

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

А. В. ВОРОБЕЙ, А. М. МАХМУДОВ, С. А. НОВАКОВСКАЯ

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ВЗРОСЛЫХ**
МОНОГРАФИЯ

Минск БелМАПО
2013

УДК 616.348-007.61-07-08-053.8(075.9)

ББК 54.133я73

В 75

Рекомендовано в качестве научного издания Советом БелМАПО
протокол № 10. от 23.12. 2013

Авторы:

Зав. кафедрой хирургии БелМАПО д.м.н. профессор *Воробей А. В.*

Ассистент кафедры хирургии БелМАПО к.м.н. *Махмудов А. М.*

Заведующий лабораторией «Центр электронной и световой микроскопии»

Института физиологии НАН Беларуси, к.м.н. *Новаковская С. А.*

Рецензенты:

д.м.н., профессор, профессор кафедры детской хирургии БГМУ А. Н. Никифоров

д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детской хирургии БелМАПО В. В. Троян

Воробей А.В.

В 75

Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга у взрослых /А.В. Воробей, А.М. Махмудов, С.А. Новаковская – Минск.: БелМАПО, 2013 – 215 с. Табл.19. Ил.70. Библиогр. 344 назв.

ISBN 978-985-499-724-7

Монография посвящена этиопатогенезу, диагностике, хирургическому лечению редкой патологии: болезни Гиршпрунга у взрослых. В книге отражен 40-летний опыт лечения этой патологии в республиканском центре проктологии на базе Минской областной клинической больницы, приведен анализ 70 наблюдений. Подробно освещены основные методы диагностики и выполнена оценка их эффективности, отражены особенности клинического течения болезни. На основе проведенных морфологических, иммуногистохимических и электронно-микроскопических исследований отмечены особенности патогенеза болезни Гиршпрунга у взрослых пациентов и обоснован новый способ хирургического лечения. Показано распределение пейсмейкеров перистальтики – интерстициальных клеток Кахаля в толстой кишке при этой болезни с оценкой их ультраструктуры. Анализ итогов лечения, включая отдаленные функциональные результаты, показал клиническую эффективность предложенной операции.

Монография предназначена для хирургов, детских хирургов, гастроэнтерологов, лучевых диагностов, а также для преподавателей и студентов медицинских вузов, слушателей системы последиplomного медицинского образования.

УДК 616.348-007.61-07-08-053.8(075.9)

ББК 54.133я73

ISBN 978-985-499-724-7

© Воробей А.В., Махмудов А.М.,
Новаковская С. А., 2013

© Оформление БелМАПО, 2013

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААС	— ахалазия анального сфинктера
АХЭ	— ацетилхолинэстераза (AChE)
БГ	— болезнь Гиршпрунга
ДИ	— доверительный интервал
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИКК, ICC	— интерстициальные клетки Кахаля, Interstitial cell of Cajal
ЛГКЭ	— левосторонняя гемиколэктомия
МИЭФ	— международный индекс эректильной функции
МОКБ	— Минская областная клиническая больница
МРЭ, TME	— мезоректумэктомия, тотальная мезоректумэктомия (TME — Total Mesorectal Excision)
НАНБ	— Национальная академия наук Беларуси
ОДГЦ	— олигодендроглиоциты
РАИР	— ректоанальный ингибиторный рефлекс
РЦРХГ, КПиЛХ	— Республиканский центр реконструктивной хирургической гастроэнтерологии, колопроктологии и лазерной хирургии
СКЭ	— субтотальная колэктомия
ЭД	— эректильная дисфункция
ЭНС	— энтеральная нервная система
CD 117 (KIT или C-kit)	— рецептор фактора стволовых клеток, интерстициальных клеток Кахаля
IND	— интестинальная нейрональная дисплазия (Intestinal neuronal dysplasia)
LDG	— лактатдегидрогеназа
SDG	— сукцинатдегидрогеназа

ПРЕДИСЛОВИЕ

Болезнь Гиршпрунга (БГ) представляет собой врожденную патологию, которая характеризуется полным отсутствием или дефицитом ганглиев в межмышечном и подслизистом нервных сплетениях. Подавляющее большинство случаев БГ выявляется в детском возрасте и тогда же подвергаются хирургическому лечению. Многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения разработаны детскими хирургами.

БГ у взрослых является относительно редкой и трудно диагностируемой патологией. Отсутствие выраженной симптоматики в детском возрасте и длительная компенсация функции кишки приводит к тому, что болезнь проявляется уже во взрослом состоянии. Уточнение диагноза у таких пациентов требует проведения различных методов обследования, дифференциальной диагностики с другими видами хронического колостаз (О. М. Бирюков, 2006; Г. И. Воробьев, 2009; И. Н. Гришин 2011; J. Gattuso et al., 1997).

Радикальное лечение БГ должно быть направлено на удаление аганглионарного сегмента и декомпенсированных отделов толстой кишки. Предложено множество способов и модификаций хирургического лечения.

Несмотря на значительный прогресс в хирургии, отдаленные функциональные результаты хирургического лечения БГ у взрослых остаются неудовлетворительными. Частым осложнением этих вмешательств является персистирующий запор, требующий иногда повторной операции. Причиной гипоперистальтики ободочной кишки по данным различных исследователей является изменение количества и структуры интерстициальных клеток Кахаля (ИКК), в норме ответственных за спонтанную моторику кишки и нервно-мышечную интеграцию. А следствием оставления не удаленной аганглионарной зоны в дистальных отделах толстой кишки является рецидив запоров после операции. Остается высоким уровень мочеполовых нарушений, связанных с повреждением

урогенитальных нервов (Г. И. Чепурной, 2001; U. Rolle et al., 2002; G. David, 2006; E. Bruder et al., 2007; J.Langer, 2004).

Остается актуальным поиск оптимального метода хирургического лечения БГ у взрослых. Использование традиционных методов хирургического лечения БГ из детской хирургии у взрослых пациентов с БГ не всегда эффективно (M. Wheatley et al., 1990; F. Chen et al., 2006; H. Kim et al., 2008). Связано это со значительными морфофункциональными изменениями в толстой кишке вследствие длительности процесса. Особого внимания заслуживают данные патоморфологических исследований толстой кишки, которые связаны не только с врожденными нарушениями иннервации, но и приобретенными изменениями.

Эта монография отражает 40-летний собственный опыт лечения БГ у взрослых. Проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов хирургического лечения 70 взрослых пациентов с БГ, проходивших лечение в Минской областной клинической больнице на базе кафедры хирургии БелМАПО в период с 1973 по 2012 г. За этот период времени менялись подходы к диагностике и лечению, что было связано с эволюцией взглядов на БГ и развитием хирургии в целом.

Выражаем искреннюю благодарность доценту кафедры рентгенологии БелГИУВ Тимофееву В. М., и доцентам кафедры хирургии БелГИУВ-БелМАПО Хомченко М. А., Кузурову Г. П., Аскальдовичу Г. И., курировавшим работу проктологического отделения, сотрудникам: Минской областной клинической больницы Семенкову В. И., Данилевич Г. В., Высоцкому Ф. М., Грико С. М., Бондарю А. С., Тихону В. К., Сенкевич О. И., Александрову С. В., Лагодич Н. А., Ивашко М. Г., Малько В. В., Кононовичу А. И.; патоморфологической группы НИЛ БелМАПО Владимирской Т. Э., Шведе И. А., Рябцевой С. Н.; «Центра световой и электронной микроскопии» Института физиологии НАН Беларуси Арчаковой Л. И..

ГЛАВА 1. БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

1.1. Основные этапы в развитии представлений о болезни

Гиршпрунга

БГ является одной из наиболее частых причин кишечной непроходимости у новорожденных. Впервые в истории мегаколон описал голландский патологоанатом Fredericus Ruysch в 1691 году у 5-летней девочки, умершей на фоне болей в животе. Domenico Battini в 1800 году продемонстрировал мегаколон у умершего мальчика 10 лет, страдавшего запорами с рождения. В дальнейшем случаи мегаколона на фоне запоров описали Ebers (1836), Jacobi (1869), Gee (1884), Bristowe (1885).

Датский педиатр Harald Hirschsprung систематизировал собственные наблюдения мегаколон, литературные данные и выступил с докладом “Constipation in newborns due to dilatation and hypertrophy of the colon” в 1886 году в Берлине. На этом собрании были представлены 2 случая, зарегистрированные им в 1880 и 1885 годах. Г. Гиршпрунг впервые наблюдал 8-ми месячного ребенка с хроническими запорами и увеличенным животом в 1880 году. Четыре года спустя - второго ребенка в возрасте 7 месяцев. Эти пациенты умерли в возрасте 11 и 8 месяцев соответственно, несмотря на лечение клизмами и слабительными. На аутопсии у них наблюдалось расширение сигмовидной и поперечной ободочной кишок с гипертрофией стенок, но прямая кишка при этом оставалась не расширенной. Анализ этих историй привел его к выводу, что причиной этих случаев должна быть одна и та же болезнь.

Harald Hirschsprung (рис.1) родился в 1830 году в Копенгагене. Он был старшим из трех братьев, который решил стать врачом вместо того, чтобы работать на табачной фабрике отца. Он проявил интерес к научным исследованиям в педиатрии во время работы в Royal Maternity Hospital.

Г. Гиршпруг изучал врожденные стенозы тонкой кишки. В 1861 году защитил докторскую диссертацию, посвященную врожденным стенозам пищевода и тонкой кишки. В течении 25 лет работал руководителем Queen Louise Hospital в Копенгагене. С тех пор он каждый год участвовал в научных конференциях в Германии и Австрии.



Рис.1. Harald Hirschsprung (1830-1916)

Г. Гиршпруг не выяснил этиологию и не предложил метода лечения установленной им новой нозологии, но был первым, кто описал начало, клиническое течение, анатомические особенности врожденного мегаколона, поэтому эта патология с 1888 года стала называться болезнью Гиршпрунга. Умер Г. Гиршпруг в 1916 году в возрасте 85 лет. Несмотря на то, что он не был хирургом, он внес огромный вклад в развитие детской хирургии.

Другое прочтение названия этой болезни на русском языке – болезнь Гиршпрунга (согласно Большой медицинской энциклопедии). Здесь и далее будем использовать более привычный термин – болезнь Гиршпрунга.

Одним из первых, кто выполнил первую резекцию при этой патологии

(ректосигмоидная резекция), был F. Treves в 1898 году. Он документировал этот случай под названием “narrow distal rectum”. В эти годы K. Lennander (1900) первым предположил тезис о нейрогенном происхождении этого заболевания. Он наблюдал мегасигму при отсутствии механического препятствия у 4-х летнего мальчика и интерпретировал это состояние как дефицит иннервации. K. Tittel (1901) впервые провел гистологические исследования дистальных отделов толстой кишки у 15 месячного ребенка с врожденными запорами и установил наличие дегенерации нейронов сплетений Ауэрбаха и Мейснера. Dalla Valla (1920) обнаружил отсутствие ганглиозных клеток в сигмовидной кишке, тогда как в проксимальной ободочной кишке наблюдалось их нормальное строение. Аналогичные данные были получены Cameron (1928). Некоторые исследователи связывали расширение кишки с гиперфункцией симпатических стволов (T. Ehrenpreis, 1946). F. Whitehouse в клинике Мейо (США) показал, что лечение, направленное на снижение симпатического тонуса кишки, не является эффективным и предложил выполнять сегментарную резекцию дилатированной кишки. В 1930-е и 40-е годы прошлого века был опубликован ряд исследований, демонстрирующих улучшение после лечения парасимпатомиметиками (W.Klingmann,1938).

Коренной перелом в понимании природы БГ произошел после работ O. Swenson, E. Neuhauser (рентгенолог) и L. Pickett в Бостонском детском госпитале, когда на ирригоскопии они выявили зону сужения. На ирригограммах, выполненных E. Neuhauser, было продемонстрировано наличие зоны сужения в прямой или сигмовидной кишке, переходной зоны и супрастенотического расширения. Тогда же ирригоскопия была рекомендована как наилучший метод подтверждения БГ. Основной операцией при БГ, выполняемой ранее в этом госпитале, была колостомия для разрешения симптомов обструкции. Несколько попыток закрыть колостомы на фоне неудаленной зоны сужения привели к неудачам. После

этого пришло понимание необходимости удаления суженного дистального сегмента. В 1947 году после отработки новой операции в экспериментальной лаборатории был выполнен колоанальный анастомоз. Это была первая успешная радикальная операция при БГ и она была названа в честь автора - операцией Свенсона. Через 40 лет этот пациент был здоров и имел 4-х детей. К 1957 году Свенсон имел опыт 200 таких операций.

R. Hiatt (1951) выявил отсутствие аноректальной релаксации при манометрическом исследовании у пациентов с БГ.

E. Sandegard (1953) в Швеции впервые доложил об успешной операции при тотальном толстокишечном аганглиозе. При этом была выполнена колпроктэктомия с илеоанальным анастомозом.

Не у всех хирургов выполнение операции Свенсона приводило к излечению от БГ. В некоторых случаях оставался участок аганглиоза в прямой кишке, который впоследствии неизбежно приводил к рецидиву симптоматики. Поэтому шел поиск новых методов хирургического лечения. В 1952 году D. State (Minneapolis, Minnesota) предложил переднюю резекцию прямой кишки с субтотальной колэктомией. В 1956 году французский хирург Bernard Duhamel предложил ретроректальное трансанальное низведение сигмы в культю прямой кишки. Эта операция проще в исполнении и безопаснее в отношении урогенитальной иннервации. Впоследствии были предложены модификации этой операции с использованием различных зажимов и сшивающих аппаратов (Martin, Ikeda, Soper, Miller, Никифоров А. Н. и др).

Fritz Rehbein (1958) из Бремена предложил свой вариант операции, суть которой заключалась в резекции расширенной сигмовидной кишки и внутрибрюшной резекции прямой кишки. Однако эта операция сопровождалась высокой частотой несостоятельности анастомоза и рецидивом запоров.

В 1963 году F. Soave из Генуи описал эндоректальное низведение

нормально иннервированной кишки через демукозированную аганглионарную прямую кишку. Такая техника операции позволяла снизить вероятность повреждения мочеполовых нервов. После сращения с мышечной манжетой избыток низведенной кишки отсекался. S.Boley (1964) модифицировал эту операцию, формируя первичный анастомоз сразу после низведения.

Ирригоскопия не всегда позволяла у новорожденных диагностировать БГ, особенно при тотальном аганглиозе, поэтому в 1959 году O. Svenson предложил полнослойную биопсию прямой кишки. A.Meir-Ruge в 1968 году успешно использовал для подтверждения диагноза биопсию слизистой прямой кишки.

При анальной ахалазии или очень низкой локализации БГ C.Thomas (1967), A.Holschneider с соавторами (1976) применили заднюю сфинктеротомию, а H. Lynn (1975) – заднюю трансанальную миэктомию. Диагноз ахалазии анального сфинктера устанавливается при наличии ганглиозных клеток после полнослойной биопсии и отсутствии аноректальной релаксации при манометрии (D. Teitelbaum, 2000).

У большинства пациентов локализация БГ ограничивается ректосигмоидным соединением, но у 5-8% наблюдается тотальное поражение толстой кишки.

L. Martin (1968) предложил модификацию операции Дюамеля с использованием левого фланга аганглионарной кишки для увеличения абсорбции. K. Kimura (1981) использовал для этого резервуар из аганглионарного правого фланга, а S.Boley (1984) - резервуар из левого фланга с формированием илеостомы. R. Rintala (2002) и соавт. считают наиболее приемлемым и при тотальном аганглиозе J- или S – резервуарноанальные анастомозы. С 1990 года используется трансплантация кишки при тотальном аганглиозе толстой и тонкой кишки. Наличие индуцированной тотальным парентеральным питанием печеночной

недостаточности у таких пациентов является показанием к комбинированной трансплантации печени и кишки. В 1995 году А. Tzakis и др. в Питтсбурге успешно выполнили 16-месячной девочке с тотальным аганглиозом толстой и тонкой кишки комбинированную трансплантацию печени и кишки с эндореctalным низведением по Соаве донорской нисходящей ободочной кишки.

Впервые при БГ одноэтапное низведение без предварительной колостомии выполнил Н. So в 1981 году. Первым лапароскопическую мобилизацию прямой кишки с дальнейшим ее низведением по Соаве без открытой лапаротомии продемонстрировал К. Georgeson в 1995 году. В 1998 г. De la Torre-Mondregon и Ortega-Salgado в Мехико впервые выполнили трансанальное одноэтапное низведение без интраабдоминальной мобилизации прямой кишки.

В Советском Союзе первую радикальную операцию по Свенсону выполнил С. Я. Долецкий в 1955 году. К 1962 году Ю. Ф. Исаков имел опыт хирургического лечения 115 пациентов с БГ. Вскоре после этого появляются сообщения о первых успешных операциях у М. С. Раевского, Д. Б. Авидона, В. М. Соловской, И. Л. Брегадзе, А. А. Головиной, А. Р. Шуринок, В. И. Лушина, А. Н. Бакланова, Т. А. Сози и др.

Ю. Ф. Исаков в 1962 году защитил докторскую диссертацию на тему “Болезнь Гиршпрунга у детей (патогенез, клиника, лечение)”, где привел сводную статистику наблюдений БГ в отечественной и зарубежной литературе за 75 лет. За этот период было выявлено 1789 случаев мегаколона у детей, в 1491 из них поставлен диагноз БГ и оперировано 1276 детей.

Из этих статистических данных видно, что даже при наличии диагноза БГ не все пациенты были оперированы.

А. И. Ленюшкин в 1970 году защитил докторскую диссертацию по хирургическому лечению пороков развития толстой кишки у детей, где сообщил о 70 случаях БГ, успешно оперированных им по методу Соаве в

собственной модификации.

В Беларуси вопросами изучения БГ занимались О. С. Мишарев и А. Н. Никифоров (докторская диссертация, 1994 г. «Болезнь Гиршпрунга у детей: Патогенетическое обоснование методов диагностики и оперативных вмешательств»).

1.2. Общие сведения о болезни Гиршпрунга у взрослых

Обычно термин «adult Hirschsprung's disease» относят к случаям с подтвержденным диагнозом БГ у пациентов старше 10 лет (M. Miyamoto et al., 2005). Часть авторов использует этот термин только по отношению к пациентам старше 18–19 лет (S. Anuras et al., 1984). Первым документированным случаем БГ у взрослого является описанный J.D. Rosin в 1950 году, который наблюдался у 54-летнего мужчины с коротким аганглионарным сегментом. В проведенном М. Miyamoto и соавторами метаанализе англоязычной литературы за период с 1950 по 2000 г. описано 229 случаев БГ у взрослых. Среди них мужчин было в 3 раза больше, чем женщин. Возраст пациентов варьировал от 10 до 73 лет, средний возраст составлял 24,1 года. Больше половины из них были моложе 30 лет. Основным симптомом являлись длительные рефрактерные запоры, в большинстве случаев начавшиеся в детском возрасте. В небольшом количестве наблюдений отмечено позднее проявление заболевания — в возрасте старше 50 лет. Среди других симптомов выявлялись боли (83–86 %), которые часто ассоциировались с пальпируемыми каловыми массами (50–56 %) или каловым завалом (25–36 %). В подавляющем большинстве случаев пациенты регулярно использовали слабительные или клизмы (73–92 %). Частота дефекации у них варьировала от 1 раза в неделю до 2 раз в месяц. У 20 % ирригоскопия не выявила суженного участка толстой кишки, т. к.

имелись короткие и ультракороткие формы БГ (меньше 5 см).

Другой метаанализ, охватывающий период с 1950 по 2009 г., включает 490 случаев БГ у взрослых (из них 341 мужчина (69,5 %), 129 женщин (26,4 %) и 20 лиц, пол которых не был указан (4,1 %)). Соотношение мужчин и женщин составляло 2,64 / 1. В 390 (79,6 %) из 490 случаев наблюдалась ректальная локализация аганглиоза, в 60 (12,3 %) — ректосигмоидная, в 2 (0,4 %) — субтотальная и еще в 2 (0,4 %) — тотальное поражение толстой кишки (R. Doodnath et al, 2010). Это исследование охватывает период на 9 лет больше предыдущего метаанализа, но количество наблюдений более чем в два раза больше, что свидетельствует об улучшении диагностики БГ у взрослых.

Опыт лечения 84 пациентов с БГ у взрослых за последние 30 лет имеет Государственный Научный Центр колопроктологии (Москва). Соотношение мужчин и женщин в этой группе было 59 (70,2%) к 25 (29,8%). Средний возраст составил $24,3 \pm 8,3$. Большая часть пациентов (73,8%) относилась к возрастной группе 14-29 лет. Запоры с детства отмечены у 64 (76,2%). Локализация БГ в прямой кишке отмечена у большинства пациентов (52,5% - ректальная форма; 6,3% - наданальная форма). Ректосигмоидная форма зарегистрирована у остальных 41,2%. Подавляющему большинству выполнялась операция Дюамеля в собственной модификации (Г. И. Воробьев, С. И. Ачкасов, 2009).

ГЛАВА 2. ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА

2.1. Эмбриогенез энтеральной нервной системы и развитие болезни Гиршпрунга

Механизм развития БГ тесно связан с закладкой и формированием энтеральной нервной системы (ЭНС). Она представляет собой одну из наиболее сложных частей нервной системы: включает в себя около 100 миллионов энтеральных нейронов. Они разделяются на несколько субпопуляций: мотонейроны, интернейроны, секретомоторные, вазомоторные. Эти нейроны организованы в два концентрических сплетения: миоэнтеральное (Ауэрбахово-названо в честь немецкого анатома L. Auerbach, впервые описавшего это сплетение в 1862 году), расположенное между продольным и циркулярным мышечными слоями и подслизистое (Мейснерово- названо в честь немецкого анатома и гистолога G. Meissner). В ЭНС входят наряду с нейронами глиальные клетки и интерстициальные клетки Кахаля (ИКК). ЭНС играет ключевую роль в обеспечении нормальной моторики ЖКТ. Развитие всех структур ЭНС, кроме ИКК, происходит из нервного гребешка. У человеческого плода клетки нервного гребешка появляются в зоне развивающегося пищевода на 5 неделе гестации и затем начинают мигрировать в краниокаудальном направлении вплоть до 12 недели. Первым формируется миоэнтеральное нервное сплетение, а развитие подслизистого нервного сплетения происходит в течение 12-16 недель гестации путем миграции нейробластов из миоэнтерального сплетения. Отсутствие ганглиозных клеток в стенке кишки при БГ обусловлено нарушением миграции нейробластов из вагусного нервного гребешка (U.Rolle, 2002). Чем раньше останавливается миграция, тем длиннее аганглионарный сегмент. C. Yntma, W. Hammond (1954), Le Douarin и M.

Teillet (1973) впервые продемонстрировали, что абляция вагусного нервного гребешка приводит к нарушению формирования ЭНС. Нормальное развитие ЭНС связано с миграцией, пролиферацией и дифференцировкой клеток предшественников из нервного гребешка, которое контролируется следующими генами: RET, GDNF, NTN, EDNRB, EDN-3, ECE-1, ZFHX1B, SOX10, KIAA 1279, HRFa, PAX3, SIP1 и др. Наибольшее влияние на развитие БГ влияет протоонкоген RET (рецептор тирозинкиназы), мутация которого обнаруживается в 50 % семейных случаев БГ и 15–20 % спорадически (R. Montgomery et al., 1999; D. Newgreen et al., 2002; S. Taraviras et al., 1999).

