частота встречаемости бактерий, %.

ветственно). Бактерии рода *Enterococcus* изолированы из анальной трещины у 52,6% больных, в том числе *E. faecalis*, *E. durans* и *E. faecium* встречались у 16 (28,1±6,0%), 8 (14,0±4,6%) и 6 (10,5±4,1%) пациентов соответственно. Проблемные микроорганизмы были представлены другими грампозитивными кокками родов *Streptococcus* и *Staphylococcus*, которые обнаруживались в раневом дефекте у 21,1 и 17,5% больных соответственно. При этом β-гемолитические стрептококки групп А и В выявлены у 7 (12,3±4,3%) пациентов, α-гемолитические стрептококки – у 5 (8,8±3,7%) больных, тогда как *S. epidermidis* и *S. aureus* высевались соответственно в 6 (10,5±4,1%) и 4 (7,0±3,4%) случаях. К минорным микроорганизмам раневого дефекта можно отнести псевдомонад (в частности *Pseudomonas aeruginosa*), которые регистрировались у 5 (8,8±3,7%) пациентов. Указанные аэробные бактерии в 42,1±6,5% случаев высевались не изолированно, а в составе микробных ассоциаций, состоящих, как правило, из энтеробактерий и грамположительных аэробных кокков. Необходимо отметить, что при наличии у 4 (7,0±3,4%) больных обсемененности анальной раны монофлорой, последняя включала доминантные и проблемные виды бактерий, а именно: *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *E. faecium* и *S. aureus*.

Кроме аэробных бактерий у 29 больных (50,9±6,6%) в анальной трещине обнаруживались анаэробные микроорганизмы, в частности *Bacteroides spp.* (26,3±5,8%), *Clostridium spp.*

(12,3±4,3%), *Eubacterium spp.* (7,0±3,4%) и *Peptostreptococcus spp.* (5,3±3,0%).

Инфицированность анальной трещины представителями кишечной микрофлоры обусловила необходимость изучения состояния микробиоценоза кишечника у больных с ХАТ. Результаты проведенных микробиологических исследований фекальной микрофлоры показали наличие у всех обследованных пациентов не только клинических симптомов [4], но и лабораторных признаков дисбиоза кишечника в виде тех или иных количественно-качественных нарушений облигатных и факультативных микроорганизмов (табл. 1). Так, сниженное количество или отсутствие бифидобактерий регистрировались у 47,4±6,6 и 42,1±6,5%, а лактобактерий – у 65,0±6,3 и 33,3±6,5% пациентов соответственно. Типичные варианты *E. coli* в нормальном титре встречались только у 33 больных с ХАТ (57,9±6,5%), а гемолитические и лактозонегативные эшерихии обнаруживались в кишечнике у 21,1±5,4 и 14,0±4,6% пациентов соответственно. Кроме того у 49 (86,0±4,6%) больных из фекалий высевались иные представители семейства *Enterobacteriaceae* (в частности клебсиеллы, протеи, энтеро- и цитробактеры) и/или другие потенциально патогенные микроорганизмы (в том числе энтеро-, стафило- и стрептококки, клостридии, грибы рода *Candida*) в титрах выше усредненных нормальных показателей.

Представленные данные указывают на выраженные дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры у больных с ХАТ и позволяют рас-

смагивать микробиоценоз кишечника, аккумулирующий в себе потенциально патогенные микроорганизмы, в качестве основного источника микроорганизмов, колонизирующих анальную трещину и вызывающих в ней воспалительный процесс.

Учитывая, что в составе микрофлоры раневого дефекта анодермы доминирующее положение занимали потенциально патогенные аэробные микроорганизмы, определена их чувствительность к ряду антибактериальных препаратов, широко используемых в клинической практике (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствовали об относительно низкой частоте встречаемости (не более 30%) бактериальных изолятов, обладавших устойчивостью к изученным препаратам. Так, к ампициллину были чувствительны 90,3%, цiproфлоксацину – 88,9%, гентамицину – 88,7%, цефтриаксону – 84,3%, цефуроксиму – 82,8%, амикацину – 79,3% и азитромицину – 71,4% выделенных штаммов аэробных бактерий. При этом все культуры *S. aureus* оказались чувствительными к незащищенным β-лактамам антибиотикам (ампициллин, цефалоспорины).

Представленные данные послужили основой для оптимизации тактики консервативной терапии больных с ХАТ, реализуемой путем назначения пациентам ректальных суппозиториях, содержащих антибактериальные препараты с учетом чувствительности к ним микроорганизмов, выделенных из раневого дефекта анодермы. Все больные получали базовую терапию: диета с высоким содержанием пищевых волокон, масляная клизма перед стулом (подсолнечное масло 50 мл), медикаментозная релаксация сфинктера нитроглицериновой мазью 0,4% - местно [5]. Дополнительно к этому им назначали ректальные суппозитории с антибактериальным компонентом (курс лечения – 14-28 суток с учетом динамики клинических симптомов заболевания). При наличии в ране только аэробных микроорганизмов свечи содержали один препарат (ампициллин, цiproфлоксацин, гентамицин или амикацин в зависимости от чувствительности к ним выделенной мик-

рофлоры) и применялись дважды в день с интервалом 12 ч., а в случае выявления смешанной аэробно-анаэробной флоры использовали свечи с двумя препаратами (утром свеча с метронидазолом, через 12 часов другая свеча с выбранным антибиотиком). Об эффективности терапии судили по динамике клинических симптомов на 5 и 10 сутки, а также по наличию эпителизации анальной трещины (признак полного выздоровления) в процессе лечения. Поскольку у всех больных с ХАТ при обследовании выявлены клинико-лабораторные признаки дисбиоза кишечника, они в период реабилитации консультировались гастроэнтерологом, который назначал им адекватную дисбиозокорректирующую терапию. Для выявления рецидивов заболевания проводились проспективные осмотры пациентов через 6 месяцев после выздоровления.

Результаты оценки клинического состояния больных с ХАТ до и в процессе лечения свидетельствовали о высокой эффективности оптимизированной тактики консервативной терапии пациентов с использованием ректальных суппозиториях, содержащих антибактериальные препараты (табл. 2).

Так, на 10 сутки от начала лечения количество больных со спазмом анального сфинктера уменьшилось в 8 раз (10,5 против 82,5%), жалобами на боль при дефекации – в 12 раз (7,0 против 82,5%), кровотечением во время стула – в 20 раз (3,5 против 70,2%) и наличием «стулбоязни» – в 12 раз (5,3 против 61,4%). Параллельно с инволюцией указанных симптомов у больных к этому времени существенно снижалась выраженность болевого синдрома с 6-7 до 0-1 баллов, субъективную оценку которого регистрировали с помощью Visual Analog Scale (VAS) – визуальной аналоговой шкалы. В результате проведенной терапии у 54 (94,7±3,0%) пациентов наблюдалась эпителизация анальной трещины (полное выздоровление), которая в среднем наступала на 9,7±0,8 сутки лечения. Трех (5,3±3,0%) больным без эпителизации раневого дефекта проведено оперативное вмешательство, в частности: двум

Характеристика облигатной копрофлоры у больных с ХАТ

Таблица 1

Микроорганизмы	Количественные показатели микрофлоры у больных (n=57) с ХАТ					
	В пределах нормы		Сниженное количество		Полное отсутствие	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бифидобактерии	6	10,5±4,1	27	47,4±6,6	24	42,1±6,5
Лактобактерии	1	1,8±1,7	37	65,0±6,3	19	33,3±6,2
<i>E. coli</i> (типичная)	33	57,9±6,5	20	35,1±6,3	4	7,0±3,4
Энтерококки	12	21,1±5,4	28	49,1±6,6	17	29,8±6,1