Риск семейной передачи БГ в 180 раз выше, чем в остальной популяции (S. Moore et al., 1991; E. Ryan et al., 1992). Кроме генетических факторов на процесс дифференцировки нейробластов влияют и различные экзогенные факторы: вирусная инфекция, гипоксия, различные химические агенты и др. (R. Solomon et al., 1996; M. Gershon et al., 1991). Влияние факторов внешней и внутренней среды определяет не только характер изменений нервных сплетений, но и сочетание болезни Гиршпрунга с другими пороками развития, например с такими, как синдромы Дауна, Ваарденбурга, Мовата – Вильсона, Хаддада, Голдберга – Шпринтцена, с аномалиями развития скелета (рис.2), нервной системы и др. (G. Haddad et al., 1978; J. Reynolds et al., 1983; K. Garver et al., 1985; C. Hall, 1981). Кроме того, наблюдается сочетание аганглиоза толстой кишки с нейроэндокринными опухолями и незавершенным поворотом кишечника (С.И. Ачкасов, 2003; H. Gabra et al., 2007; Y. Murakumo et al., 2006).

Большинство случаев БГ выявляются в период новорожденности и детства — у 94 % пациентов диагноз устанавливают до 5-летнего возраста (S. Kleinhaus et al., 1979; K. Ikeda, 1984). Редко БГ диагностируется у взрослых пациентов. В этих случаях она имеет менее выраженную клиническую картину, так как гипертрофия проксимальных иннервированных отделов

толстой кишки позволяет компенсировать сужение в зоне гипо- или аганглиоза. Кроме того, эти пациенты часто освобождают кишку от каловых масс, используя слабительные и клизмы. Постепенно наступает декомпенсация моторно-эвакуаторной функции толстой кишки и состояние ухудшается. Консервативные мероприятия становятся неэффективными, и часто такие пациенты поступают в лечебные учреждения по экстренным показаниям с кишечной непроходимостью (F. Chen et al., 2006).



Рис.2. Болезнь Гиршпрунга в сочетании с остеохондродистрофией
(собственное наблюдение, пациентка В. 28 лет)

2.2. Интерстициальные клетки Кахаля и их роль в патогенезе болезни Гиршпрунга

Интерстициальные клетки Кахаля — клетки, играющие важнейшую роль в управлении спонтанной моторикой желудочно-кишечного тракта, в том числе задающие частоту медленных волн электрического потенциала

(водители ритма, пейсмейкеры) гладкой мышечной ткани, которые, в свою очередь, определяют частоту перистальтики различных отделов ЖКТ (K. Sanders et al., 2010; M. Sean, 2006). Кроме того, эти клетки выполняют роль посредников между энтеральными мотонейронами через контакты, похожие на синапсы между варикозными окончаниями нервов и межмышечными ИКК (S.Ward et al., 2004).

ИКК названы в честь крупнейшего испанского нейрогистолога, Нобелевского лауреата (премия по физиологии и медицине 1906 г. совместно с Камилло Гольджи) Сантьяго Рамон-и-Кахаль (Ramon y Cajal), описавшего их в 1893 г. С. Рамон-и-Кахаль (рис.3) считал, что обнаруженные им в головном мозге клетки являются особыми элементами нервных сплетений.

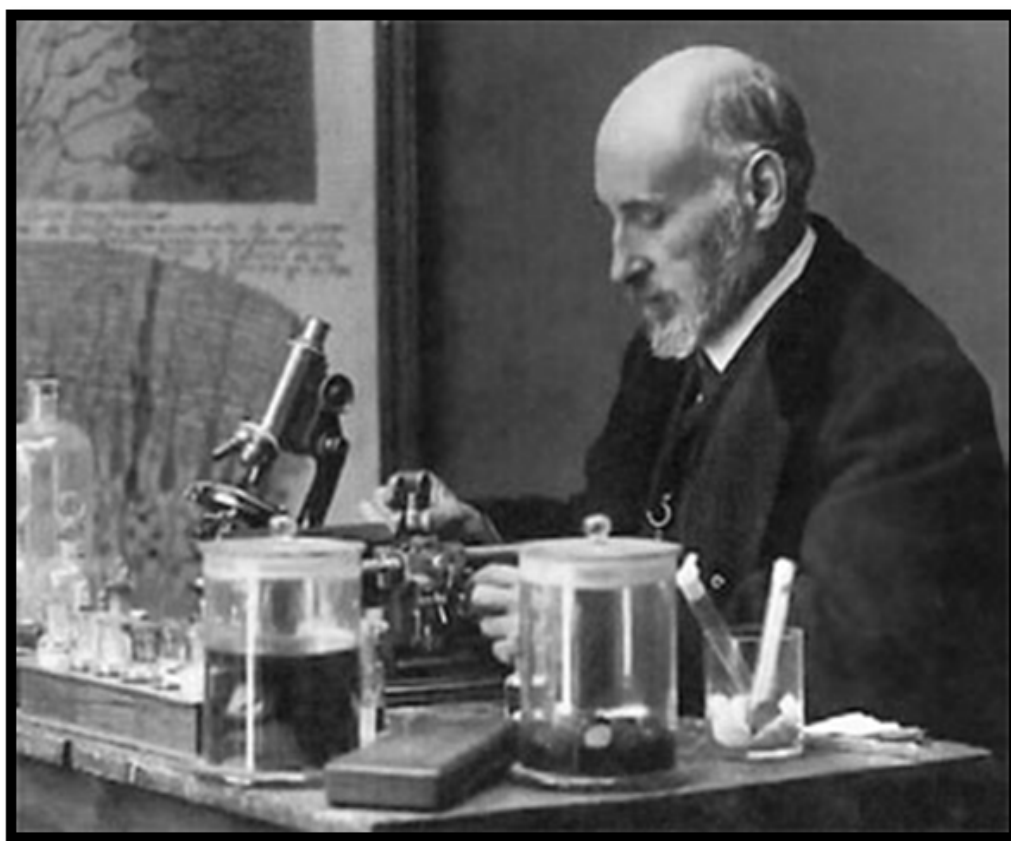


Рис.3. Сантьяго Рамон-и-Кахаль (1852 – 1934)

Электрофизиологические доказательства роли этих клеток в установлении ритма медленных волн гладких мышц желудка и кишечника были получены только в конце XX в. (J. Huizinga, 1998; S. Iino, 2006). Эти фибробластоподобные клетки идентифицированы в толстой кишке электронной микроскопией (M. Fausone-Pellegrini, 1977; L. Thuneberg, 1980) и иммуногистохимией на c-kit протеин (H. Maeda et al., 1992) и впоследствии названы ИКК (рис.4). Они имеются во всех отделах пищеварительного тракта от нижней трети пищевода до внутреннего сфинктера ануса.

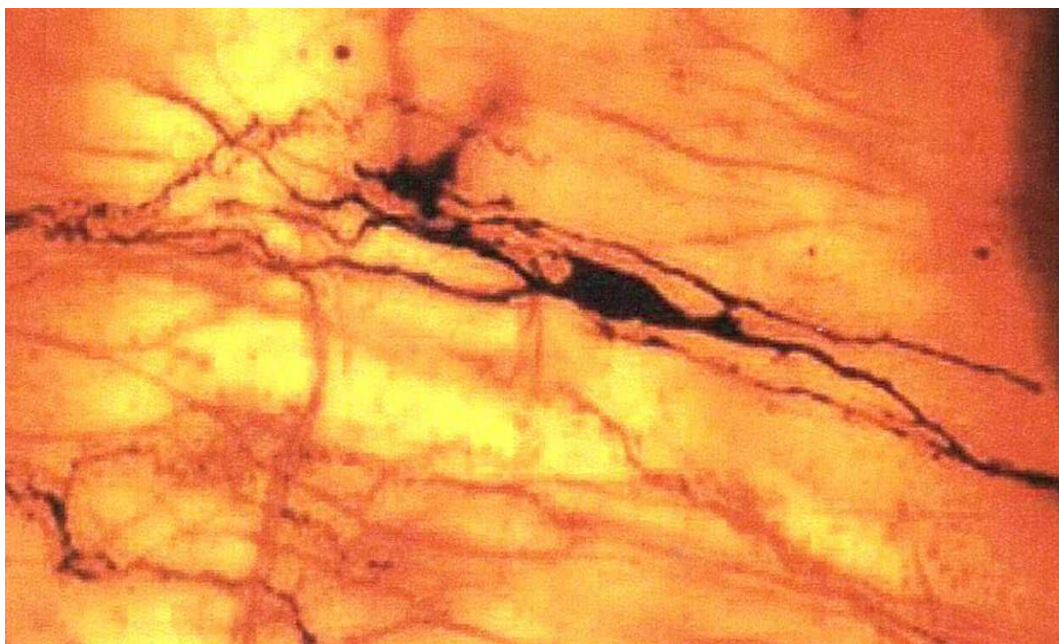


Рис.4. Клетка Кахаля головного мозга, окрашенная и сфотографированная самим автором (Музей Кахаля, Мадрид)

Морфологически выделяют различные субтипы ИКК, которые имеют специфическое распределение в ЖКТ. Каждый субтип имеет общие ультраструктурные признаки, такие как количество митохондрий, филаментов, форма синапсов с аналогичными клетками и гладкомышечными клетками и др. ИКК образуют сети клеток, ассоциированные с гладкой мускулатурой

органа, и имеют тесные связи с нервными волокнами, иннервирующими данный орган (Л.И. Арчакова, 2004; Т. Komuro, 2006).

Гладкомышечные клетки вместе с ИКК через синапсы образуют функциональные единицы, которые таким образом позволяют ритмично синхронизировать сокращения и расслабления (рис.5). Разные субпопуляции ИКК отличаются не только морфологически, но и своими физиологическими функциями (G. David, 2006; G. Hirst, 2003; F. de Lorijn et al., 2005; D. Newgreen, 2002).

Выделяют ИКК подслизистые (ИКК-SM), подслизистого сплетения (ИКК-SMP), глубокой порции мышечного сплетения (ИКК-DMP), миоэнтерального сплетения (ИКК-MP), циркулярного мышечного слоя (ИКК-СМ), продольного мышечного слоя (ИКК- LM) и субсерозные (ИКК-SS).

Подслизистые ИКК и подслизистого сплетения находят обычно между подслизистым сплетением и глубокой порцией циркулярного мышечного слоя в пилорическом отделе желудка и толстой кишки.

ИКК глубокой порции мышечного сплетения ассоциированы с нервными пучками и со слоями циркулярного мышечного слоя. Эти мультиполярные клетки ориентированы как вокруг нервных волокон, так и вокруг миофибрилл.

ИКК миоэнтерального сплетения представляют собой мультиполярные клетки с 3-5 первичными цитоплазматическими отростками, имеющими вторичные и третичные отростки, которые соединяют их друг с другом и с нейронами. Такая форма клеточной сети наблюдается вокруг миоэнтерального сплетения в пространстве между продольным и циркулярным мышечными слоями.

ИКК циркулярного мышечного слоя - в основном биполярные клетки, ориентированные вдоль оси гладкомышечных клеток. Распределение и форма этих клеток могут отличаться в зависимости от уровня ЖКТ. На эти

клетки похожи и ИКК продольного мышечного слоя, но в отличие от первых они встречаются в кишке намного реже. Субсерозные ИКК имеют звездчатую форму, расположены в субсерозном слое и обнаружены в тонкой и толстой кишках (Т. Komuro, 2006).

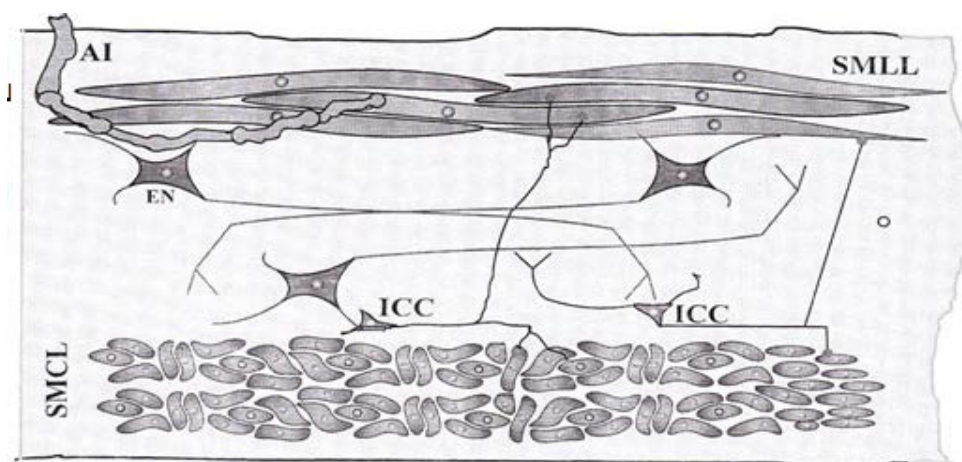


Рис.5. Связи ИКК с элементами кишечной стенки: AI — автономная иннервация, SMCL — циркулярный мышечный слой, SMLL — продольный мышечный слой, ICC — ИКК, EN — нейрон кишечной стенки (R. Nunez, 2009)

Гипотеза L. Thuneberg (1982 г.) о том, что ИКК являются пейсмекерами мускулатуры ЖКТ аналогично пейсмекерам проводящей системы сердца, постепенно подтверждается данными морфофизиологических исследований. У свежевыведенной культуры клеток ИКК выявлена спонтанная ритмическая активность (S. Ward et al., 1994). ИКК спонтанно производят ритмические волны деполяризации. Эти волны деполяризации пассивно изменяют потенциал соседней гладкомышечной клетки, что в свою очередь активирует кальциевые каналы и гладкомышечные клетки ритмично сокращаются. Особо стоит отметить, что задаваемые частоты в разных органах отличаются

и этот факт является центральным в диагностике моторных расстройств ЖКТ с использованием электрогастроэнтерографии.

Дисфункция ИКК фактически имеет место у многих пациентов с нарушениями транзита по ЖКТ (пилорический стеноз у детей, БГ, толстокишечная псевдообструкция, диабетическая гастроэнтеропатия и др.) В их патогенезе ключевую роль играет нарушение генерации медленных волн. Пейсмекерные нарушения могут вызвать дисмоторикоподобный синдром, названный «ЖКТ-аритмией» (W. Meier-Ruge et al., 1972; U. Rolle et al., 2002; A. Burns, 2007; K. Horiguchi et al., 2001; J. Vanderwinden, 1999).

Многие годы электронная микроскопия была единственным и надежным методом исследования ИКК (E. Howard, 1970; F. Pellegrini, 1977).

C-kit — рецептор тирозинкиназы — играет ключевую роль в их развитии, поэтому в последние годы проводились многочисленные иммуногистохимические исследования ИКК, несмотря на то, что электронная микроскопия остается «золотым стандартом» для их идентификации. C-kit-протеин является продуктом экспрессии c-kit-протоонкогена, расположенного на хромосоме 4q11-21. Это трансмембранный белок, имеющийся в норме в мастоцитах, меланоцитах, клетках Лейдига, сперматогониях, гемопоэтических стволовых клетках и в клетках Кахаля. Внеклеточный фрагмент молекулы этого белка является рецептором к фактору роста стволовых клеток, а внутриклеточный участок — это протеинкиназа, регулирующая фосфорилирование различных сигнальных молекул, влияющих на деление клетки, апоптоз, адгезию, хемотаксис и реорганизацию актина (S. Torihashi et al., 1995; S. Gibbons et al., 2009; S. Iino, 2011).

Индукцированная мутация c-kit-протоонкогена (ACK2 — anti-c-kit receptor antibody), а также блокирование его функции с использованием моноклональных антител в эксперименте на мышах приводит к тяжелому нарушению моторики ЖКТ — летальной паралитической непроходимости,

что доказывает роль c-kit-протеина в идентификации ИКК и пейсмекерную функцию последних (W. Meier-Ruge et al., 1999; H. Maeda et al., 1992; C. Shuttleworth et al., 1991).

Для иммуногистохимического исследования на ИКК при различных нарушениях моторики используют моноклональные антитела к CD 117 (специфичность — 95 %) и к CD 34, основной нейрональный маркер — НАДФ-диафору, гемоксигеназу 2, выявляющую оксид углерода (CO), который является эндогенным посредником между ИКК и гладкомышечными клетками в ЖКТ (J. Vanderwinden et al., 2000; A. Piotrowska et al., 2003; M. Garrity et al., 2009). Иммуногистохимический метод в последние годы позволил выявить особенности распределения и структуру ИКК при БГ. Vanderwinden и др. (2000), впервые используя c-kit иммуногистохимию доказали, что деструкция ИКК наблюдалась не только в зоне аганглиоза. Аналогичную картину они наблюдали и в нормально иннервированной кишке у пациентов с БГ. M. Horisawa и др. не выявили разницы в распределении ИКК в аганглионарной и нормально иннервированной кишке при БГ. S. Rolle и др. (2002) подтвердили иммуногистохимически патологическое распределение ИКК не только в аганглионарной зоне, но и по всей длине кишки, удаленной при БГ. Эти исследования позволяют предположить, что причиной нарушения моторики кишки после выполнения рутинных вмешательств по поводу БГ у взрослых является снижение количества ИКК в ободочной кишке, что встречается при БГ не только в аганглионарной зоне, но и в нормоганглионарной кишке. Для улучшения результатов хирургического лечения БГ Bertolli и др. в 2006 г. разработали новый патоморфологический протокол быстрой оценки ИКК в стенке кишки (J. Vanderwinden et al., 1996; A. Yamataka et al., 1995; M. Horisawa 1998).

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

3.1. Распространенность болезни Гиршпрунга

Средняя частота встречаемости БГ составляет 1 случай на 5000 новорожденных (от 1/2000 до 1/12000). Распространенность в различных регионах может варьировать: в Дании - 1 на 7165 (1994), Японии – 1 на 5343 (2005), Калифорнии - 1 на 5405 (1998), Омане – 1 на 3070 (1997). (M.Bodian, 1963; E.Passarge, 1967; J.Orr, 1983; K. Ikeda, 1984; M.Russell, 1994; A Rajab et al.,1997; S. Suita et al., 2005). Наибольшая частота встречаемости (1 на 1370) зарегистрирована в Микронезии (B.Meza-Valencia, 2005). Повышение уровня встречаемости БГ в некоторых этнических группах по-видимому связано с относительно высоким уровнем эндогамии.

Встречаемость БГ у взрослых неизвестна. По данным А. М. Аминова (1979) это не более 5-7% от всей группы пациентов с БГ. Возраст установления диагноза у взрослых может варьировать от 10 до 73 лет. По данным разных авторов большинство пациентов моложе 30 лет. Соотношение встречаемости у мужчин и женщин составляет 4/1. По данным ряда авторов преобладание мужчин наблюдается и у взрослых пациентов с БГ.

3.2. Классификация болезни Гиршпрунга

Наиболее ранней классификацией можно считать предложенную в 1899 году L. Concetti, в которой он выделял макроколон (удлинение толстой кишки), мегаколон (удлинение и расширение кишки), эктаколон

(врожденные эктазии одного или нескольких отделов толстой кишки). Löwenstein в 1907 году разделил все виды мегаколона на две группы: врожденный идиопатический мегаколон и псевдомегаколон.

А. И. Абрикосов (1909) выделял псевдомегаколон как расширение кишки на фоне механических препятствий и врожденный мегаколон или истинная БГ.

В 1951 году С. Lee предложил три группы мегаколона и соответствующее лечение при каждой форме. Первая – истинная БГ (операция Свенсона), вторая – функциональный мегаколон при идиопатическом расширении толстой кишки (медикаментозная терапия), третья - симптоматический или органический мегаколон (оперативное лечение).

В 1958 С. Я. Долецкий разделил мегаколон на первичный и вторичный. К первичному он относил врожденное недоразвитие узлов парасимпатического сплетения, гигантизм с преимущественным расширением диаметра кишки или с преимущественным удлинением кишки (мегадолихоколон). Ко вторичному относил случаи врожденного механического препятствия (стенозы прямой кишки и свищи), приобретенные механические препятствия (травмы, воспалительные процессы) и приобретенное поражение узлов парасимпатического сплетения (вследствие гиповитаминоза В1).

Часть из перечисленных классификаций имеют только исторический интерес. Современные классификации БГ опираются на основные патоморфологические и клинические проявления. Наиболее практичной и распространенной является классификация БГ по протяженности аганглионарного сегмента (табл.1).

Тотальный кишечный аганглиоз (от двенадцатиперстной кишки до прямой кишки) встречается крайне редко.

Таблица 1

Классификация БГ по протяженности аганглионарного сегмента

Формы БГ		Вовлеченный сегмент	Частота
Короткие	Ультракороткая	< 1/3 дистального отдела прямой кишки	До 25 %
	Короткая	Ректальная или ректосигмоидная	>50 %
Длинные	Длинная	Супрасигмоидная	<15 %
	Тотальная толстокишечная	Толстая кишка $\pm$ 30 см дистального отдела подвздошной кишки	3–12 %
	Интестинальная	>30 см дистального отдела подвздошной кишки	До 4 %

Классификация БГ у взрослых, разработанная в Государственном Научном Центре колопроктологии России (Г.И. Воробьев, 1982), базируется на тех же критериях оценки болезни, которые используются в педиатрической практике.

Выделяют следующие **анатомические формы заболевания**:

- наданальная — зона поражения локализуется в нижеампулярном отделе прямой кишки;
- ректальная — недоразвитие интрамурального нервного аппарата распространяется на всю прямую кишку;
- ректосигмоидная — аганглиоз занимает всю прямую и часть или всю сигмовидную кишку;

- субтотальная — в аганглионарный сегмент вовлечена поперечная ободочная кишка;
- тотальная — поражение всей толстой кишки.

По локализации расширения кишки выделяют следующие формы:

- мегаректум;
- мегасигма;
- левосторонний мегаколон;
- субтотальный мегаколон (рис.6);
- тотальный мегаколон;
- мегаилеум.

По степени компенсации расширенных отделов толстой кишки различают следующие формы БГ:

- компенсированную (запоры по 3–7 дней, разрешаются с помощью слабительных и клизм);
- субкомпенсированную (запоры более 7 дней, консервативные мероприятия не всегда эффективны);
- декомпенсированную (отсутствие стула, несмотря на интенсивные мероприятия по опорожнению кишки, нарастание признаков кишечной непроходимости).

По клиническому течению заболевания выделяют:

- ☐ типичный (детский) вариант (запоры с рождения);
- ☐ пролонгированный вариант (раннее появление запоров с медленным прогрессированием болезни);

□ латентный вариант (первые запоры появляются после 14 лет и постепенно прогрессируют).