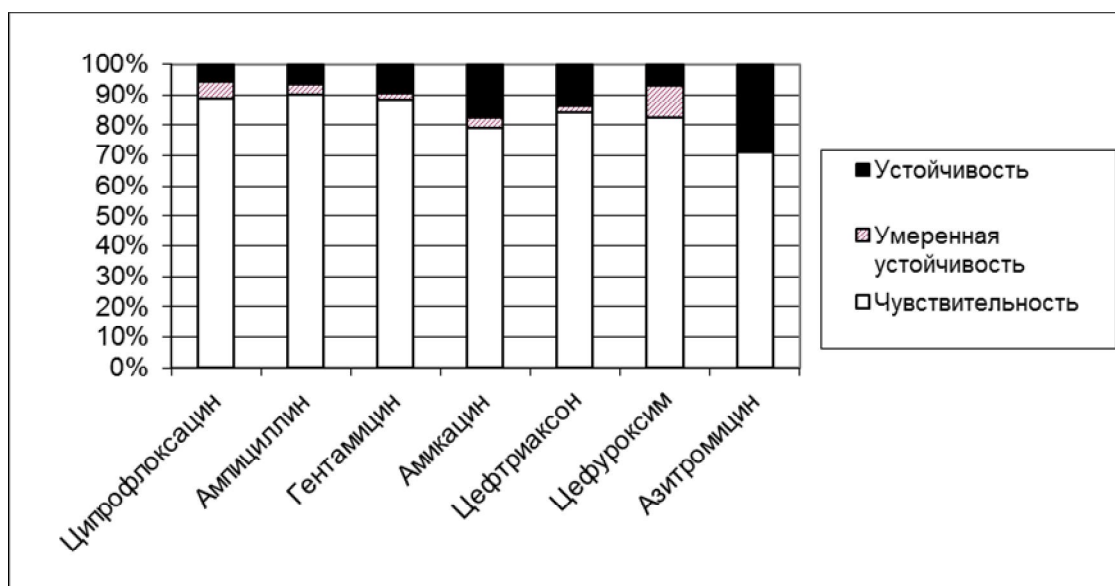


Рис. 2. Чувствительность к антибактериальным препаратам аэробной микрофлоры из анальной трещины у больных с ХАТ.

По оси абсцисс – антибиотики; по оси ординат – доля штаммов бактерий с учетом их чувствительности к препаратам, %.

Таблица 2

Динамика клинических симптомов у больных с ХАТ в процессе консервативной терапии

Признаки	Количество больных, $n = 57$					
	До начала лечения		На 5 сутки		На 10 сутки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наличие спазма сфинктера	47	$82,5 \pm 5,0$	17	$29,8 \pm 6,1$	6	$10,5 \pm 4,1$
Наличие боли при дефекации	47	$82,5 \pm 5,0$	9	$15,8 \pm 4,8$	4	$7,0 \pm 3,4$
Наличие кровотечения при дефекации	40	$70,2 \pm 6,1$	5	$8,8 \pm 3,7$	2	$3,5 \pm 2,4$
Наличие «стулобоязни»	35	$61,4 \pm 6,4$	8	$14,0 \pm 4,6$	3	$5,3 \pm 3,0$

пациентам – фиссурэктомия и одному – фиссурэктомия со сфинктеротомией.

Таким образом, консервативная локальная этиотропная антибактериальная терапия, направленная на топическую элиминацию микроорганизмов, колонизирующих анальную трещину, обеспечивала достаточно быстрое купирование клинических симптомов воспалительного процесса в анодерме и приводила к полному выздоровлению большинства пациентов с ХАТ.

Это подтверждалось не только эпителизацией у больных раневого дефекта, но и данными аноскопии, проведенной им после заживления трещины, которые указывали на то, что у 52 ($91,2 \pm 3,7\%$) пациентов устранялись такие эндоскопические признаки сопутствующего ХАТ проктита, как наличие слизи, фибрина, точечных

геморрагий и отека слизистой оболочки прямой кишки. Повторные осмотры пациентов через 6 месяцев после окончания лечения установили возникновение рецидивов заболевания лишь в 2 ($3,5 \pm 2,4\%$) случаях, причем у тех больных, которые не выполняли рекомендации гастроэнтеролога по коррекции нарушений микробиоценоза кишечника. У них удалось достичь заживления ХАТ путем проведения повторного курса консервативной терапии по той же схеме длительностью до 4 недель.

Анализируя представленный материал в целом, следует подчеркнуть несколько ключевых моментов.

Неповрежденная эпителиальная выстилка анального канала вместе со слоем преэпителиальной защиты (пристеночная слизь, автохтонная

микрофлора, секреторные иммуноглобулины и др.) представляют собой барьер, надежно предохраняющий глубокие слои слизистой оболочки прямой кишки от неминуемой контаминации фекальной флорой. Однако при травмировании анодермы и возникновении раневого дефекта, по видимому, достаточно быстро происходит его колонизация представителями кишечной микрофлоры [6]. Как показали результаты наших исследований, в этом участвуют, главным образом, грамотрицательные и грамположительные аэробные микроорганизмы (прежде всего – энтеробактерии и энтерококки), к которым нередко присоединяются анаэробные бактерии (преимущественно – бактероиды и клостридии). Нельзя исключить, что длительное паразитирование (персистенция) в анальной трещине потенциально патогенных микроорганизмов, в том числе в составе полимикробных ассоциаций, является ведущим патогенетическим фактором хронизации раневого процесса в анодерме и в значительной степени обуславливает клиническую симптоматику ХАТ. В этой связи было бы интересным в дальнейших исследованиях оценить персистентный потенциал микрофлоры, колонизирующей анальную трещину и, фактически, формирующей в ней патомикробиоценоз, несколько отличающийся от микробиоценоза кишечника, поскольку известно, что персистентные свойства бактерий обеспечивают им защиту от эффекторов иммунитета макроорганизма и способствуют развитию хронической инфекционно-воспалительной патологии [7].

Данные о чувствительности к антибиотикам микрофлоры, выделенной из анальной трещины, послужили основой для проведения рациональной местной терапии раневого дефекта анодермы с помощью суппозиторий, содержащих индивидуально подобранные антибактериальные препараты. Результаты оценки такой топической терапии, направленной на элиминацию из раны микроорганизмов, свидетельствовали о ее высокой клинической эффективности – полное выздоровление с купированием основных клинических симптомов ХАТ и эпителизацией раневой поверхности происходило в среднем за $9,7 \pm 0,8$ суток лечения и наблюдалось у $94,7 \pm 3,0\%$ пациентов, что позволило им избежать хирургического вмешательства.

Очевидно, основным источником инфицирования анальной трещины является микробиоценоз кишечника, что определяет ХАТ как своеобразный вариант эндогенной инфекционно-воспалительной патологии. При этом у всех обследованных больных с ХАТ, сочетанной с проктитом, отмечался дисбиоз кишечника, сопровож-

давшийся не только «угнетением» облигатных микроорганизмов (бифидо- и лактобактерии), но и развитием факультативной потенциально патогенной микрофлоры, по видовому спектру совпадающей с таксономической структурой микрофлоры раневого дефекта анодермы. Данные обстоятельства делают целесообразным проведение в реабилитационном периоде у больных с ХАТ «превентивной» коррекции нарушений кишечного микробиоценоза, нацеленной, прежде всего, на эрадикацию из кишечника потенциально патогенных энтеробактерий как доминирующих микроорганизмов анальной трещины, что позволяет, как показали результаты данного исследования, добиться стойкой ремиссии в течение 6 месяцев у большинства пациентов и снизить риск возникновения у них рецидивов заболевания.

(Работа выполнена в рамках проекта совместных исследований научных организаций УрО РАН и ДВО РАН).

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов Н.Н. Хроническая анальная трещина // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 1. – С. 5-11.
2. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 567 с.
3. МУК 4.2.1890-04. Методические указания. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. – М., 2004. – 91 с.
4. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Утв. Приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003. М., 2003.
5. Основы колопроктологии / Под ред. Г.И. Воробьева. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 326 с.
6. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О. Биргера, 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1982. – 222 с.
7. Экология микроорганизмов человека / Под ред. О.В. Бухарина. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 546 с.
8. Carapeti E.A., Kamm M.A., McDonald P.J., Phillips R.K.S. Double blind randomised controlled trial of effect of metronidazole on pain after day-case haemorrhoidectomy // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 169-172.
9. Collins E.E., Lund J.N. A review of chronic anal fissure management. // Tech Coloproctol. – 2007. – Vol. 11, N 3. – P. 209-223.
10. Colorectal surgery / Ed. by R. K. S. Phillips. 3rd ed. – Elsevier Limited, 2005. – 284 p.
11. Griffin N., Acheson A.G., Tung P. et al. Quality of life in patients with chronic anal fissure // Colorectal Dis. – 2004. – Vol. 6, N1. – P. 39-44.
12. Poh A., Tan K.Y., Seow-Choen F. Innovations in chronic anal fissure treatment: A systematic review // World J. Gastrointest. Surg. – 2010. – Vol. 2, N7. – P. 23-241.