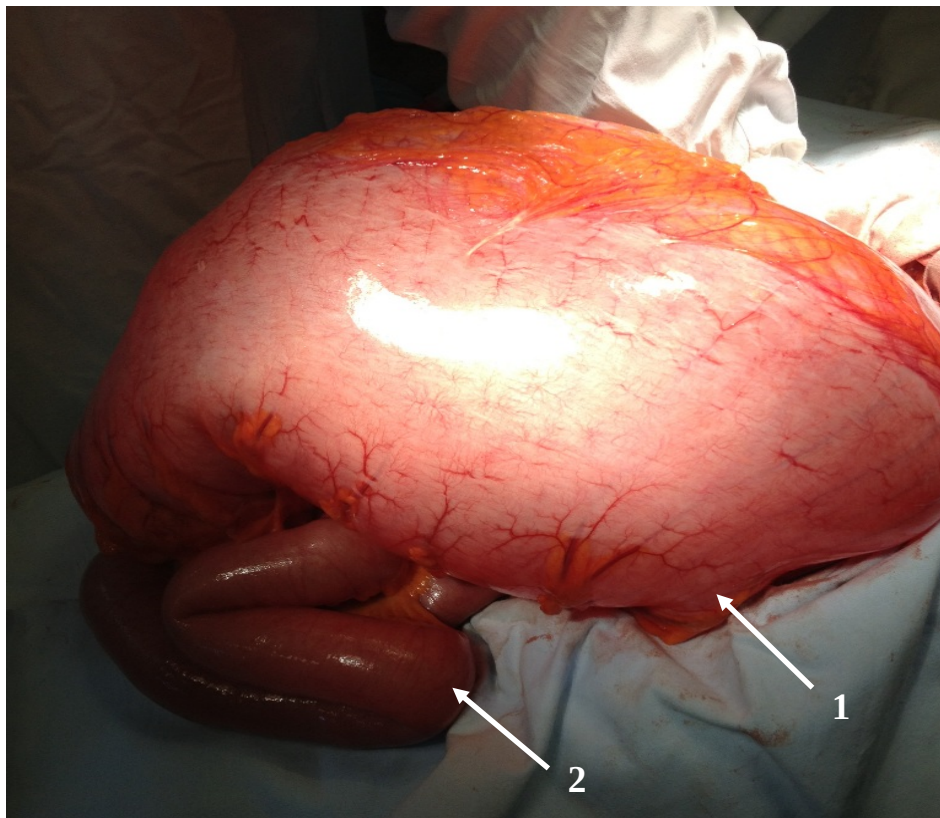


Рис.6. Субтотальный мегаколон (интраоперационное фото, пациент Л. 59 лет, ректальная форма БГ): 1 — мегаколон, 2— тонкая кишка

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА

4.1. Клинические признаки

Диагностика БГ основывается на клинической картине и данных обследования. Клинические проявления БГ обусловлены отсутствием перистальтики в пораженной зоне и компенсаторными изменениями в вышележащих отделах толстой кишки. На рисунке 7 показан типичный внешний вид пациента с БГ, страдавшего запорами с рождения.



Рис.7. Внешний вид пациента Л. 59 лет, ректальная форма БГ

Основной и наиболее характерный признак БГ это хронический запор. Запоры могут быть как с самого рождения, так и появиться впервые намного позже (D. Teitelbaum et al., 1998; A. Felman et al., 1971). Остальные симптомы в виде метеоризма, болей в животе, интоксикации, наличия фекалом, увеличение живота связаны с задержкой каловых масс в кишке. Степень выраженности этих симптомов зависит от эффективности методов, направленных на опорожнение кишки. Клиническая картина болезни становится более «мягкой» при своевременном очищении кишки. Для подтверждения вариабельности клинического течения БГ можно привести описание случая, приведенного D. Geib, I. Jones в 1902 году.

Пациент был здоров до 11 лет. В это время у него развился запор, продолжавшийся 3 месяца. Лечение было безрезультатным. В возрасте 20 лет не было испражнений по 3—4 месяца. По совету гомеопата он принял 20 капель кротонowego масла в течение 12 часов, но безуспешно — испражнение последовало лишь спустя несколько недель. В последующие 7 лет деятельность кишечника была правильна. В возрасте 29 лет после простуды пациент не имел стула в течение 5 месяцев и 3 дней. После некоторого промежутка запор снова продолжался 6 месяцев 14 дней. На 6 лет функция кишечника как будто восстановилась, а затем у пациента не было стула с 18 июня 1900 года до 21 июня 1901 г., то есть 1 год и 3 дня. В течение этого периода пациент свободно ел и работал, дыхание было нормальным, мочеиспускание тоже, и лишь только во время приступа боли моча была темнее, чем обычно. Его сильно беспокоили газы, и тогда ему приходилось лежать на правом боку. Живот был сильно растянут, печень и желудок оттеснены к грудобрюшной преграде. Ложные ребра резко выступали. Была некоторая чувствительность в области сигмовидной кривизны, но в остальных частях живота пациент легко выносил и сильное давление. Беспокоившие его газы уменьшались в количестве после приемов

валерианы, сумбула и асафетиды. 19 июня 1901 г. у больного был приступ болей. Живот найден сильно растянутым, ободочная кишка в виде твердого тяжа шириной около 15 см. При исследовании пальцем прямая кишка оказалась настолько наполненной твердым калом, что пальцем нельзя было произвести в нем вдавления. Задний проход был расширен, а кал удален при помощи костяной острой ложечки и горячей воды. Дальнейшие манипуляции отложены ввиду сильной боли, испытываемой пациентом, и назначены клизмы из оливкового масла. Таким образом в течение 10 дней удалось вывести около 8 галлонов (35,2 л, или 140 стаканов) кала. «Это вызвало чрезвычайную радость в семье». Было назначено лечение, состоявшее из железа, стрихнина и массажа. С этого времени кишка действовала правильно. Иногда приходилось прибегать к клизмам, но вес значительно прибавился. После поездки верхом 8 января пациент почувствовал себя хуже и 10 января ночью, в возрасте 35 лет, внезапно скончался, сидя на горшке. При вскрытии напряжение живота было так велико, что после разреза белой линии достаточно было некоторого натяжения для того, чтобы разорвать брюшные мышцы. Наиболее утолщены были селезеночная кривизна, поперечная ободочная кишка и нисходящая часть сигмовидной кривизны. Эти части были наиболее растянуты. Самая широкая часть кишки имела в окружности 40 см. Прямая кишка была закупорена твердым куском кала величиной с гусиное яйцо. Желудок и тонкие кишки были пусты. Грудобрюшная преграда была приподнята справа до уровня 4-го ребра. Сердце и легкие смещены.

Характерным для этого случая как и для многих других взрослых пациентов с БГ является наличие длительных периодов относительной компенсации функции кишки. Естественное течение болезни даже с учетом вспомогательной консервативной терапии в итоге приводит к декомпенсации болезни.

4.2. Общая характеристика клинических наблюдений

Клиническое исследование основано на результатах обследования и лечения 70 взрослых пациентов с рентгенологически и морфологически подтвержденным диагнозом БГ, пролеченных в клинике кафедры хирургии БелМАПО на базе проктологического отделения УЗ «Минская областная клиническая больница» в период с 1973 по 2012 г. Всем им было проведено хирургическое лечение.

По виду оперативного пособия пациенты были разделены на три группы. В **первую группу** были включены 34 пациента, находившихся в проктологическом отделении УЗ «МОКБ» в период с 1973 по 2001 г., которым была выполнена резекция мегаколона, левосторонняя гемиколэктомия или субтотальная колэктомия и внутрибрюшная резекция прямой кишки с колоректальным анастомозом «конец в конец» (таблица 3). Во **вторую группу** были включены 16 пациентов, находившихся на лечении в проктологическом отделении УЗ «МОКБ» в период с августа 2002 г. по апрель 2008 г., которым проводилось двухэтапное хирургическое лечение с левосторонней гемиколэктомией, низкой передней резекцией прямой кишки, культей анального канала и концевой колостомией на первом этапе и колоанальным анастомозом «конец в конец» на втором. Учитывая неудовлетворительные отдаленные функциональные результаты лечения в первой и второй группах пациентов, с 2008 г. на основе вышеприведенных литературных данных, собственного клинического опыта и выполненных в двух ретроспективных группах пациентов нейроморфологических исследований макропрепаратов толстой кишки был предложен и внедрен новый способ хирургического лечения. Он включал дистальную субтотальную колэктомию, мезоректумэктомию, аппендэктомию, антеградное низведение слепой кишки в малый таз к анальному каналу и

формирование антиперистальтического степлерного цекорезервуарно-анального анастомоза «конец в конец» (**третья группа**, 20 пациентов). По показаниям в этой группе накладывалась проксимальная превентивная петлевая илеостома. Распределение пациентов всех трех групп по возрасту и полу представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст	Пол		Итого
	мужской	женский	
14–29 лет	30	16	46
30–49 лет	8	11	19
Старше 50 лет	1	4	5
Всего, чел. (%)	39 (55,7)	31 (44,3)	70 (100)

Их возраст варьировал от 14 до 65 лет (в среднем — $25 \pm 11,9$ лет). Как видно из таблицы, подавляющее большинство пациентов (65,7%) было моложе 30 лет и лишь 7,1% — старше 50 лет. Среди обследованных и пролеченных было больше мужчин (55,7 %). Преобладание мужского пола наблюдается, по данным различных авторов, и среди пациентов детского возраста с болезнью Гиршпрунга.

Анализ вариантов выполнения операций в первой и второй группах представлен в таблице 3.

Таблица 3

Объем резекции толстой кишки в первой и второй группах пациентов

Виды операций	Количество пациентов, чел. (абс/%)	
	первая группа (с 1973 по 2001 г.)	вторая группа (с 2002 по 2008 г.)
Свенсона	6 (17,7)	–
Дюамеля	2 (5,8)	–
Соаве	1 (2,9)	–
Резекция сигмы или ЛГКЭ + передняя резекция прямой кишки с низведением ободочной кишки в анальный канал	16 (47,1)	–
ЛГКЭ + низкая передняя резекция прямой кишки с концевой колостомой на 1-м этапе	–	8 (50)
ЛГКЭ + низкая передняя резекция прямой кишки (на 2-м этапе)	–	4 (25)
Расширенная ЛГКЭ + передняя резекция прямой кишки	6 (17,7)	–
СКЭ + передняя резекция прямой кишки	3 (8,8)	–
СКЭ с концевой колостомой	–	1 (6,25)
Петлевая илеостома на 1-м этапе	–	1 (6,25)
Петлевая колостома на 1-м этапе	–	2 (12,5)
Итого	34 (100)	16 (100)

Примечание: ЛГКЭ – левосторонняя гемиколэктомия, СКЭ – субтотальная колэктомия

16 пациентам первой группы (47,1 %) выполнялись резекция сигмовидной кишки или ЛГКЭ и передняя резекция прямой кишки с низведением ободочной кишки и колоректальным соустьем «конец в конец» или низведением за анус. В одном случае проводилась операция Соаве, но без удаления слизистой из-за технических сложностей при выполнении этой процедуры. В последние годы наблюдения в этой группе производилось удаление толстой кишки в объеме СКЭ и передней резекции прямой кишки с колоректальным анастомозом (6,25 % наблюдений), что было обусловлено неудовлетворительными послеоперационными и отдаленными функциональными результатами предшествовавших в этой же группе левосторонних резекций ободочной кишки с внутрибрюшной резекцией прямой кишки и первичным колоректальным анастомозом.

Поэтому во второй группе пациентов с 2002 г. в 12 (75 %) из 16 наблюдений на первом этапе выполняли ЛГКЭ с низкой передней резекцией прямой кишки, формированием концевой трансверзостомы и культи анального канала. Через 3–5 месяцев на 2-м этапе формировали аппаратный колоанальный анастомоз «конец в конец». При этом в 9 случаях (56,3 %) дополнительно резецировали на 2-м этапе часть ободочной кишки с колостомой. Варианты завершения операции и виды анастомозов в первой и второй группах показаны в таблице 4.

Учитывая неудовлетворительные ранние послеоперационные и отдаленные функциональные результаты в обеих ретроспективных группах, в третьей группе (20 пациентов) с 2008 г. был увеличен объем резекции ободочной кишки, предложен и внедрен новый способ хирургического лечения БГ у взрослых пациентов: дистальная субтотальная колэктомия, аппендэктомия, мезоректумэктомия по Хилду, степлерный цекорезервуарно-анальный анастомоз (Патент Респ. Беларусь, № а 20100654; заявл. 2010). По показаниям в этой группе формировалась превентивная петлевая илеостома. Подробное патогенетическое обоснование объема и этапности

хирургического лечения БГ у взрослых в основной группе пациентов будет дано в главе 7.

Таблица 4

Варианты анастомозирования в ретроспективных группах пациентов

Вид анастомоза		Количество пациентов чел. (абс/%)	
		первая группа	вторая группа
Сигмоанальный «конец в конец» по Свенсону	Ручной	6 (17,65)	–
Сигморектальный «конец в бок» по Дюамелю	Ручной	2 (5,9)	–
Сигморектальный по Соаве	Ручной	1 (2,9)	–
Сигморектальный «конец в конец»	Ручной	8 (23,5)	–
	С низведением за анус	4 (11,8)	–
Трансверзоректальный «конец в конец»	Ручной	6 (17,65)	1 (6,25)
	С низведением за анус	3 (8,9)	–
Трансверзоанальный анастомоз «конец в конец»	Аппаратный	–	12 (75)
	С низведением за анус	1 (2,9)	–
Асцендоректоанастомоз «конец в конец»	Ручной	2 (5,9)	–
	Аппаратный	–	3 (18,75)
	С низведением за анус	1 (2,9)	–
Всего		34 (100)	16 (100)

В диагностике болезни Гиршпрунга используют рентгенологические методы, аноректальную манометрию с оценкой ректоанального ингибиторного рефлекса, ацетилхолинэстеразный тест, биопсию стенки прямой кишки (Ю.Ф. Исаков, 1985; О.С. Мишарев, 1986; А. Н. Никифоров, 2008; R. Aldridge, 1968; F. De Lorig et al., 2006).

4.3. Алгоритм обследования взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга

Если у детей при наличии типичной клинической картины в виде ранних запоров, вздутия живота и наличия на ирригограмме суженной зоны с воронкообразным переходом в супрастенотическое расширение поставить диагноз БГ не представляет трудностей, то у взрослых диагностика данного заболевания является более сложной задачей. Скудная симптоматика и длительное компенсированное течение болезни затрудняют диагностику на более ранних этапах. Клинические проявления БГ у взрослых связаны с декомпенсацией функции толстой кишки, время появления которой зависит от протяженности зоны поражения, темпов увеличения пищевой нагрузки и эффективности консервативных методов терапии запоров.

В связи с этим при диагностике БГ у взрослых необходимо более тщательное и полное обследование, которое должно включать изучение анамнеза заболевания, клинико-лабораторных данных, исключение психоневрологической и эндокринной патологии, ректороманоскопию, ирригоскопию, исследование запирающей функции прямой кишки, определение ацетилхолинэстеразной активности в биоптатах слизистой прямой кишки. Кроме этого, для дифференциальной диагностики могут понадобиться колоноскопия, изучение кишечного транзита, полнослойная

биопсия стенки прямой кишки по Свенсону. Использованный диагностический алгоритм приведен на рисунке 8.



Рис.8. Использованный диагностический алгоритм при БГ
у взрослых

4.4. Рентгенодиагностика

Рентгенологическое исследование при БГ включает в себя как обзорную рентгенографию живота, так и ирригоскопию. На обзорном снимке живота при БГ можно обнаружить наличие раздутых петель толстой кишки,

иногда достигающих значительных размеров; каловые камни; высокое стояние куполов диафрагмы, как на рисунке 9. Перечисленные симптомы не являются патогномоничными для БГ, но в сочетании с клиническими данными могут позволить предполагать наличие БГ.



Рис.9. Рентгенограмма пациента Л., 59 лет, ректальная форма БГ: высокое стояние левого купола диафрагмы на фоне раздутого мегаколона

Ирригоскопия была первым и на протяжении многих лет единственным методом подтверждения БГ (O. Swenson et al., 1949). Она дает возможность оценить длину пораженного сегмента, транзитной зоны,

степень расширения вышележащих отделов. Все это необходимо при планировании хирургического лечения.

Ирригоскопию выполняют у всех пациентов с подозрением на БГ, которая продолжает оставаться одним из наиболее важных диагностических методов. Типичным у детей является наличие суженной зоны в дистальных отделах толстой кишки с воронкообразным переходом в супрастенотическое расширение (А.И. Ленюшкин, 1990; П.И. Коломейцев, 1999; C.G. Fu et al., 1996). Рентгенологическая диагностика у взрослых представляет более сложную задачу, чем у детей. Ирригоскопия является общепринятым стандартным методом дифференциальной диагностики хронических запоров у взрослых (Э.Г. Малевич, 2008). У них, как правило, не имеется классической рентгенологической картины, как у детей. Особенно сложна диагностика ультракороткого (наданального) аганглиоза, а также гипоганглиоза толстой кишки. Наданальные формы можно выявить с помощью прицельного полипозиционного рентгенологического исследования прямой кишки, при котором обнаруживают плавный переход нормальной по размерам прямой кишки в расширенную сигмовидную. Конусообразная транзитная зона лучше визуализируется в латеральной проекции. Эта картина трактуется как наличие зоны относительного сужения по сравнению с проксимально расположенным мегаколоном (А. Н. Михайлов, 2008). Для облегчения идентификации БГ используется ректосигмоидный индекс (соотношение диаметра прямой кишки к диаметру сигмовидной кишки), который значительно меньше 1,0 при БГ (В.Г. Сварич, 2006). При тотальном аганглиозе толстой кишки на рентгенограммах отсутствует транзитная зона с расширением вышележащих отделов толстой кишки. У взрослых пациентов признаком тотального аганглиоза являются симптомы мегаилеума. Кроме локализации зоны гипо- и аганглиоза ирригоскопия позволяет определить тонус и толщину стенки толстой кишки,

степень и протяженность мегаколона (Г.И. Воробьев, 2009; А.М. Holschneider, 2008; C.G. Fu et al., 1996).

На типичной рентгенограмме как показано на рисунке 10 дифференцируются зона относительного сужения — зона гипо- или аганглиоза, переходная (транзитная) зона, мегаколон, нередко выявляются копролиты в просвете расширенной кишки.

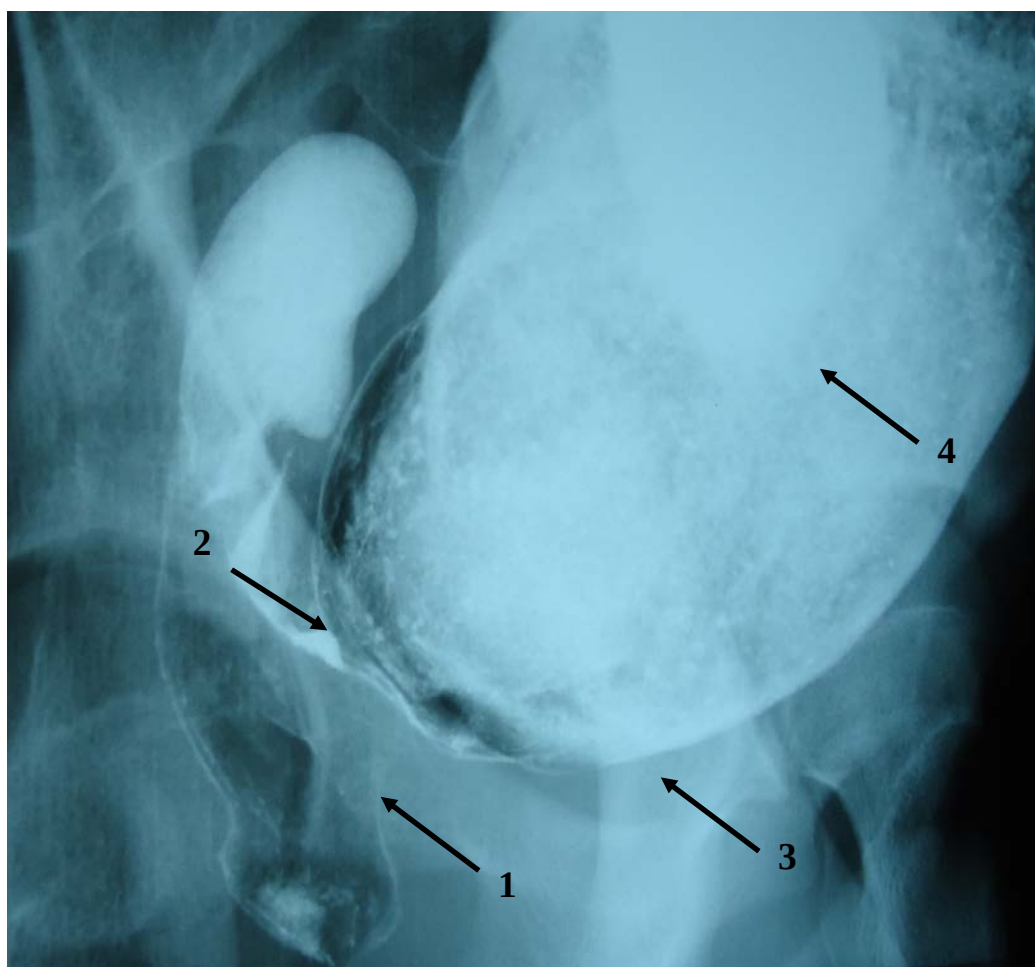


Рис.10. Ирригограмма пациента В., 19 лет, ректальная форма БГ: 1 — зона относительного сужения (зона гипо- и аганглиоза), 2 — переходная зона, 3 — мегадолихосигма, 4 — копролит

4.5. Аноректальная манометрия

Внутренний анальный сфинктер находится под влиянием следующих нервных механизмов: возбуждающих альфа-адренергических нервов, бета – адренергических ингибиторных рецепторов, холинергических нервов, неадренергических и нехолинергических нервов, пептидергической иннервации. Альфа-адренергическая иннервация внутреннего анального сфинктера осуществляется из гипогастральных нервов через возбуждение альфа-адренорецепторов в сфинктере (J. Furness, 1974). Повреждение гипогастральных нервов приводит к снижению сократительной способности сфинктера до 70 % и повышению моторной активности прямой кишки (M. Mizutani et al., 1992).

Стимуляция бета-адренергических ингибиторных рецепторов приводит к мышечной релаксации (C. Friedmann et al., 1968; A. Parks et al., 1969).

Наиболее важную роль в рефлексе релаксации анального сфинктера играют неадренергические, нехолинергические нейроны (НАНХН). Доказательством этого является возможность сохранения этого рефлекса после пересечения гипогастральных и сакральных нервов (J. Garrett et al., 1974).

Влияние холинергической иннервации на сократительную способность анального сфинктера недостаточно изучено.

Пептидергические нейроны играют дополнительную роль в релаксации анального сфинктера, модифицируя адренергическое и холинергическое влияние. Их нейротрансмиттеры: нейропептид Y (NPY), вазоинтнстинальный пептид (VIP), метенкефалин, субстанция P (SP) - участвуют в релаксации анального сфинктера (S. Chakder et al., 1993; R. Lynn et al., 1995).

Рефлекс релаксации анального сфинктера – ректоанальный ингибиторный рефлекс (РАИР) опосредуется через нервные ганглии в

кишечной стенке и соответственно нормальный ректоанальный ингибиторный рефлекс при анальной манометрии свидетельствует об их наличии.

Аноректальная манометрия является скрининговым методом, используемым у всех пациентов с хроническими запорами (Y. Ho, 1996). РАИР проявляется расслаблением внутреннего анального сфинктера в ответ на растяжение прямой кишки (рис.11). Впервые он был описан W. Gowers в 1877 г. и документирован D. Denny-Brown и E. Robertson в 1935 г.

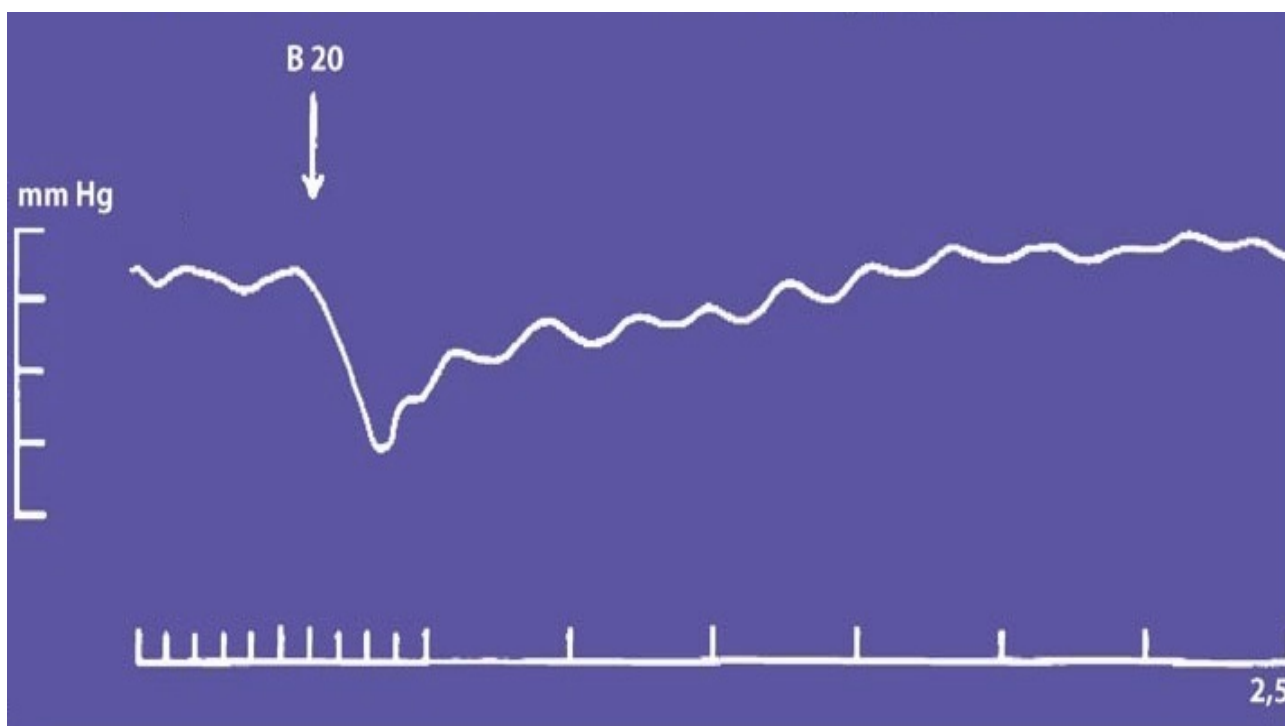


Рис.11. Анальная манометрия: нормальный РАИР при раздувании баллона до 20 мл

При привычном хроническом запоре сегментарные сокращения прямой кишки приводят к спонтанной релаксации анального сфинктера. Психогенная или функциональная анальная ахалазия связана с прерыванием релаксации сфинктера при одновременном произвольном сокращении наружного сфинктера и мышц тазового дна. Миогенная ахалазия анального сфинктера

наблюдается после воспалительного повреждения сфинктера с последующим фиброзом. Манометрически при этом регистрируется незначительная релаксация сфинктера в ответ на раздувание баллона. Миогенная ахалазия чаще встречается у взрослых пациентов, тогда как психогенная наблюдается почти у 90% детей с запорами. Нейрогенная ахалазия анального сфинктера наблюдается при аганглиозе, гипоганглиозе, кишечинальной нейрональной дисплазии и др. . РАИР зависит от внутрикишечной иннервации и поэтому нарушается при БГ. Отрицательный РАИР не всегда является патогномоничным при БГ (Т. Fujimoto,1992; J. Garrett, – 1974; D.J. Gagnon, 1970; W. Gowers, 1877; Y. Ho, 1996; L. Larsson,1988).

Результаты аноректальной манометрии могут быть ложноположительными и ложноотрицательными. Это может быть связано с дисфункцией прямой кишки, нейрональными дисплазиями, сопутствующими заболеваниями и осложнениями БГ (S. Rattan,1995; Sarkar, S. 1992). Поэтому диагностический алгоритм у таких пациентов дополнительно включает гистохимическое и гистологическое исследования стенок прямой кишки (E. Bruder et al., 2007; R. Fishbein, 1986; F. de Lorig et al., 2003).

4.6. Гистохимическая диагностика

Впервые гистохимическое исследование на ацетилхолинэстеразу (АХЭ или AchE) как дополнительный метод подтверждения БГ было проведено W. Meier-Ruge в 1972 г. АХЭ является ферментом, инактивирующим медиатор синаптической передачи в холинергических синапсах — ацетилхолин. Соответственно при отсутствии или снижении количества парасимпатических ганглиев гипертрофируются нервные волокна, накапливается АХЭ. Нормальный ацетилхолинэстеразный тест в

поверхностных биоптатах прямой кишки недостаточен для исключения БГ, как и нормальное окрашивание при одновременном отсутствии ганглиозных клеток (Ю. Дегтярев, 2008; R. Nunez, 2009). Ацетилхолинэстеразный тест в норме и при аганглиозе представлен на рисунке 12.

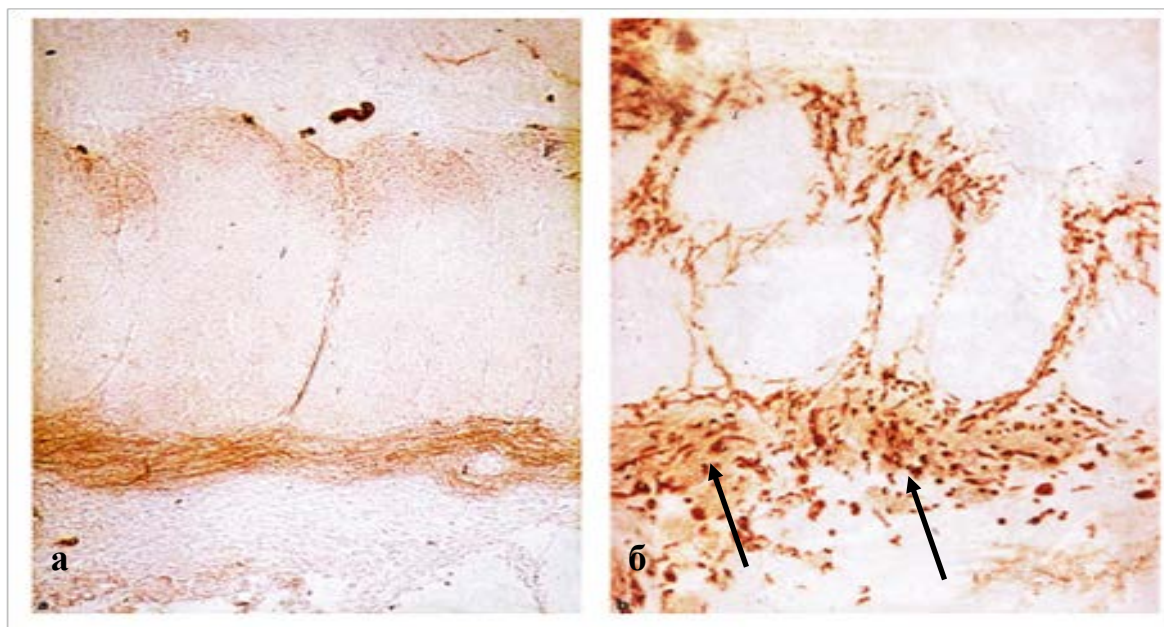


Рис.12. Ацетилхолинэстеразная реакция биоптата слизистой прямой кишки: а — нормально иннервируемая прямая кишка; б — аганглионарная прямая кишка с характерным повышением активности АХЭ в парасимпатических волокнах собственной пластинки слизистой оболочки (указано стрелками), $\times 90$ (A. Holschneider, P. Puri, 2008)

По степени окрашивания выделяют отрицательную, слабopоложительную, положительную и резко положительную реакции. Недостатком гистохимического исследования на АХЭ является его качественный характер, что обуславливает субъективность оценок. Поэтому только резко положительные и отрицательные результаты могут учитываться при диагностике БГ (А. Athow, 1990; М. Filipe, 1983).

Определение АХЭ не является единственной гистохимической реакцией, используемой в диагностике БГ. В последнее время начали применять НАДФ-диафоразную, лактатдегидрогеназную и сукцинатдегидрогеназную реакции. LDH- и SDH- гистохимические реакции позволяют визуализировать нервные ганглии и клетки в подслизистом и межмышечном сплетениях, определять различные аномалии иннервации толстой кишки, похожие на БГ (W. Meier-Ruge,1995; J. Bealer et al.,1994).

Для экспресс-оценки нервных сплетений кишки используют НАДФ-диафоразную и LDH-реакции (8–10 минут), что необходимо для интраоперационного определения проксимальной границы резекции ободочной кишки (W. Meier-Ruge,2005). На рисунке 13 представлена LDH-гистохимическая картина в норме и при аганглиозе. НАДФ-диафоразная реакция выявляет дефицит нитрогенной (NO) иннервации, который имеет место при БГ (рис.14) (U. Rolle et al., 2002; H. Hirakawa et al., 1995; H. Kobayashi,1994; J. Bealer et al.,1994; J. Vanderwinden et al.,1993).

Как было установлено еще А. Dalla-Valle в 1920 г., характерным морфологическим признаком БГ является отсутствие нервных ганглиев в суженном отделе толстой кишки. Аганглиоз начинается на уровне анального кольца и может распространяться проксимально на различную длину (А.Н. Никифоров,1995; A. Dalla-Valle, 1924; B. Smith, 1967; R. Touloukian, 1973).

Для гистологического подтверждения диагноза БГ препараты обычно окрашивают гематоксилином и эозином (Л.П. Аруин, 1998; A.Athow, 1990; H. Baumgarten, 1973; D. Irwin,1932).

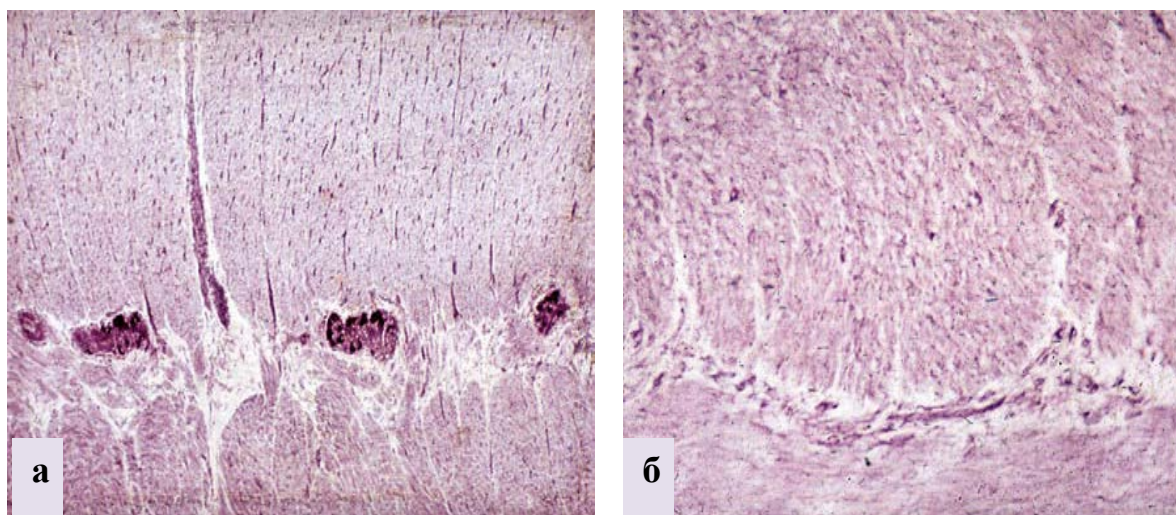


Рис.13. LDH-гистохимическая окраска толстой кишки, а — межмышечное нервное сплетение ободочной кишки в норме и при аганглиозе – б, $\times 150$ (A. Holschneider, P. Puri, 2008)

4.7. Варианты болезни Гиршпрунга

У части пациентов наблюдается клиническая картина, похожая на аганглиоз, несмотря на наличие ганглиев при биопсии — редкие варианты БГ (интестинальная нейрональная дисплазия, гипоганглиоз, незрелость ганглиев, ахалазия внутреннего анального сфинктера, патология гладких мышц кишки) (К. Godbole, 2004; R. Nunez, 2009; P. Puri, 1997). Гипоганглиоз может иметь место в мегаколоне проксимальнее аганглионарного сегмента, но может встречаться и самостоятельно.

Ацетилхолинэстеразный тест биоптатов слизистой не позволяет верифицировать гипоганглиоз. Низкая активность АХЭ и едва развитое подслизистое сплетение могут лишь указывать на наличие гипоганглиоза. В этих случаях требуется LDH-окрашивание.

Гипоганглиоз при этом характеризуется снижением количества LDH-положительных клеток в межмышечном нервном сплетении, едва развитой сетью парасимпатических волокон и низкой активностью АХЭ. Пограничные случаи требуют более тщательного морфометрического анализа (W. Meier-Ruge, 2001; K. Munakata, 1978). Сравнительный морфометрический анализ гипоганглиоза у детей и взрослых представлен на рисунке 15 (R. Nunez, 2009).

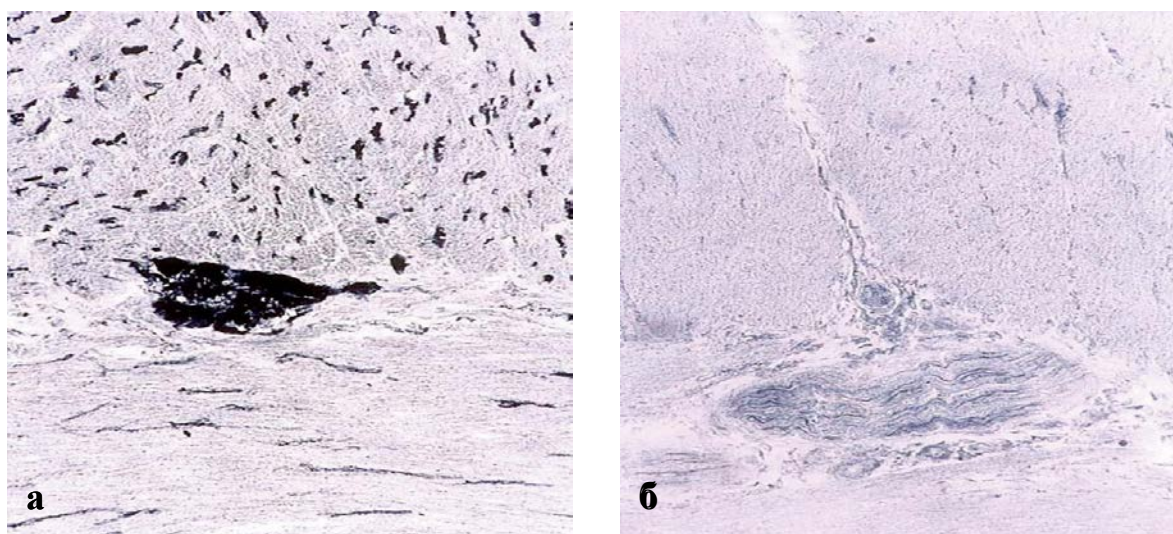


Рис.14. Ободочная кишка (НАДФ-диафоразное окрашивание): а — межмышечное нервное сплетение в норме; б — гипертрофированные нервные волокна в аганглионарной кишке при БГ, ×150
(A. Holschneider, P. Puri, 2008)

Трудно поставить диагноз гипоганглиоза путем биопсии слизистой. Наблюдаются отсутствие или снижение активности АХЭ в собственной пластинке слизистой и отсутствие ганглиев или снижение их количества в подслизистом слое. Характерными гистологическими критериями при полнослойной биопсии являются редкие и маленькие межмышечные ганглии, отсутствие или снижение активности АХЭ в собственной пластинке слизистой, гипертрофия мышечной пластины слизистой и циркулярного

мышечного слоя. Лечение гипоганглиоза подобно лечению аганглиоза включает резекцию пораженного участка с низведением здоровой ободочной кишки (W. Meier-Ruge et al., 1999; U. Rolle et al., 2002; M. Do et al., 2011; P. Puri, 1988).

Задержка отхождения мекония может быть первым симптомом гипоганглиоза, а с возрастом возникают хронические запоры.

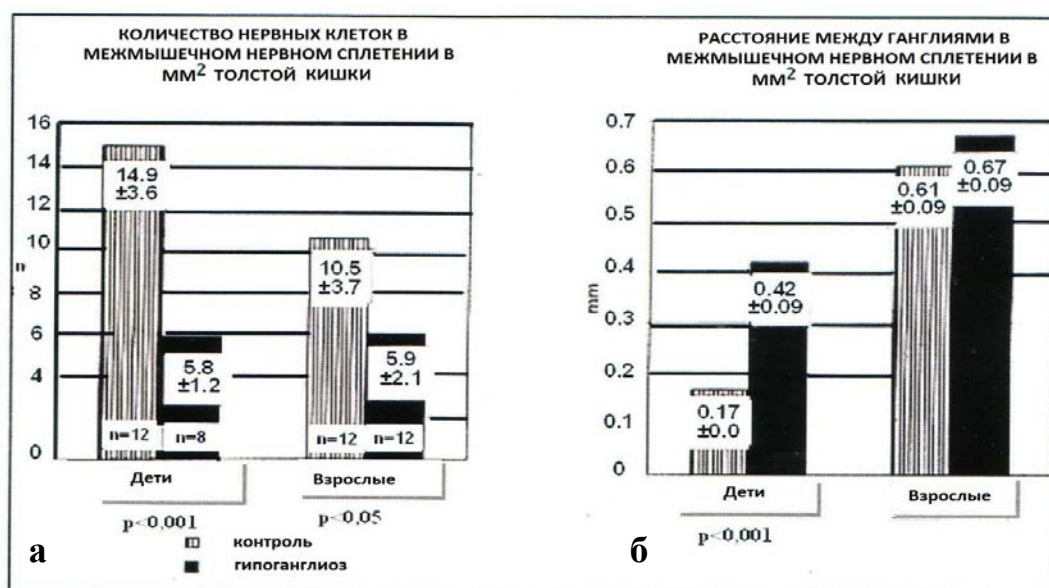


Рис.15. Межмышечное сплетение прямой кишки при гипоганглиозе в сравнении с нормально иннервируемой толстой кишкой: а — количество нервных клеток; б — расстояние между ганглиями (R. Nunez, M. Lopez-Alonso, 2009)

Интестинальная нейрональная дисплазия (IND) в настоящее время расценивается как аномалия развития подслизистого нервного сплетения и характеризуется наличием гигантских ганглиев. Если ганглии в нормальной толстой кишке содержат 4 ± 2 нервные клетки, то при IND «В» — 10 ± 2 . Причем при IND «В» нейронов значительно меньше и они разных размеров (W. Meier-Ruge et al., 1994). Гигантские ганглии не являются специфичными

для IND «В» (они встречаются и в норме), поэтому диагноз IND «В» количественный: следует обнаружить по крайней мере 7 гигантских клеток в 25–30 срезах. IND впервые описана W. Meyer-Ruge в 1971 г. В 1983 г. В. Fadda и соавторы выделили два клинически и гистологически отличающихся субтипа IND. Тип «А» встречается менее чем в 5 % случаев и характеризуется врожденной аплазией или гипоплазией симпатической иннервации. Он проявляется в период новорожденности кишечной непроходимостью и кровавистой диареей. IND «В» у детей первых лет жизни сочетается с общей незрелостью вегетативной нервной системы, поэтому следует избегать постановки этого диагноза на первом году жизни. Дети старше 4 лет с IND «В» страдают хроническими запорами и имеют мало шансов на спонтанное выздоровление. Большинство взрослых пациентов с IND «В» и хроническими запорами с детства имеют более или менее выраженный гипоганглиоз в межмышечном сплетении, который является основной причиной хронического запора. IND «В» часто проявляется персистирующим обструктивным синдромом после операций низведения при БГ. Клиническая картина IND типа «В» похожа на БГ и характеризуется нарушением парасимпатической иннервации. Некоторые исследователи установили, что у 25–35 % взрослых пациентов БГ ассоциирована с IND «В» (Н. Kobayashi et al., 1995; В. Fadda et al., 1983; А. Schaerli, 1992).

Ахалазия анального сфинктера (ААС) клинически проявляется как БГ, но с наличием ганглиев при ректальной биопсии. Истинную нейрогенную ААС необходимо отличать от психогенной и миогенной. Точный патогенез ААС не ясен. Предполагаемыми механизмами являются отсутствие NO иннервации, синаптический дефект, нарушение распределения ИКК во внутреннем анальном сфинктере. Впервые концепцию, аналогичную ахалазии кардии, при ахалазии анального сфинктера предложил Fenwick, который считал ее причиной так называемого идиопатического мегаректума. В лечении ААС используют как консервативные (альфа-адреноблокаторы,

нитраты, ботулиновый токсин, биофидбек-терапия, дилатация сфинктера) так и оперативные (различные виды сфинктеромииотомий) методы. ААС может быть как патологией только самого сфинктера с нормальной иннервацией примыкающей прямой кишки, так и частью так называемой ультракороткой формы БГ. Эта форма болезни впервые описана Davidson и Bauer в 1958 году. Duhamel и Madsen выявили ультракороткую форму БГ у 25% своих пациентов с так называемым идиопатическим мегаколоном. Длина аганглионарного сегмента при ультракороткой форме БГ составляет 2-4 см (T. Tomita et al., 1995; T. O'Kelly et al., 1994; S. Chakder, 1993; R. Lynn et al., 1995; S. Nurko, 1990; T. Oue, 1999; F. Penninckx, 1973; A. Piotrowska, 2003; A. Parks et al., 1969; C. Shuttleworth, 1991).

Моторика кишки есть следствие высококоординированного процесса, зависящего от сократительной способности мышц, пейсмекерной активности ИКК, автономной нервной системы, включая и ЭНС. Некоторые моторные дисфункции, которые объединяют под названием идиопатическая хроническая кишечная псевдообструкция (ИХКПО) могут быть связаны с аномалиями отдельных элементов этого процесса или их сочетанием. Причиной идиопатической хронической кишечной псевдообструкции могут быть миопатии, нейропатии (семейная висцеральная нейропатия и др.), мезенхимопатии (патология сети ИКК) и идиопатические состояния. ИХКПО характеризуется отсутствием пропульсивной перистальтики при отсутствии механического препятствия.

Группа висцеральных миопатий обусловлена дефицитом альфа-актина в мышечном аппарате кишки и наличием фиброза. У пациентов с гладкомышечными аномалиями нет видимых нарушений иннервации, а в образцах при электронной микроскопии выявляются дефекты гладкомышечных клеток (J.Maldonado, 1970; S. Krishnamurthy, 1987; M.Schuffler, 1981; M.Schuffler, 1990; C.Rudolph, 1993; Di Lorenzo, 1999; V. Smith, 1992).

Проводя дифференциальную диагностику необходимо исключить мегаколон вследствие дефицита витамин В1 (энцефалопатия Вернике). При этом вследствие разрушения нейронов ЭНС наблюдается расширение толстой кишки и отсутствие перистальтики.

Из эндокринных причин запоров необходимо исключить гипотиреоз и ВИПому. ВИПома у взрослых - это как правило аденома поджелудочной железы, секретирующая вазоинтестинальный полипептид (G. Iacono, 1998).

Дифференциальной диагностики с БГ у взрослых требует и приобретенная деструкция элементов ЭНС с мегаколоном, наблюдаемая при болезни Шагаса или Американском трипаномозе. Она впервые описана в 1909 году бразильским врачом Карлусом Рибейру Жустиниану Шагасом. Ее возбудителем является простейший паразит *Trypanosoma cruzi*, а переносчиком - клопы подсемейства *Triatominae*. Болезнь Шагаса является эндемической и встречается преимущественно в Латинской Америке (почти у 8 миллионов людей). Приблизительно у 30% болезнь переходит в хроническую форму и из них у 10% наблюдается поражение ЖКТ (в основном пищевода и толстой кишки). Разрушение нейронов кишечной стенки обусловлено влиянием нейротоксина, выделяемого паразитом и аутоиммунного воспалительного ответа. В отличие от БГ при этой патологии может быть поражение сердца, пищевода. Кроме того, для подтверждения диагноза можно выделить антитела к *T. Cruzi*, используя реакцию непрямой иммунофлюоресценции. Лечение тяжелых форм Шагас-мегаколона также является хирургическим (Z. Andrade, 1979; E. Koberle, 1983; J. Goin, 1999).

ГЛАВА 5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

5.1. Основные операции в лечении болезни Гиршпрунга

Радикальное лечение БГ должно быть направлено на удаление аганглионарного сегмента и декомпенсированных отделов толстой кишки. Предложено множество способов и модификаций хирургического лечения, но основными классическими являются операции Свенсона, Дюамеля, Соаве, Ребейна и Стейта. Основной принцип этих операций заключается в резекции мегаколона или мегаколона и аганглионарной прямой кишки и низведении нормально выглядящего участка ободочной кишки к дистальным отделам прямой кишки или к анальному каналу (В. И. Аверин, 2001; Г.А. Баиров, 1984; Ш. Дробни, 1983; В.Д. Федоров, 1994; А.И. Ленюшкин, 1990; А.Н. Никифоров, 1998; Г.И. Аскальдович, 1996; И.Н. Гришин, 2011; Л.Е. Криштопов, 2008; P. Godeberge 2008; I. Louhimo, 1998). Операция Свенсона представляет собой брюшно-анальную ректосигмоидэктомию, при которой удаляется аганглионарная зона вместе с расширенной сигмовидной кишкой. Колоанальный анастомоз накладывается с предварительно эвагинированной культей прямой кишки и затем вправляется в полость малого таза (Г.А. Баиров, 1984; П.К. Филипс, 2009; М.И. Маврин, 2006; В.Д. Федоров, Г.И. Воробьев, 1986). К частым осложнениям после операции Свенсона относятся несостоятельность (5,6%-14,5%) и стриктура анастомоза, воспалительные осложнения, инконтиненция, рецидив запоров, эректильные расстройства у мужчин вследствие нарушения генитальной иннервации. Операция Свенсона взрослым пациентам с БГ проводится крайне редко (В.А. Мун, 1992; Ю.Ф. Исаков, 1982; J.J. Weitzmann, 1986).

Ретроректальное низведение впервые описано Б. Дюамелем в 1956 г. Технически ее выполнение проще, т. к. нет необходимости в мобилизации переднебоковых стенок прямой кишки и ее удалении. Это наиболее популярный вариант хирургического лечения БГ у детей. У него имеются такие недостатки, как сохранение части аганглионарной кишки, застой каловых масс в слепом мешке культи прямой кишки. Недержание кала может быть следствием травмирования во время операции Дюамеля лонно-прямокишечной мышцы, а также повреждения задней порции внутреннего и наружного сфинктеров при формировании «окна» из задней стенки прямой кишки (А.И. Ленюшкин, 1984; Г.И. Чепурной, А.Н. Кивва, 2001; C.R. Werner et al., 2005; P. Chiengkivate et al., 2007). Частота запоров после операции Дюамеля у взрослых может достигать 31 %, а несостоятельности анастомоза до 9,5% (P. Vrsansky et al., 1998). Части взрослых пациентов после операции Дюамеля требуется повторная операция по поводу вторичного запора вследствие избыточной ректальной перегородки (M.L. Corman, 2005; M.J. Wheatley et al., 2005). Операция Ребейна (1953 г.) представляет собой резекцию интраабдоминального отдела прямой и части ободочной кишки с коло-ректальным анастомозом по типу «конец в конец». Преимущество ее заключается в меньшей травматичности, т. к. при данной операции не выполняется низкая мобилизация прямой кишки. Из-за этого остается часть аганглиоза, что в отдаленном периоде может обусловить до 30 % рецидивов запоров (Ю.Ф. Исаков, 1982; A. Gunnarsdóttir et al., 2010). В связи с этим часто операцию Ребейна дополняют миэктомией по Линну (Н.В. Lynn, 1966 г.) — иссечением полоски ткани из задней стенки прямой кишки и анального сфинктера длиной до 8 см (N.B. Lynn, 1966; И.Н. Гришин, 2011).

Внеслизистое эндоректальное низведение, или операция Соаве (1957 г.), редко используется при лечении взрослых пациентов в связи со значительными сложностями при демуккозации фиброзно измененной гипертрофированной прямой кишки. Кроме множества ранних

послеоперационных осложнений (ретракция, ущемление или флегмона низведенной кишки, инфицирование тазовой клетчатки) в отдаленном периоде могут иметь место нарушения перистальтики вследствие дисфункции аганглионарной манжетки (Г.И. Воробьев, С.И. Ачкасов, 2009; Д.М. Красильников, 2002). В исследовании T.R. Weber и соавторов реоперации потребовались 34 % пациентов после операции Соаве и 38 % — после операции Дюамеля (T.R. Weber et al., 1999).

Операция Стейта (1952 г.) представляет собой переднюю резекцию прямой кишки в сочетании с субтотальной колэктомией. При этом прямая кишка выделяется на 6–10 см до ануса и формируется анастомоз правой половины ободочной кишки с ней. Несмотря на возможное сохранение части аганглионарного сегмента при наданальной форме БГ, автором были получены хорошие функциональные результаты, т. к. операция технически проще и менее травматична, чем операция Свенсона. В таблице 5 представлены результаты различных видов операций при радикальном хирургическом лечении БГ у взрослых (M. Miyamoto et al., 2005).

После низких передних резекций прямой кишки (операции Свенсона, Стейта), как следует из таблицы 5, функция дефекации была наилучшей. Это можно объяснить удалением аганглионарной зоны.

При выраженном мегаколоне с декомпенсацией функции всей ободочной кишки адекватной лечебной мерой является колпроктэктомия с илеорезервуарно-анальным анастомозом (F. Chen et al., 2006).

Учитывая важное значение терминального отдела подвздошной кишки в абсорбции электролитов, желчных солей, витамина B12, а слепой кишки — во всасывании воды, роль баугиниевой заслонки как барьера на пути бактериальной контаминации L. Sarli в 2002 г. предложил применять субтотальную колэктомию с антиперистальтическим цекоректальным анастомозом в лечении хронических запоров с мегаколон. Сохранение слепой кишки с илеоцекальным клапаном значительно снижало риск

развития диареи и не изменяло нормальной физиологии в подвздошной кишке. В отдаленном периоде был получен хороший функциональный результат у пациентов, подвергшихся такому вмешательству (В.И. Помазкин, 2009).

Таблица 5

Метаанализ отдаленных результатов хирургического лечения взрослых пациентов с БГ (1950 — 2000 г.)

Вид операции	Послеоперационные осложнения, случаев (%)		Функциональный результат операции, случаев (%)		
	Серьезные	Незначительные	Хороший	Удовлетворительный	Плохой
Свенсона ($n = 35$)	10 (28,6)	2 (5,7)	30 (85,7)	0	5 (14,3)
Соаве ($n = 31$)	6 (19,4)	3 (9,7)	24 (77,4)	2 (6,5)	5 (16,1)
Линна ($n = 35$)	1 (2,9)	1 (2,9)	16 (45,7)	2 (5,7)	17 (48,6)
Низкая передняя резекция прямой кишки + миэктомия ($n = 8$)	0	0	8 (100)	0	0
Стейта (передняя резекция прямой кишки + субтотальная колэктомия) ($n = 33$)	4 (12,1)	2 (6,1)	26 (78,8)	2 (6,1)	5 (15,2)

5.2. Мезоректумэктомия — нервосберегающая технология резекции прямой кишки

Почти у всех взрослых пациентов с БГ зона гипо- или аганглиоза включает прямую кишку, поэтому при оперативном лечении необходимо удаление измененной прямой кишки с максимальным сохранением функции тазовых органов. В 1979 г. R. Heald (рис.16) и соавторы предложили новый способ выделения прямой кишки при лечении ее рака, базирующийся на эмбриологии развития таза, впоследствии названный мезоректумэктомией (С.С. Гордеев, 2011; Д.В. Сидоров, 2010; E. Klein Kranenbarg et al., 2002; W.E. Miles, 1908)



Рис.16. R.J. (Bill) Heald

При тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ — Total Mesorectal Excision), которая в настоящее время является «золотым стандартом» в лечении ректального рака, прямая кишка удаляется в пределах слоя ее

эмбриологической закладки, что дало возможность не только улучшить онкологические результаты, но и значительно снизить частоту развития нарушений функции тазовых органов (Г.И. Воробьев, 2009; А.Ю. Кравченко, 2010; R.J. Heald, 1979, 2002). Это связано с тем, что вегетативные нервные сплетения, отвечающие за иннервацию органов малого таза, находятся снаружи мезоректума и при остром выделении кишки остаются интактными. Преследуя цель сохранить интактность мезоректальной фасции, удастся сохранить и нервные сплетения, которые неизбежно повреждаются при традиционной резекции прямой кишки с применением технически удобного метода «тупой» мобилизации рукой или метода «лодочки». Мезоректумэктомия позволяет безопасно выделить прямую кишку вплоть до тазового дна для последующего наложения низкого анастомоза. (П.В. Царьков, 2003; Н.М. Мудров, 2008; I. Lindsey et al., 2000; Y. Moriya et al., 1995; R.J. Heald et al., 1998; D.B. Stewart, 2007; M.M. Lange et al., 2008; D. Moszkowicz et al., 2011).

Формирование низких колоректальных или колоанальных анастомозов сопровождается техническими трудностями и вследствие этого несостоятельно в 5–25 % случаев. Надежным способом профилактики осложнений и несостоятельности низких колоректальных анастомозов является превентивная петлевая илеостома. Непосредственными показаниями к ней являются положительный результат интраоперационной воздушно-водяной пробы Дэвиса или подозрение на неполное прошивание аппаратом после наложения циркулярного механического шва (А.В. Воробей, 2003; Н.Е. Самалавичюс, 2004; Д.А. Хубезов, 2009; R.E.H. Khoo et al., 1994; A. Senapati et al., 1993).

ГЛАВА 6. ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ С ДЕТСТВА ЗАПОРАМИ

6.1. Анамнестические данные

Основным при изучении анамнеза пациента было выяснение момента начала заболевания и эффективности лечебных консервативных мероприятий. При наличии запоров с рождения можно заподозрить БГ, но позднее начало болезни также не позволяет ее исключить.

Так, в рассматриваемой серии наблюдений (70 пациентов в обеих ретроспективных и проспективной группах исследования), запоры проявились в течение первого года жизни и в дальнейшем прогрессировали только у 22,9 % пациентов (рис.17). В остальных 77,1 % наблюдений клинические проявления БГ начались в детстве или подростковом возрасте (старше 14 лет).

При необходимости, с целью выяснения наличия нервно-психических и эндокринных заболеваний как причины запоров, пациентов консультировали невролог, психиатр и эндокринолог. Уточнялось наличие и характер перенесенных операций. С учетом врожденного характера заболевания и наследственной предрасположенности выясняли наличие БГ у родственников.

Оценивали характер и эффективность проводившихся консервативных мероприятий и хирургических операций. До поступления в РЦРХГ, КПиЛХ 12 пациентов (17,1 %) были оперированы по поводу кишечной непроходимости. У 9 из них (75 %) причиной непроходимости был заворот мегадолихосигмы, в том числе 5 пациентов (55,6 %) оперированы по этому поводу многократно.

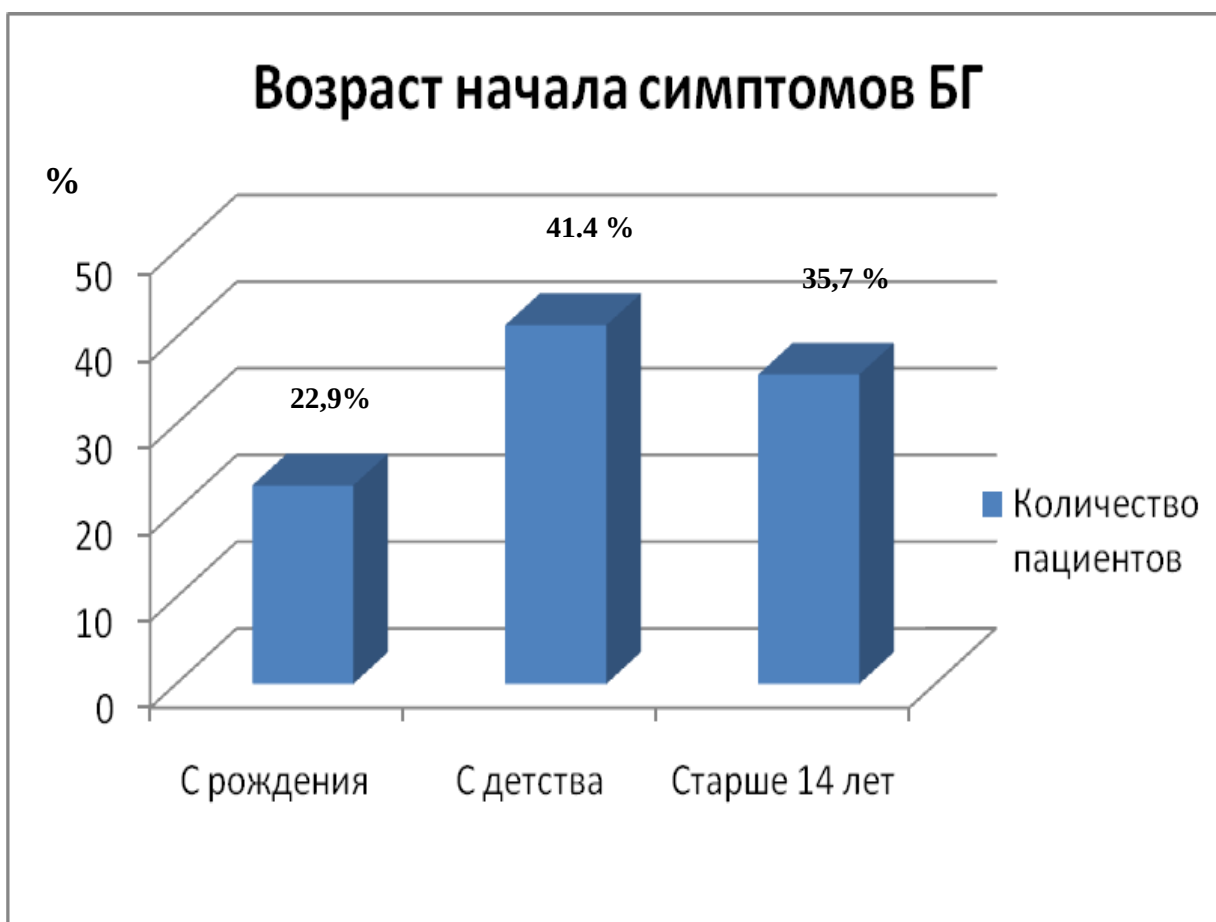


Рис.17. Возраст первоначального появления признаков БГ в нашей серии пациентов

У 3 пациентов кишечная непроходимость была обусловлена обтурацией дистальных отделов толстой кишки плотными каловыми массами и копролитами.

В этих трех случаях до поступления в стационар были выполнены под наркозом трансанальная фрагментация и удаление копролитов из прямой и сигмовидной кишок. Однако, несмотря на удаление препятствия, впоследствии не наблюдалось отхождения газов и стула, а ободочная кишка по данным ирригоскопии оставалась раздутой и атоничной. На операции такая кишка была значительно расширена в объеме, гипертрофирована, без тонуса и перистальтики, что характерно для декомпенсированного колостаз.

При экстренной госпитализации у двух пациентов был диагностирован заворот мегадолихосигмы на фоне БГ с клинической картиной кишечной непроходимости. В обоих случаях была выполнена экстренная колоноскопия с эндоскопической деторсией заворота и трансанальной декомпрессией кишки. Можно привести следующее наблюдение.

Пациент К., 24 года, поступил в РЦРХГ, КПиЛХ 9.12.2009 г. в 10:03 с признаками кишечной непроходимости (рис.18). 6 месяцев назад по месту жительства в аналогичной ситуации он был прооперирован (лапаротомия с разворотом мегадолихосигмы).

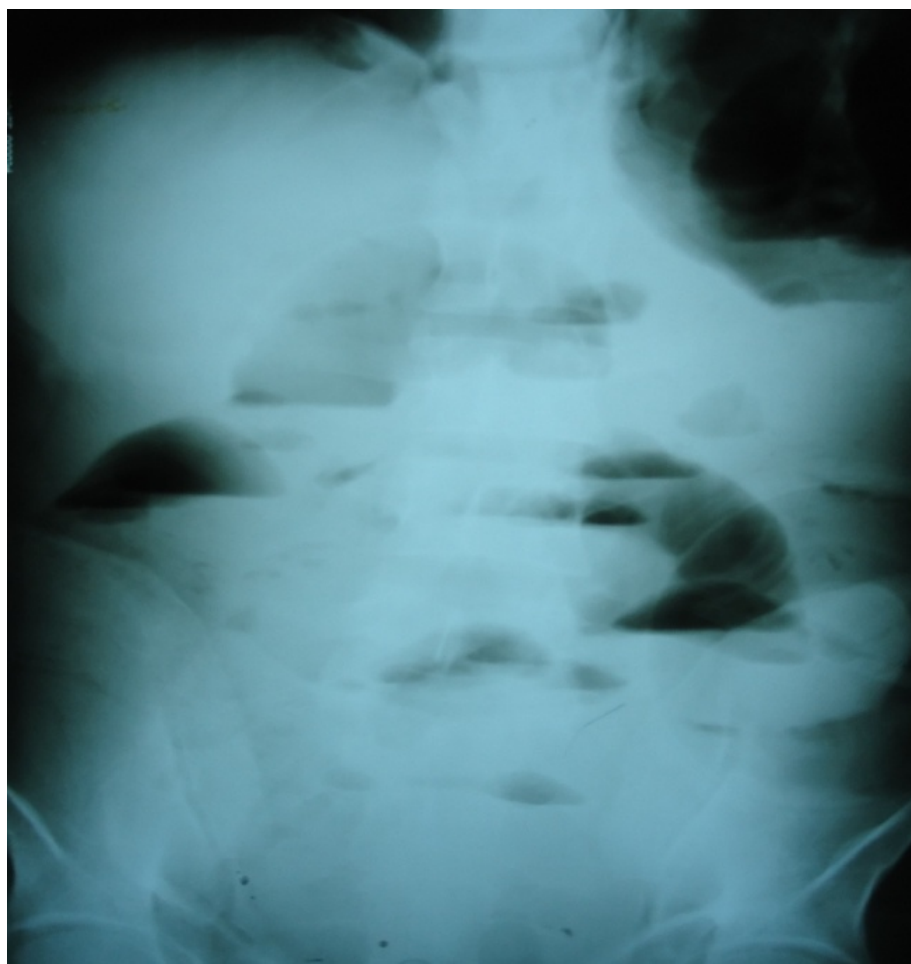


Рис.18. Обзорная рентгенография брюшной полости пациента К. (ректальная форма БГ, мегадолихоколон) с горизонтальными уровнями жидкости

В этот же день в 11:30 выполнена колоноскопия: обнаружено, что на уровне нижней трети сигмы ближе к ректосигмоидному соединению просвет кишки продольно закручен. Проведена эндоскопическая деторсия заворота мегадолихосигмы. Проксимальнее заворота просвет кишки широкий, в нем большое количество жидкого кишечного содержимого с примесью бариевой взвеси. Колоноскоп проведен в поперечную ободочную кишку. На доступных осмотру участках слизистая кишки розовая. По проводнику проведен зонд для декомпрессии.

11.12.2009 г. больному выполнена плановая радикальная операция по методике клиники.

Выраженность признаков хронической каловой интоксикации (похудание, астения, анемия, депрессия и др.), выявляемых при осмотре, зависит от эффективности лечебных мероприятий, таких как очистительные клизмы и использование слабительных; других препаратов, используемых с целью коррекции гомеостаза. При осмотре живота, как правило, имело место переполнение левых отделов толстой кишки каловыми массами и камнями. Часто из-за этого возникали асимметрия живота и метеоризм.

6.2. Характеристика рентгенологических форм болезни Гиршпрунга в нашей серии взрослых пациентов

Полипозиционную ирригоскопию с двойным контрастированием проводили всем пациентам с подозрением на БГ. Этот метод диагностики применяется как один из основных для установления данного диагноза и позволяет отличить БГ от других видов хронического колостаз.

После предварительной очистки исследование кишки проводили

натошак на рентгеновском аппарате «Sirescop CX» фирмы «Siemens» по методике, разработанной и предложенной кафедрой лучевой диагностики БелМАПО под руководством академика НАН Беларуси, профессора А.Н. Михайлова (1994). Для контрастирования ободочной и прямой кишок использовали мелкодисперсную 35-процентную взвесь сульфата бария, обработанную миксером.

Рентгенологическое исследование толстой кишки начинали с обзорной рентгеноскопии брюшной полости. Контрастную взвесь подавали в кишку небольшими порциями, заполняя ее отделы постепенно. Кишка исследовалась в разных проекциях. Зона поражения легче обнаруживается в боковой или полубоковой проекции (рис.19). После заполнения прямой кишки и всех отделов ободочной, оценивали их функциональное состояние, уровень и степень заполнения, наличие зоны сужения и ее протяженность, степень расширения и удлинения толстой кишки, локализацию непораженных сегментов, сократительную способность кишки, наличие других патологий (опухоли, стриктуры и т. д.). Двойное контрастирование толстой кишки бариевой взвесью и воздухом позволяет более четко выявить признаки, характерные для БГ (А. Н. Михайлов, 2008).

Для более достоверной оценки степени относительного сужения толстой кишки применялся предложенный L. Rochaszeusky в 1975 г. ректосигмоидный индекс, который представляет собой отношение наибольшего диаметра прямой кишки к наибольшему диаметру сигмовидной кишки. Эти диаметры определяют при максимальном наполнении кишки взвесью сульфата бария. При этом возможно использование различных проекций — передне-задней, боковой и косых. Большая степень достоверности исследования достигается путем применения разных рентгенологических позиций (А.В. Воробей, 2003). Значение ректосигмоидного индекса меньше 0,8 указывает на БГ.

Обзорная рентгенография брюшной полости в вертикальном

положении как часть лечебно-диагностического комплекса проводилась без предварительной подготовки пациентам с подозрением на острую кишечную непроходимость.

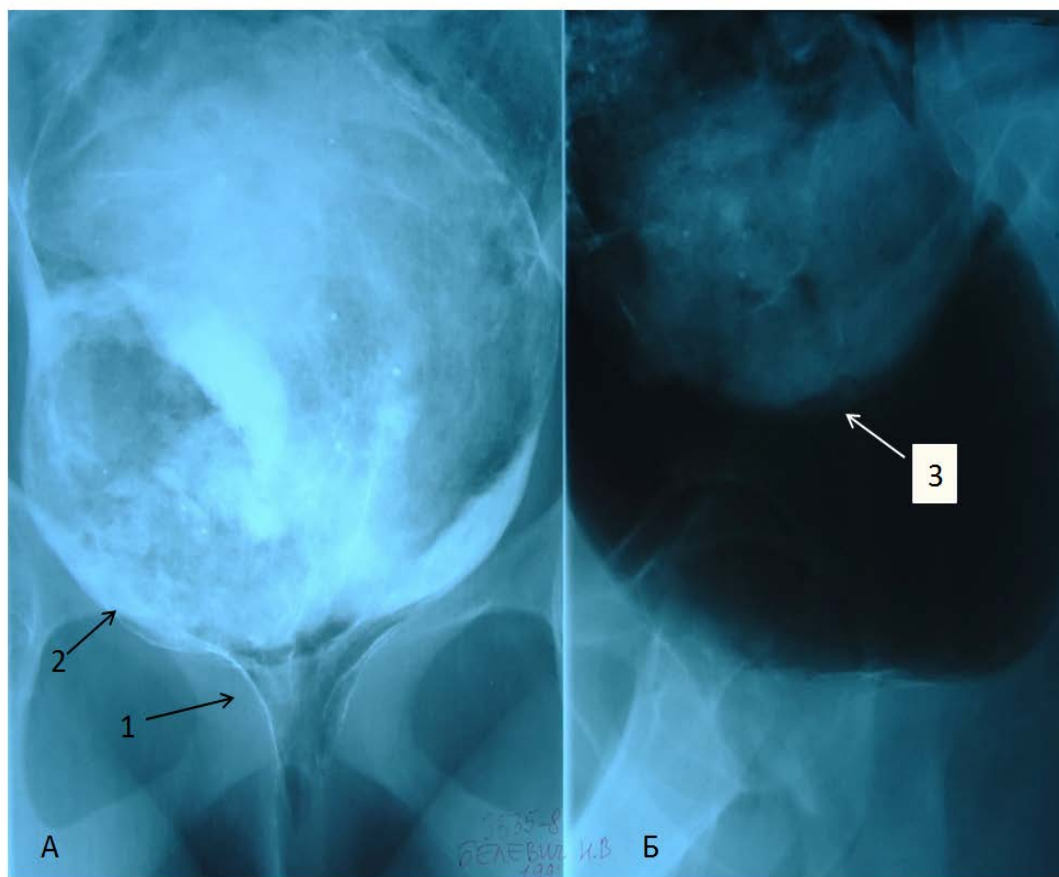


Рис.19. Прицельные ирригограммы пациентки Б., 17 лет, супраанальная форма БГ, в прямой (А) и боковой проекциях (Б): 1 — зона аганглиоза, 2— каловый камень, 3 — каловый камень на фоне двойного контрастирования

Подготовка толстой кишки к рентгеноконтрастному исследованию представляет собой сложную задачу. Она включает диету и очистительные клизмы на 1-процентном растворе хлорида натрия для уменьшения абсорбции, иногда в сочетании с трансанальной фрагментацией и извлечением копролитов жестким ректороманоскопом. Для размягчения

каловых камней применяются клизмы с жидким вазелиновым маслом. У некоторых пациентов очистить кишку от каловых масс и копролитов не представляется возможным. Иногда возможно ухудшение состояния после очистительных клизм, т. к. введенная в кишку жидкость депонируется и не выходит назад из-за наличия фекаломы в дистальных отделах, которая закрывает просвет кишки как клапан. В результате этого происходит всасывание токсинов и усиление интоксикации, а увеличение объема содержимого кишки приводит к дискомфорту и возникновению болевых ощущений. Поэтому у части пациентов плотные каловые массы и камни удалялись только во время операции вместе с резецируемой кишкой.

Приведем клиническое наблюдение.

Пациентка Б., 17 лет, поступила в РЦРХГ, КПиЛХ 01.11.2011 г. с жалобами на длительные запоры, периодические боли в животе, вздутие живота и его увеличение в объеме. Считает себя больной с самого рождения (со слов матери). С раннего детства лечилась клизмами и слабительными. В возрасте 14 лет отметила ухудшение, поступила в районную больницу по месту жительства с признаками острой кишечной непроходимости, которая разрешилась консервативно после удаления плотного кала из прямой кишки. Пациентка жаловалась на постепенное усиление запоров, увеличение их продолжительности до 1 недели, увеличение живота в объеме, стул только со слабительными и клизмами. Еще одна госпитализация с явлениями кишечной непроходимости была в возрасте 16 лет, разрешена консервативно. За последний год дважды госпитализирована по месту жительства с интервалом в 3 месяца с признаками кишечной непроходимости, после которых удалось выполнить только частичную трансанальную декомпрессию. После стабилизации состояния была направлена в РЦРХГ, КПиЛХ. Ирригоскопия была выполнена через 3 недели с момента госпитализации после вышеописанной подготовки (рис.20).

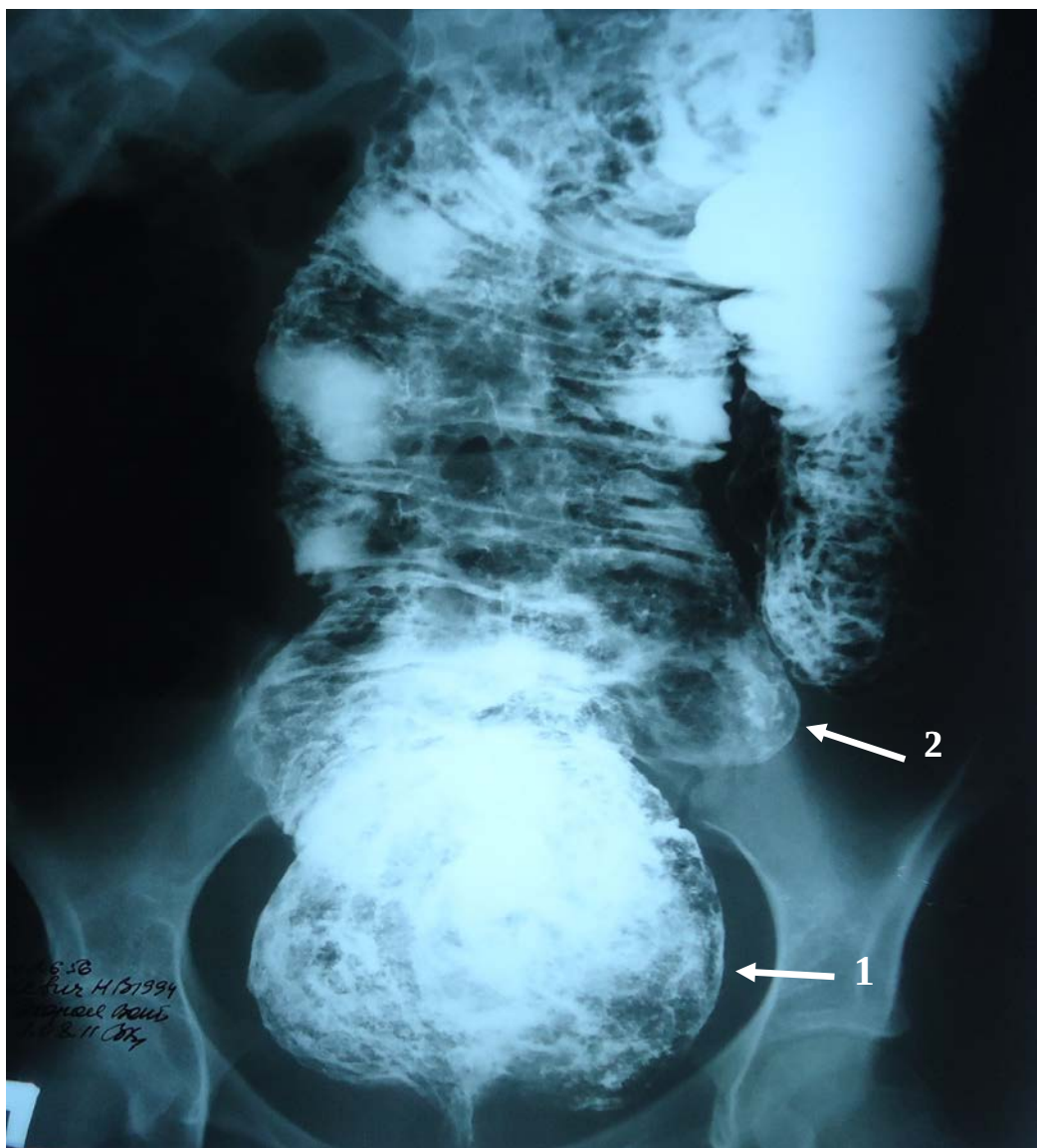


Рис.20. Ирригограмма пациентки Б. от 2.12.2011 г.: 1— каловый камень; 2— мегаколон

При заполнении толстой кишки бариевой взвесью заполнились только ее дистальные отделы, которые значительно расширены. Был выставлен диагноз: БГ, наданальная форма. Гигантский копролит. Хроническое нарушение толстокишечной проходимости. Декомпенсированный колостаз. Диагноз подтвердился интраоперационно: имелась зона относительного

сужения в нижней трети прямой кишки над анальным каналом и мегаколон с диаметром до 16 см и каловыми камнями в просвете (рис.21 и 22). Ректосигмоидный индекс составил 0,96.

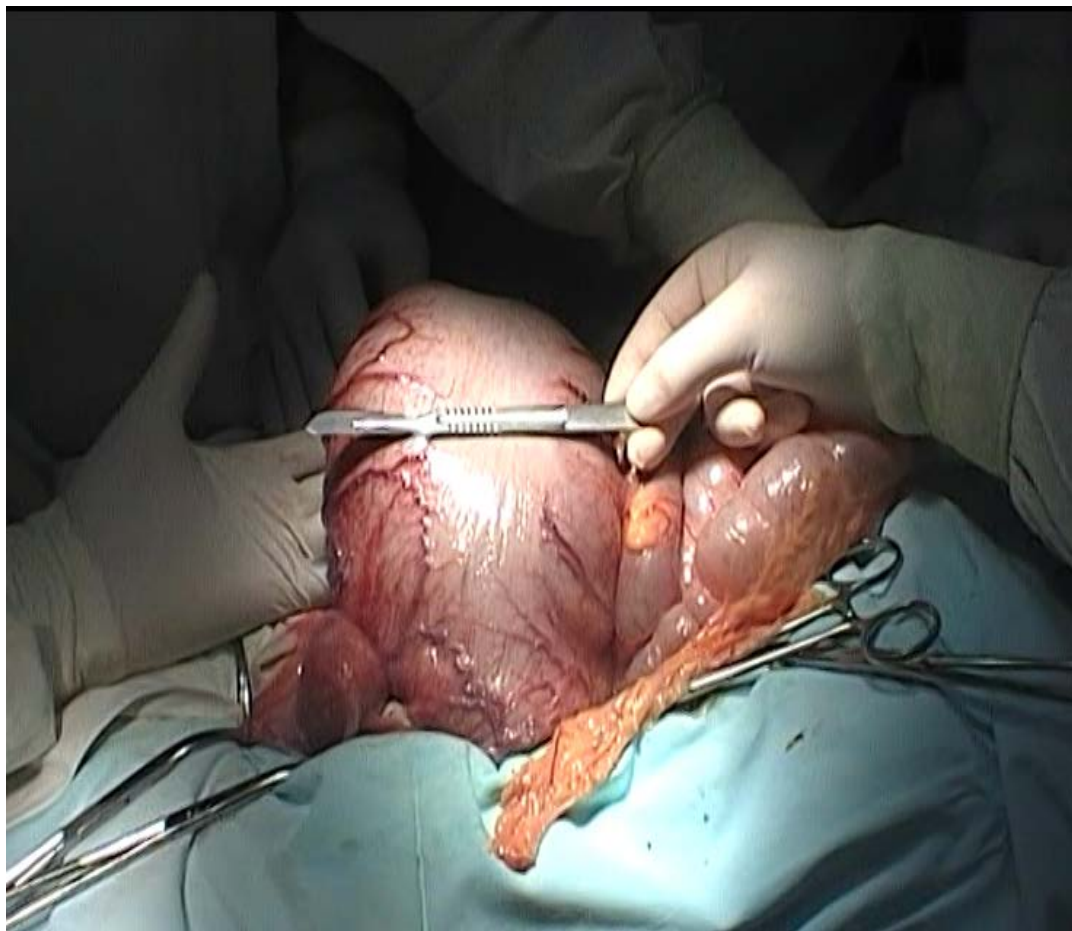


Рис.21. Интраоперационное фото мегадолихосигмы, пациентка Б., 17 лет, супраанальная форма БГ

Характерным рентгенологическим признаком БГ является симметричное сужение (абсолютное или относительное) просвета кишки в области аганглионарной зоны. Резкий воронкообразный переход от расширенных проксимальных отделов к нормальной или несколько суженной дистальной части толстой кишки соответствует протяженности пораженного интрамурального сплетения. Контуры суженного сегмента

ровные, слегка волнистые, но четкие и прослеживаются на всем протяжении. Эластичность этого сегмента меняется от сохранной до ригидности в зависимости от степени аганглиоза. Форма аганглионарной зоны обычно цилиндрическая или воронкообразная с расширением проксимально. Она лучше выявляется после опорожнения кишки. Расширенные отделы толстой кишки имелись у 100 % пациентов, у 68 % наблюдалось и выраженное ее удлинение. Расширенная зона лишена гаустр, атонична, плохо опорожняется, имеет утолщенные складки слизистой и расширенные межскладочные промежутки. Постепенно в проксимальном направлении уменьшается диаметр кишки, появляются характерные гаустрация и рельеф слизистой оболочки.



Рис.22. Толстая кишка после СКЭ и ТМЭ, пациентка Б., 17 лет (длина линейки — 30 см)

Рентгенологически удалось установить БГ у 68 из 70 пациентов (табл.6).

Таблица 6

Рентгенологическая характеристика локализации гипо- и аганглионарной зоны в рассматриваемой серии наблюдений

Форма БГ	Количество пациентов, чел.	Частота, %
Наданальная	15	21,4
Ректальная	47	67,1
Ректосигмоидная	6	8,6
Идиопатический мегаколон	2	2,9
Всего	70	100

Наданальная форма, при которой зона сужения расположена в нижнеампулярном отделе прямой кишки, выявлена у 15 пациентов (21,4 %). В 67,1 % наблюдений преобладала ректальная форма (зона аганглиоза — вся прямая кишка), ректосигмоидная форма (при ней пораженная зона включает и часть сигмовидной кишки) имелась у 6 пациентов (8,6 %).

При оценке протяженности расширенных отделов толстой кишки мегасигма выявлена у всех пациентов, мегаректум — у 15 пациентов (21,4 %), расширение левых отделов ободочной кишки — у 38 (54,3 %), субтотальный мегаколон — у 3 (4,3 %), мегаилеум — у 1 (1,4 %). У всех пациентов наблюдалось снижение тонуса толстой кишки, причем и в проксимальных, внешне не расширенных отделах. Длина субтотально удаленной кишки составляла $110 \pm 32,5$ см, максимальный диаметр в зоне мегаколона — $14 \pm 4,7$ см (рис.23).

Для оценки диаметра толстой кишки, исключения другой патологии брюшной полости можно использовать компьютерную томографию.

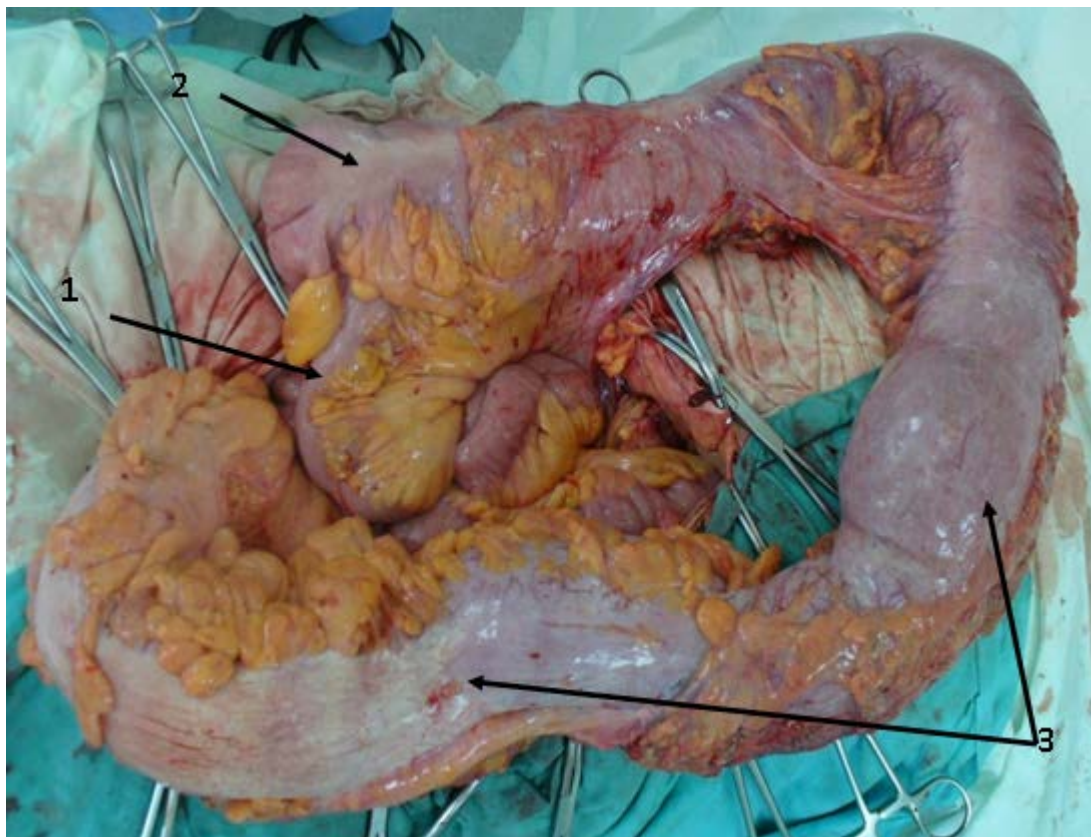


Рис.23. Субтотальный мегаколон, интраоперационное фото пациентки В., 40 лет, БГ ректальная форма: 1— терминальный отдел подвздошной кишки; 2 — слепая кишка; 3 — мегаколон

На рисунке 24 показана типичная КТ-картина брюшной полости при БГ. Для адекватной трактовки КТ картины необходима тщательная и длительная подготовка при БГ, особенно на фоне копролитов. Учитывая лучевую нагрузку и необходимость выполнения ирригоскопии как более информативного в данном случае метода, рутинное выполнение КТ не является целесообразным.

На рисунке 25 представлена типичная ирригографическая картина при наиболее распространенной форме БГ — ректальной. Четко визуализируется суженная прямая кишка с переходом в транзитную зону и мегаколон.

При сравнительной оценке рентгенометрических показателей для ректальной формы подтвердились закономерности, присущие БГ (табл.7).

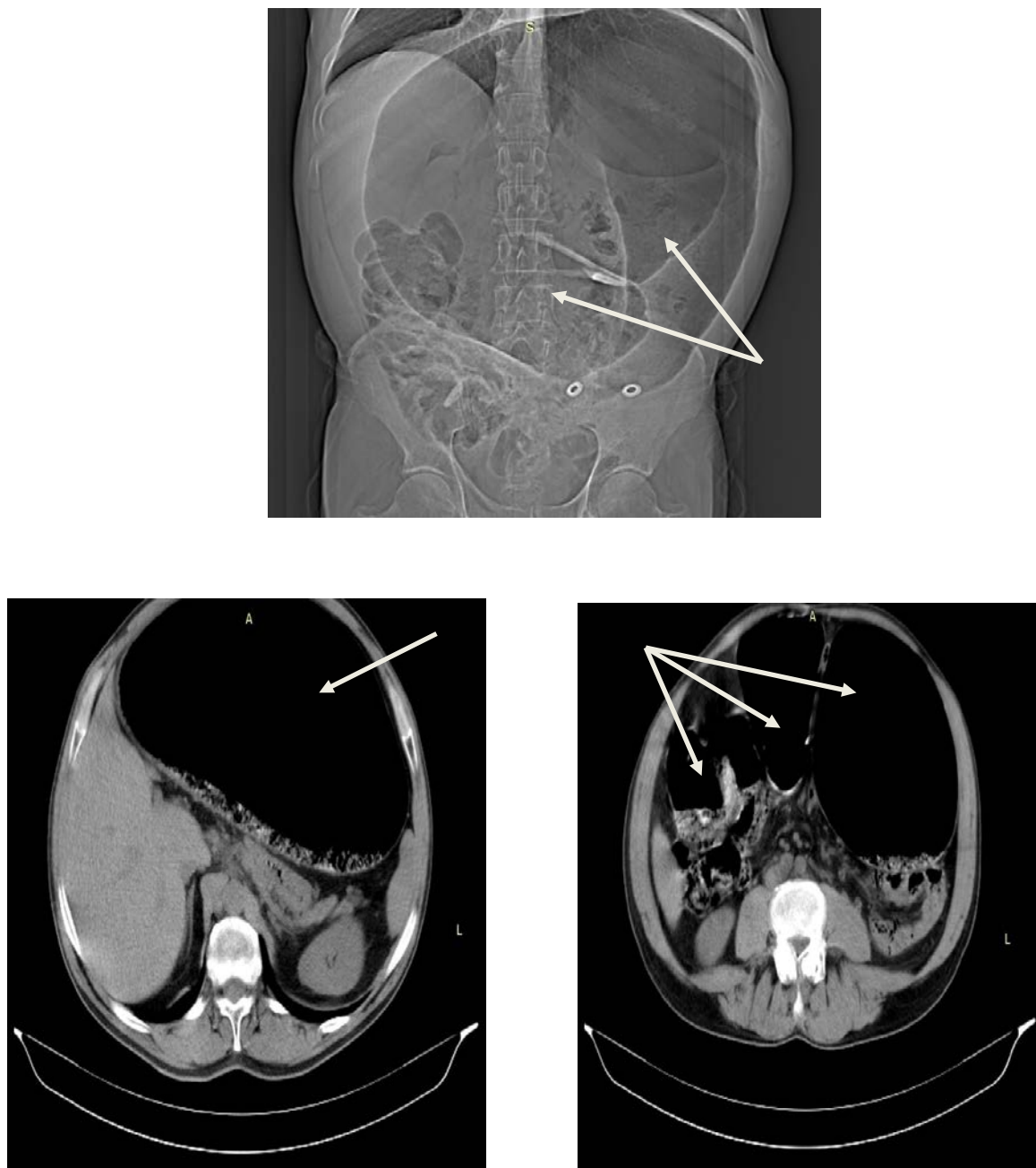


Рис.24. Кт-граммы брюшной полости пациента Л, 59 лет, ректальная форма БГ (стрелками показаны значительно расширенные петли ободочной кишки)

Трактовка рентгенологических данных при ультракороткой (наданальной) форме является затруднительной.

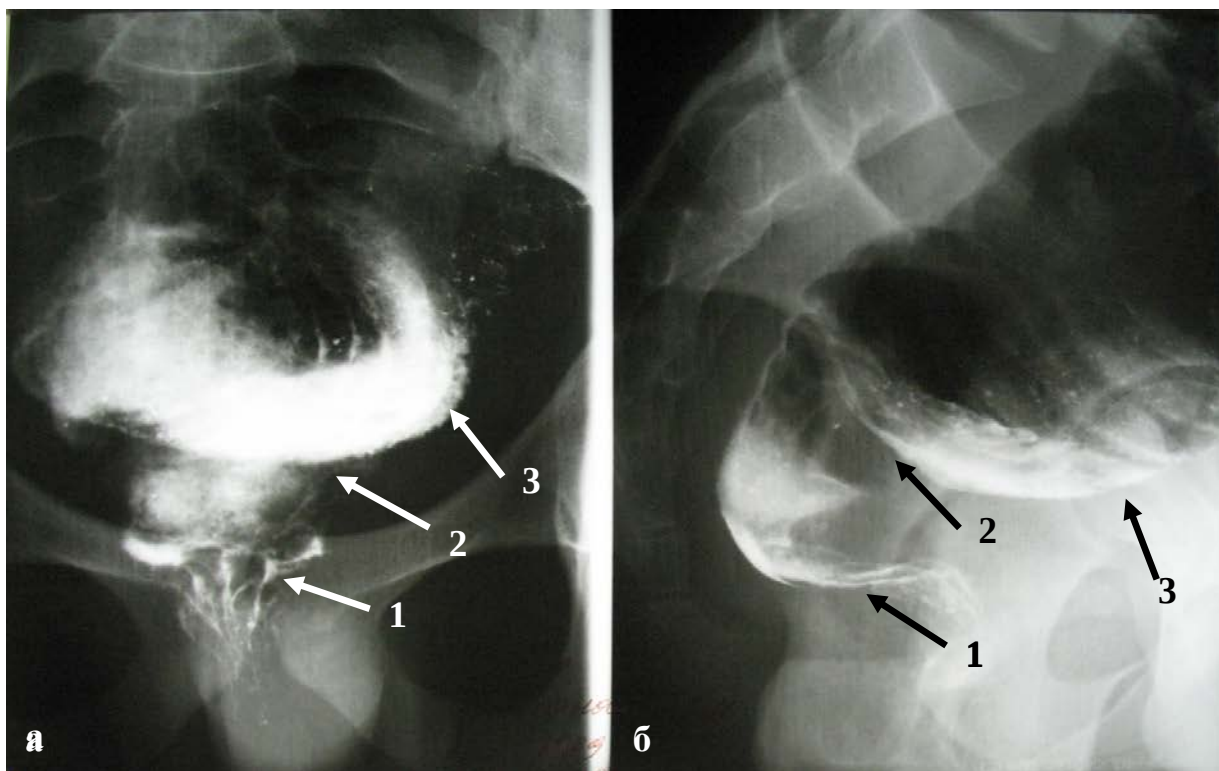


Рис.25. Ирригограмма пациента А., 20 лет, ректальная форма БГ: а — прямая проекция; б — боковая проекция; 1— зона сужения (зона гипоганглиоза); 2— транзитная зона; 3— мегасигма

Таблица 7

Рентгенометрические показатели у пациентов с БГ

Форма БГ	Наибольший диаметр прямой кишки ($M \pm \sigma$), см	Наибольший диаметр сигмовидной кишки ($M \pm \sigma$), см	Ректосигмоидный индекс ($M \pm \sigma$)
Наданальная форма ($n = 3$)	$8,5 \pm 1,32$	$9,3 \pm 2,30$	$0,93 \pm 0,17$
Ректальная форма ($n = 11$)	$8,35 \pm 3,26$	$12,20 \pm 1,95$	$0,67 \pm 0,21$

Для определения диагностической эффективности ирригоскопии при БГ у взрослых ее результаты сравнивали с интраоперационной картиной. Чувствительность метода по нашим данным составила 97,1 %, специфичность — 88,9 %.

Полипозиционная ирригоскопия с двойным контрастированием является эффективным и доступным методом диагностики. Ее необходимо выполнять всем взрослым пациентам с подозрением на БГ. Комплексная оценка данных ирригоскопии позволяет определить локализацию зоны поражения, степень декомпенсации функции толстой кишки, ректосигмоидный индекс и имеет решающее значение для выбора способа и этапности оперативного лечения.

6.3. Диагностическая эффективность ректоанального ингибиторного рефлекса (РАИР)

Основным при изучении запирающего аппарата прямой кишки было выявление характерного для БГ отрицательного РАИР, который проявляется расслаблением внутреннего анального сфинктера в ответ на растяжение прямой кишки. Манометрия проводилась на аппарате «Cassini analmanometry + EMG» (Medizintechnik GmbH & Co) (рис.26). Исследование выполнялось в положении пациента лежа на правом боку. Баллончик устанавливали в прямую кишку, а манометрический датчик — в анальный канал. После расслабления записывали тонус сфинктера в покое, а затем пациент сжимал датчик для определения степени и длительности волевого сокращения. Для определения РАИР в баллон нагнетали воздух объемом 60 мл. В норме такой объем вызывает отрицательный РАИР, который зависит от внутрикишечной иннервации.



Рис.26. Аппарат для анальной манометрии «Cassini analmanometry + EMG»

Показанием к аноректальной манометрии является необходимость дифференциальной диагностики БГ с другими хроническими запорами и определение наличия анальной инконтиненции. С 2008 г. в основной группе определение РАИР было выполнено у 20 пациентов. В норме при манометрии во время увеличения интраректального давления наблюдалось расслабление анального сфинктера (рис.27).

Отсутствие релаксации внутреннего анального сфинктера в ответ на раздувание интраректального баллона выявлено у 15 пациентов (75 %) (рис.28). По локализации во всех этих случаях имели место ректальная и наданальная формы БГ.

Patient Khmelenko Anastasia		Date of Birth 13.06.1988	
Pat-ID 1037		Ins. No.	
Sex weiblich			

Stress tonus 40.8 [mmHg] Pint 571.0 Pmax 42.4 [mmHg]
 Active tonus 0.0 [mmHg] Paver 28.1 [mmHg] Prest 42.2 [mmHg]

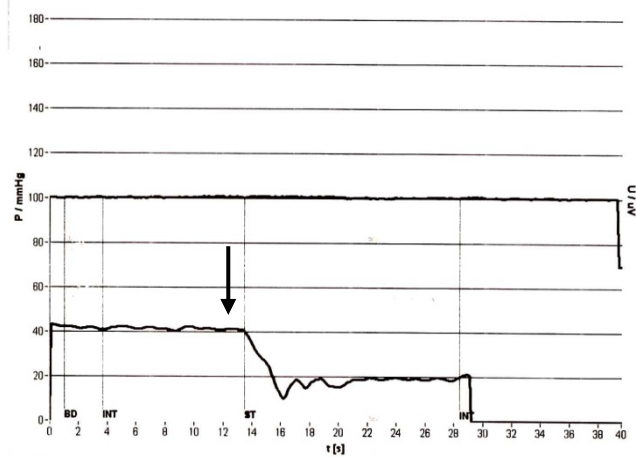


Рис.27. Сфинктерограмма в норме с расслаблением внутреннего анального сфинктера при раздувании баллона в прямой кишке (стрелкой показано начало раздувания баллона)

При манометрии не выявлено значимых отличий в тонусе анального сфинктера при БГ ($P_{\text{покоя}} — 25,5 \pm 13,8 \text{ mmHg}$; $P_{\text{max}} — 55,3 \pm 29,1 \text{ mmHg}$) и в норме ($P_{\text{покоя}} — 29,3 \pm 21,6 \text{ mmHg}$; $P_{\text{max}} — 52,3 \pm 25,9 \text{ mmHg}$).

Rectal Pressure Profile

Patient Volchek Denis		Date of Birth 13.08.95	
Pat-ID 14047		Ins. No.	
Sex männlich			

Stress tonus 14.4 [mmHg] Pint 203.0 Pmax 15.3 [mmHg]
 Active tonus 11.7 [mmHg] Paver 10.1 [mmHg] Prest 1.4 [mmHg]

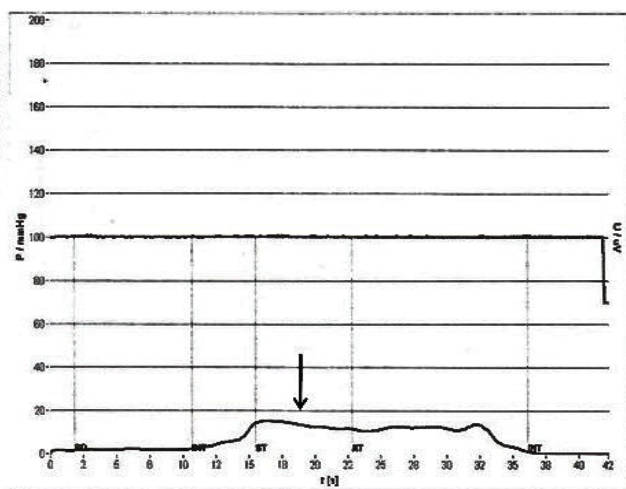


Рис.28. Сфинктерограмма пациента В., 18 лет (отсутствие расслабления сфинктера при раздувании баллона в прямой кишке — показано стрелкой)

У 3 пациентов результат можно интерпретировать как незначительную релаксацию (рис.29). Ирригоскопическая картина у этих пациентов соответствовала ректальной форме БГ.

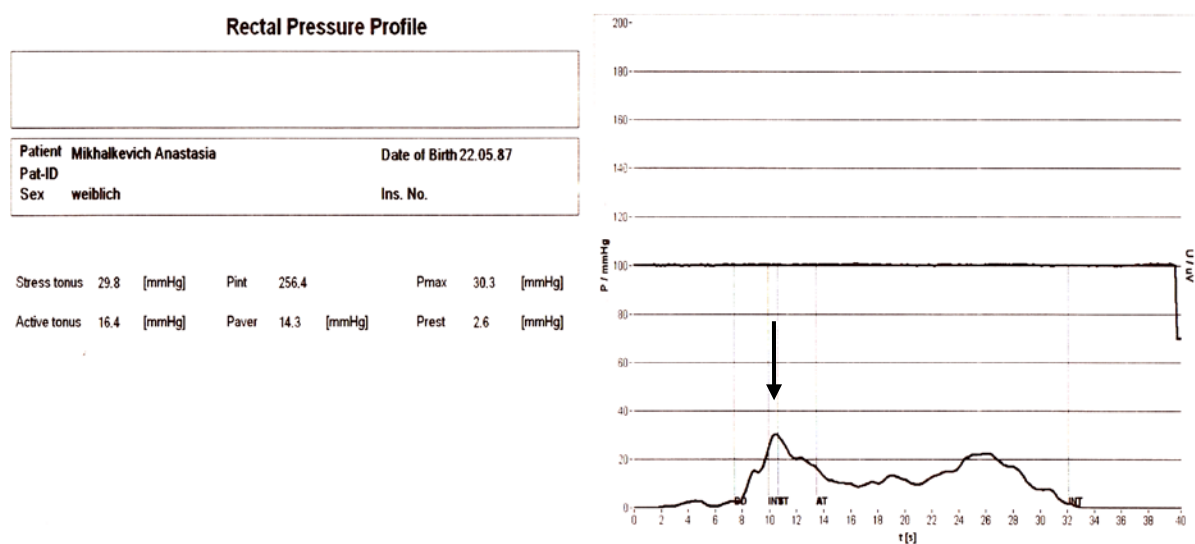


Рис.29. Сфинктерограмма пациентки М., 25 лет (незначительное расслабление сфинктера при раздувании баллона в прямой кишке — показано стрелкой)

В таких случаях для уточнения диагноза необходимо дополнительно ориентироваться на другие методы диагностики, включая гистохимические и гистологические. Чувствительность метода составила 83,3 %, специфичность — 85,7 %.

6.4. Результаты предоперационной морфогистохимической диагностики активности ацетилхолинэстеразы

В норме фермент АХЭ является регулятором передачи импульсов в холинергических синапсах. Избыточное накопление АХЭ происходит из-за нарушения передачи нервных импульсов при отсутствии интрамуральных нейронов.

Характерным для БГ является повышение активности АХЭ в парасимпатических нервных волокнах в собственной и мышечной пластинках слизистой оболочки в дистальных 10–15 см толстой кишки. Выявление высокой активности АХЭ в слизистой оболочке прямой кишки является одним из критериев в комплексной диагностике БГ у взрослых. Определение ацетилхолинэстеразной активности было выполнено в сложных диагностических случаях у 5 пациентов. Нейрогистохимический экспресс-анализ активности АХЭ в биоптатах слизистой прямой кишки проводился в Центре электронной и световой микроскопии Института физиологии НАН Беларуси. Участки слизистой прямой кишки брали на уровне 5 и 10 см от начала анального канала с помощью ректоскопа и щипцов. После этого образцы помещали в пробирки, замороженные в лед, для сохранения активности АХЭ. Полученный таким образом биопсийный материал транспортировался в термоконтейнере в лабораторию в течение не более 30–40 мин. Из кусочков ткани готовили срезы толщиной около 10 мкм и окрашивали на предметном стекле по Карновскому — Рутсу в модификации Эль Бадави и Шенка.

Положительная реакция получена у 2 из них. При этом во всех слоях слизистой оболочки прямой кишки наблюдали наличие многочисленных холинергических нервных волокон с высокой степенью активности фермента АХЭ и отсутствие ганглиозных клеток, как показано на рисунке 30.

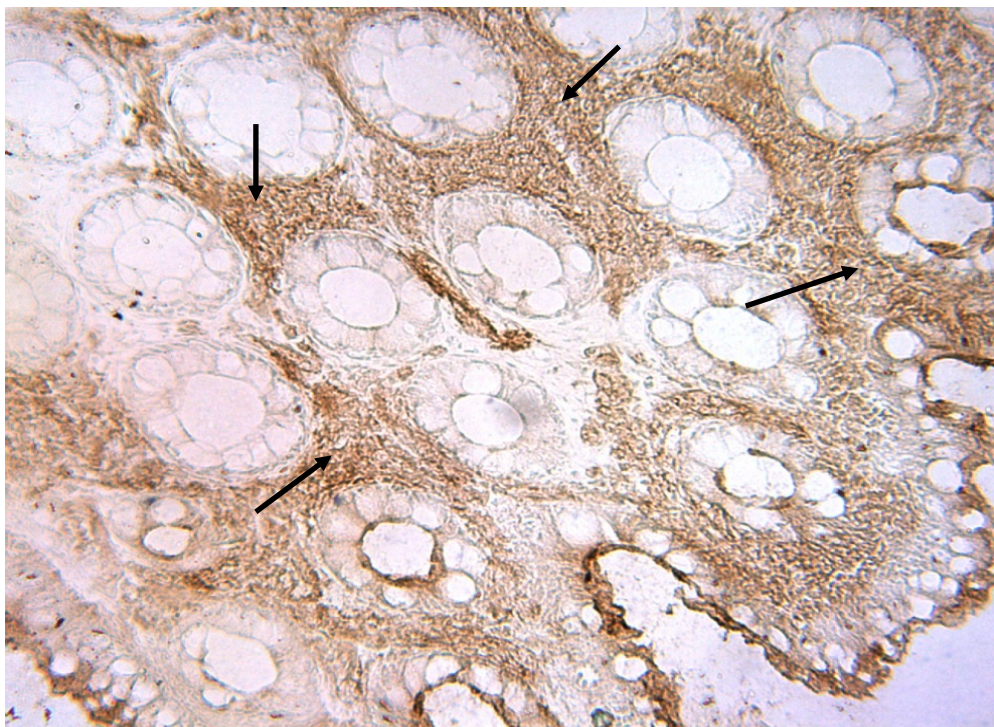


Рис.30. Микрофотография слизистой оболочки прямой кишки пациента В., 18 лет: стрелками показаны зоны наибольшей активности АХЭ, положительная реакция на АХЭ, окраска по Карновскому — Рутсу в модификации Эль Бадави и Шенка, $\times 280$

Отрицательная АХЭ-реакция зарегистрирована у одной пациентки с хроническими запорами. У нее в биоптатах слизистой прямой кишки в соединительно-тканых прослойках между криптами было выявлено наличие единичных тонких слабоокрашенных нервных волокон, что свидетельствовало о незначительной активности АХЭ (рис.31).

Комплексная оценка клинических и ирригоскопических данных при отсутствии повышения активности АХЭ позволила исключить БГ в данном случае.

Слабоположительная реакция на АХЭ получена у 2 пациентов. У них в слизистой оболочке биоптатов прямой кишки на двух уровнях (5 и 10 см от уровня перианальной кожи) определялись немногочисленные извитые АХЭ-

положительные нервные волокна с различной степенью активности фермента (рис.32). В этих наблюдениях впоследствии был подтвержден диагноз БГ.

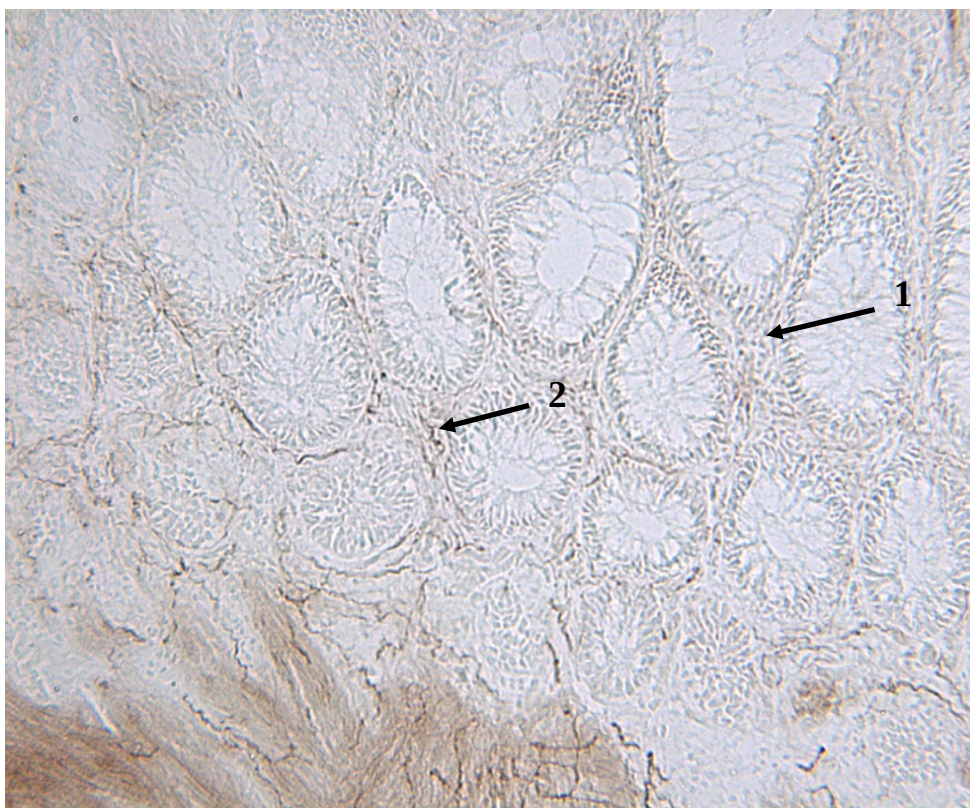


Рис.31. Микрофотография слизистой оболочки прямой кишки пациентки Р., 25 лет: 1— отрицательная реакция на АХЭ; 2— единичные слабоокрашенные нервные волокна, окраска по Карновскому — Рутсу в модификации Эль Бадави и Шенка, $\times 280$

Диагностическую ценность имеют только четко положительные или отрицательные результаты реакции на АХЭ. Однако при наличии слабopоложительной реакции на АХЭ невозможно исключить БГ. Чувствительность метода, по нашим данным, составила 80 %, специфичность — 75 %.

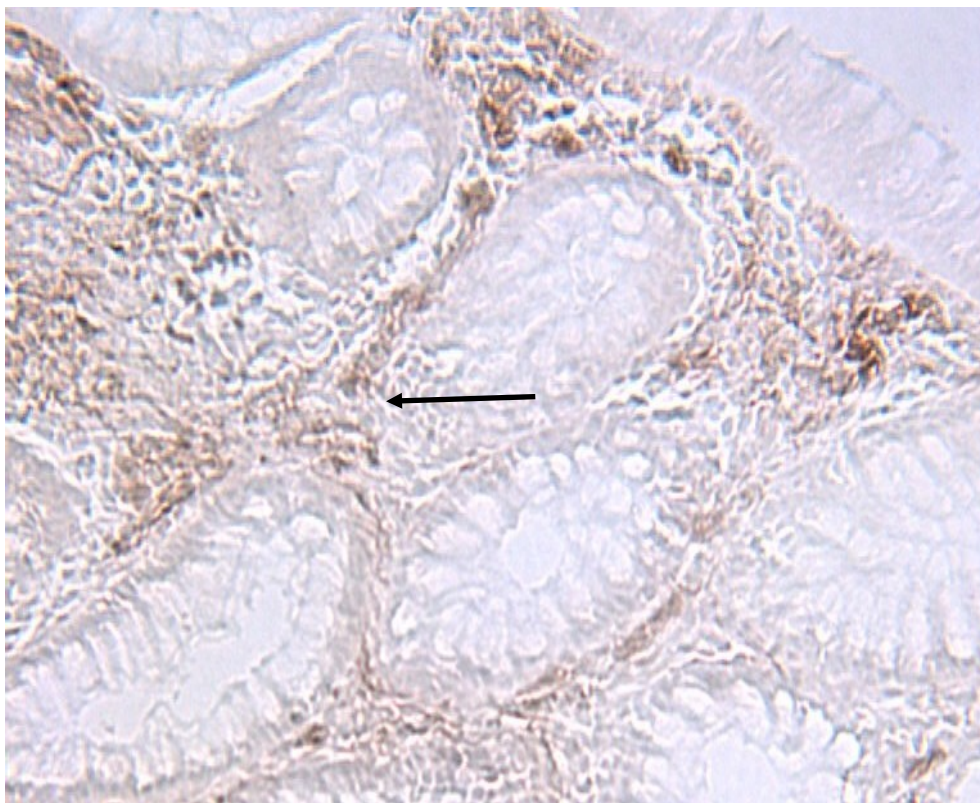


Рис.32. Микрофотография слизистой оболочки прямой кишки пациентки И., 43 г. (слабоположительная реакция на АХЭ, показано стрелкой), окраска по Карновскому — Рутсу в модификации Эль Бадави и Шенка, $\times 280$

Таким образом, повышение активности АХЭ в биоптатах слизистой прямой кишки позволяет подтвердить наличие БГ. Однако, учитывая субъективный характер оценки по качеству реакции, этот метод не может быть определяющим в диагностике БГ у взрослых пациентов.

ГЛАВА 7. ОБОСНОВАНИЕ СОВРЕМЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ВЗРОСЛЫХ

7.1. Анализ ранних послеоперационных и отдаленных функциональных результатов резекции аганглионарной зоны и мегаколона в ретроспективных группах исследования

Непосредственные результаты хирургического лечения оценивали в первой и второй группах по данным медицинской документации. В раннем и отдаленном послеоперационном периодах осложнения выявлены у 15 пациентов (44,1 %) из первой группы и у 7 (43,8 %) — из второй. Ближайшие послеоперационные результаты в первой и второй группах отражены в таблице 8.

Таблица 8

Непосредственные результаты лечения в ретроспективных группах
пациентов

Группы пациентов	Всего осложне ний п, (%)	Гнойносе- птические осложнения п, (%)	Несостоя тельность швов п, (%)	Наруше ния мо чеиспус кания п, (%)	Леталь- ность п, (%)	Послеопе рацион ный койко день ($M \pm \sigma$)
Группа 1 (1973 – 2001 гг.) n= 34	15 (44,1)	7 (20,9)	5 (14,7)	3 (8,8)	2 (5,9)	29,8±20,9
Группа 2 (2002 – 2008 гг.) n= 16	7 (43,8)	3 (18,8)	3 (18,8)	1 (6,25)	3 (18,8)	15,4±5,3

Летальность в первой группе составила 5,9 % (2 пациента) после операции Свенсона. Несостоятельность швов сигморектального анастомоза у этих больных осложнилась развитием распространенного гнойного перитонита. У 3 пациентов этой группы несостоятельность анастомозов наблюдалась после субтотальной колэктомии, асцендоректального анастомоза «конец в конец». Во второй группе несостоятельность асцендоанального анастомоза на 2-м этапе лечения зарегистрирована у 3 пациентов (18,8 %). В этой группе в раннем послеоперационном периоде 3 пациента (18,8 %) умерли от последствий кишечной непроходимости, обусловленной декомпенсацией БГ. При сравнительном анализе летальности и количества ранних послеоперационных осложнений в этих группах не зарегистрировано статистически значимых отличий ($p_{\text{Fisher}} > 0,05$).

Оценка отдаленных функциональных результатов выполнена путем опроса и анкетирования. Для оценки функции анального сфинктера применяли шкалу Wexner. Эффективность континенции дополнительно оценивали по наличию или отсутствию каломазания. Анкеты были разосланы всем пациентам обеих ретроспективных групп по домашним адресам, указанным в их историях болезни.

В первой группе ответили 12 пациентов (37,5 %), во второй группе — 8 (61,5 %). Результаты оценки анальной континенции в обеих ретроспективных группах представлены на рисунке 33.

Из диаграммы видно, что больше половины (58,4 %) пациентов первой группы и 37,5 % второй имеют различную степень анальной инконтиненции. В соответствии с точным критерием Фишера между методами лечения в этих группах и выраженностью анального недержания не существует статистически значимой взаимосвязи — уровни значимости критериев превышают 0,05.

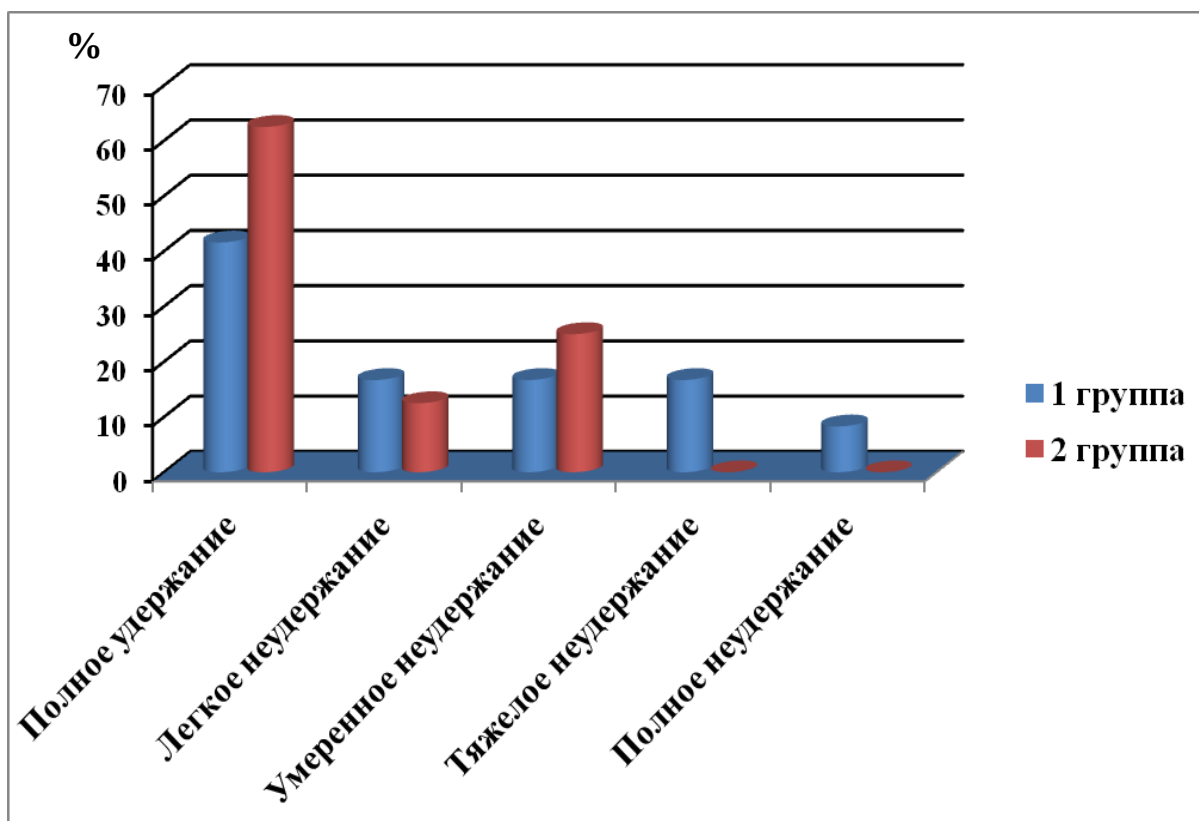


Рис.33. Анальная континенция в первой и второй группах по данным шкалы Wexner

Хирургические вмешательства на прямой кишке обуславливают высокий риск послеоперационной сексуальной дисфункции. Для оценки эректильной функции у пациентов мужского пола был использован международный индекс эректильной функции. В первой и второй группах было опрошено по 5 мужчин (отклик в первой и второй группах — 27,8 и 50 % соответственно). Результаты анкетирования представлены на рисунке 34.

В обеих группах довольно часто встречалась значительная ЭД (по 40 %), что свидетельствует о повреждении тазовых нервов во время выделения прямой кишки при операциях по поводу БГ.

Признаком неудовлетворительных функциональных результатов является также наличие каломазания и запоров в отдаленном

послеоперационном периоде. Результаты анкетирования через 3–6 месяцев после операции приведены в таблице 9.

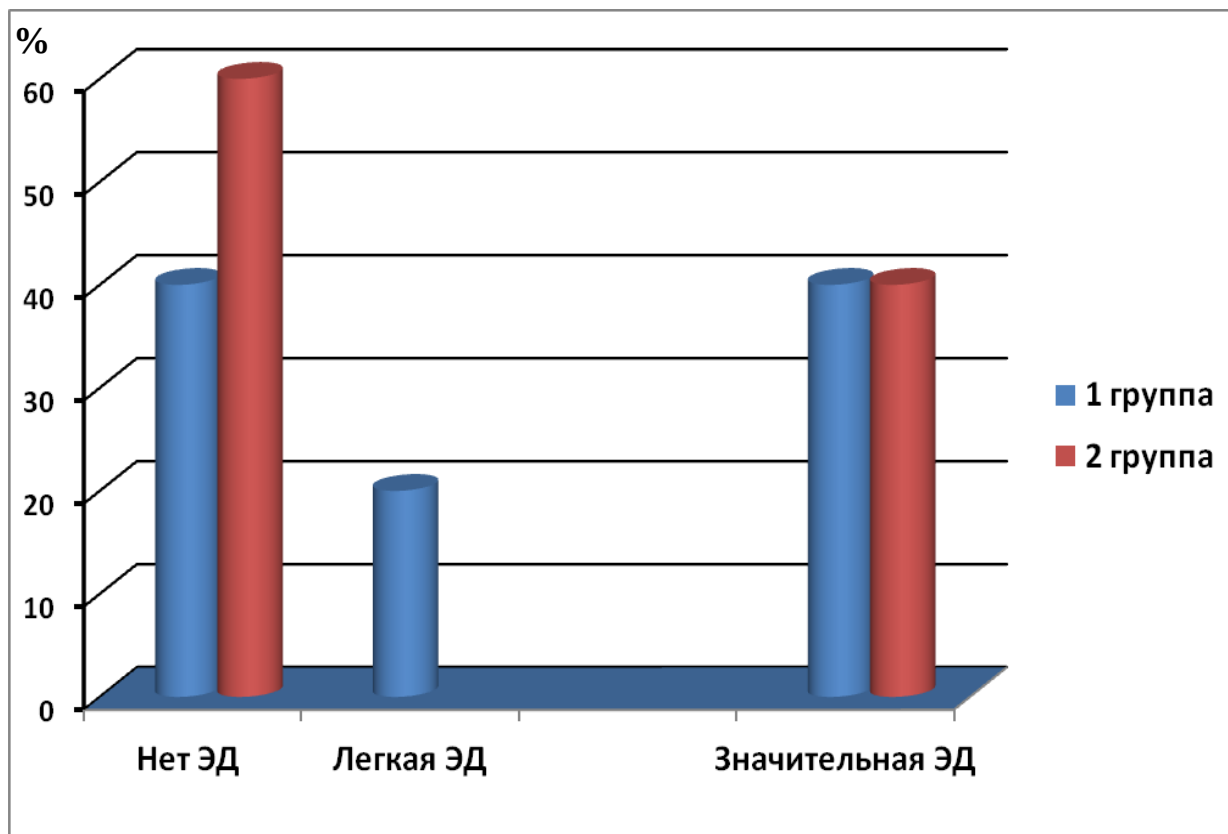


Рис.34. Уровень ЭД в первой и второй группах по данным опросника МИЭФ

Таким образом, в анализируемых ретроспективных группах ранние послеоперационные осложнения отмечены у 44,1 и 43,5 % пациентов, в том числе несостоятельность швов — у 14,7 и 18,8 % пациентов соответственно. Летальные исходы были зарегистрированы в 5,9 % случаев в первой группе и 18,8 % — во второй. При изучении отдаленных результатов в первой и второй группах выявлены: анальная инконтиненция — в 58,4 и 37,5 % случаев, ЭД — в 60 и 40 %, запоры — в 41,7 и 12,5 %, наличие каломазания — в 58,3 и 25 % случаев соответственно (табл.9). Большое количество

серьезных ранних послеоперационных осложнений (прежде всего несостоятельности швов анастомоза с развитием перитонита и летальности) при выполнении резекции только прямой кишки и мегаколона обусловлено неадекватной сниженной моторикой оставшейся ободочной кишки. В таких условиях ободочная кишка, анастомозированная с прямой кишкой или анальным каналом, выполняет преимущественно накопительную функцию без эффективной моторики, что в дальнейшем приводит к гипертензии в просвете кишки и несостоятельности анастомоза.

Таблица 9

Наличие каломазания и запоров в ретроспективных группах в отдаленном послеоперационном периоде

Осложнения		Первая группа (n = 12), абс., (%)	Вторая группа (n = 8), абс., (%)
Каломазание	Никогда	5 (41,7)	6 (75)
	Иногда	5 (41,7)	2 (25)
	Постоянно	2 (16,6)	–
	Всего	12 (100)	8 (100)
Запоры	Отсутствие	7 (58,3)	7 (87,5)
	Наличие	5 (41,7)	1 (12,5)
	Всего	12 (100)	8 (100)

Кроме того, отсутствие электрокоагуляторов в клинике в период 1973–1998 гг. и, вследствие этого, выделение прямой кишки рукой с использованием приема «лодочки» при рубцово-воспалительных изменениях окружающих ее мягких тканей приводило к их излишней травматизации и

интраоперационной кровопотере. Все это обусловило возникновение несостоятельности внутритазовых анастомозов у 5 пациентов в первой ретроспективной группе.

Неудовлетворительные отдаленные функциональные результаты в первой ретроспективной группе обусловлены прежде всего применявшейся ранее традиционной техникой выделения прямой кишки с использованием приема «лодочки», при котором неизбежно повреждаются нервные сплетения таза, и недостаточным объемом резекции гипо- или аганглионарной зоны (внутрибрюшинная резекция прямой кишки и колоректальный анастомоз). Расширение объема резекции ободочной кишки в этой группе (9 наблюдений) с тем же внутрибрюшным трансверзо- или асцендоректоанастомозом существенно не снижало уровень рецидива запоров после операции.

Это определило цели и задачи исследования в проспективной группе пациентов.

7.2. Патоморфология нейроструктур стенки толстой кишки при болезни Гиршпрунга у взрослых

Патоморфологическое исследование удаленной толстой кишки выполняли у всех оперированных больных для определения степени выраженности изменений в кишечной стенке.

С целью определения патоморфологических особенностей нейроструктур прямой и ободочной кишок при БГ у взрослых 10 пациентам основной группы было проведено комплексное гистологическое исследование (гематоксилин и эозин, окраска по Нислю, трихромом по Массону) фрагментов из всех отделов (восходящая, поперечная, нисходящая,

сигмовидная ободочные кишки, ректосигмоидное соединение и прямая кишка) удаленной во время операции толстой кишки. Иссеченные участки фиксировали в 10-процентном нейтральном формалине в течение 48 ч, затем промывали в проточной воде в течение 24 ч, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (70, 80, 96 %, абсолютный спирт). Далее материал проводился через спирт-хлороформ, хлороформ, хлороформ-парафин и заливался в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Массону, по Нисслю. Изучение микропрепаратов и изготовление микрофотографий проводили с помощью микроскопа «Axio Imager» (фирма «Zeiss», Германия).

В таблице 10 охарактеризована степень врожденного недоразвития нервных сплетений в зоне рентгенологически выявленного сужения толстой кишки в нашей серии наблюдений.

Таблица 10

Распределение пациентов по морфологическим формам БГ

Морфологическое заключение	Первая группа, абс.	Вторая группа, абс.	Третья группа, абс.	Итого, чел. абс, (%)
Аганглиоз	13	1	5	19 (38)
Гипоганглиоз	9	7	15	31 (62)
Всего	22	8	20	50 (100)

Таким образом, большинство оперированных пациентов (62 %) имели гипоганглиоз прямой кишки. Это отчасти согласуется с анализом анамнестических данных, в результате которого было выявлено отсроченное развитие симптомов БГ у 77,1 % пациентов. Их возраст к моменту операции составил $27,9 \pm 12,1$ лет. У остальных 38 % пациентов имелся аганглиоз

(возраст к моменту операции — $30,3 \pm 13,9$ лет). Теоретически можно предположить, что у пациентов с аганглиозом должна наблюдаться более ранняя и яркая картина болезни. Однако возраст к моменту выполнения операции у пациентов с отсутствием нейромышечных сплетений и их недоразвитием существенно не различался: $30,3 \pm 13,9$ и $27,9 \pm 12,1$ лет соответственно.

Эти исследования до 2008 г. выполняли с использованием рутинных методов окрашивания микропрепаратов, что не всегда давало полную информацию о степени нарушения колоректальной иннервации. Для изучения патоморфогенеза при БГ у взрослых было выполнено комплексное морфологическое исследование удаленной кишки у 10 оперированных пациентов основной группы на базе НИЛ БелМАПО (патоморфологическая группа, руководитель — Т.Э. Владимирская). Это исследование включало окраску препаратов не только по стандартным методикам, но и по методу Ниссля. Последний является общепринятым нейрогистологическим методом, позволяющим выявлять ядра нервных и глиальных клеток, а также хроматофильную субстанцию (субстанцию Ниссля, тигроидное вещество) в цитоплазме нейронов. Для определения степени фиброза кишки дополнительно применяли окрашивание трихромом по Массону. Для сравнения с нормой были исследованы образцы из всех отделов толстой кишки у двоих пациентов, умерших от травм без повреждения и признаков патологии органов брюшной полости.

При микроскопическом исследовании оценивали состояние интрамуральных нервных сплетений, слизистой оболочки, степень изменений в мышечных слоях, наличие процессов склероза и деструкции во всех слоях стенки кишки. Эти изменения оценивались как в дистальных отделах толстой кишки, так и в проксимальных.

Патоморфология нейроструктур прямой кишки (гипо- и аганглионарная зона). Отсутствие интрамуральных нервных ганглиев в прямой кишке было выявлено в 4 из 10 макропрепаратов. Рисунок 35 демонстрирует отсутствие подслизистого нервного сплетения (помечено стрелкой) в прямой кишке у пациентки с клиническим диагнозом «БГ, ректальная форма».

Отсутствие ганглиев в подслизистом сплетении в 50 % сочеталось с отсутствием их и в межмышечном сплетении (рис.36). В данном случае наблюдалась выраженная гиперплазия соединительнотканной стромы мышечных волокон, интерстициальная лейкоцитарная инфильтрация продольного мышечного слоя.

В кишечно-мышечном нервном сплетении нейроны не визуализировались, отмечались гиперплазия и выраженная извитость нервных пучков.

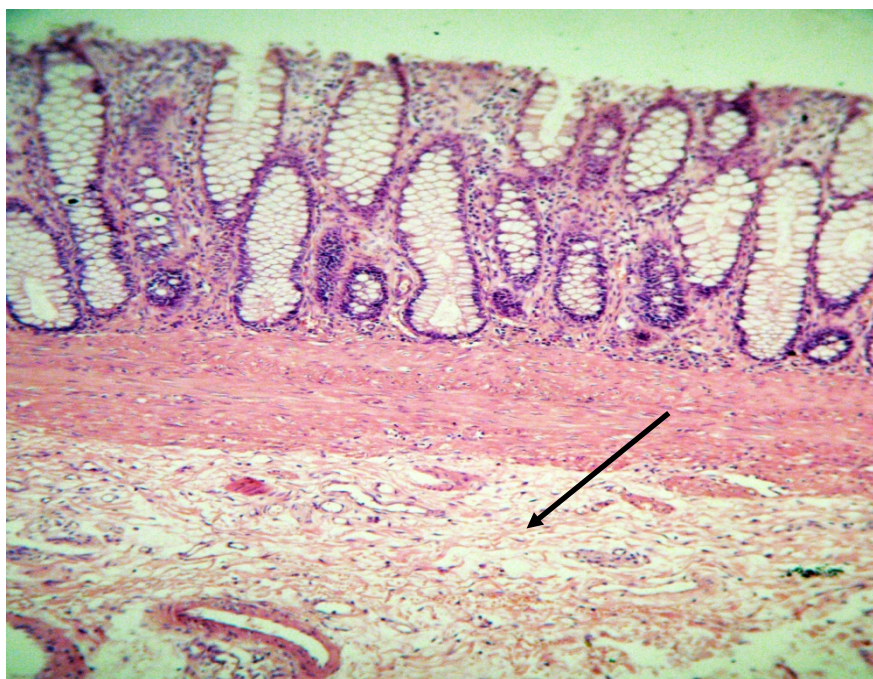


Рис.35. Гистологическое исследование: слизистая оболочка прямой кишки пациентки Б., 17 лет, отсутствие нервного сплетения Мейснера (указано стрелкой), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

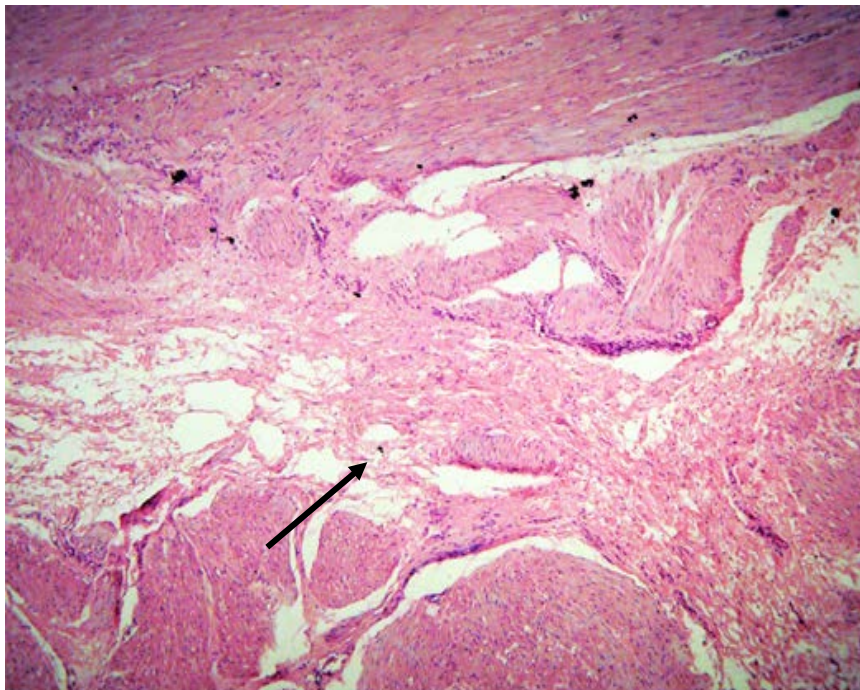


Рис.36. Гистологическое исследование: мышечная оболочка прямой кишки пациента Б., 19 лет; разрастания фиброзной ткани вместо сплетения Ауэрбаха (указано стрелкой), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Гипоганглиоз в прямой кишке выявлен у 6 оперированных пациентов (60 %). Ганглии подслизистого нервного сплетения содержали от 3 до 7 нейронов, олигодендроглиоциты были резко набухшими. В мышечной оболочке наблюдался слабый отек межмышечных соединительнотканых прослоек. В ганглиях число нейронов оказалось заметно ниже, чем в подслизистом нервном сплетении в норме. Нейроны плохо дифференцировались, часто имели размытые ядро и цитоплазму, нечеткие клеточные границы, иногда с выраженной маргинацией хроматина, резким отеком миелиновых волокон (рис.37). При изучении слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки у 10 оперированных пациентов выявлено наличие гиперсекреции слизи в криптах с очаговым разрывом апикальной

части бокаловидных клеток. Кроме этого, имеются венозное полнокровие, диффузно-очаговые диапедезные кровоизлияния в собственной пластине, очаговая редукция микроворсинок поверхностного эпителия, уплощение эпителиоцитов (рис.38).

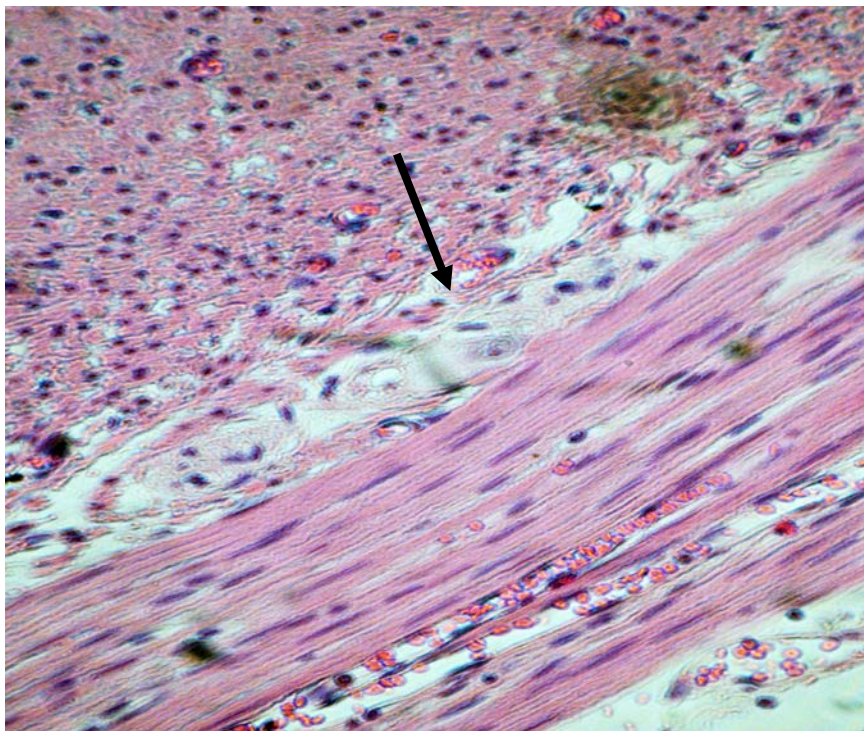


Рис.37. Гистологическое исследование: прямая кишка пациентки П., 61 г. (стрелкой обозначен гипоганглиоз в Ауэрбаховом сплетении), окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

В ректосигмоидном соединении в 6 наблюдениях был выявлен гипоганглиоз (БГ, ректальная форма) и в 1 — аганглиоз (БГ, ректосигмоидная форма).

При аганглиозе в подслизистой основе имелаась гиперплазия коллагеновых и эластических волокон. В подслизистом нервном сплетении визуализировались пучки нервных волокон без ганглиев. В мышечной

оболочке наблюдались выраженная гиперплазия и отек межмышечных соединительнотканых прослоек, очаговая дистрофия и распад мышечных волокон. В кишечно-мышечном сплетении ганглии были мелкие, вытянутые, немногочисленные (рис.39). Отсутствие нервных ганглиев в ректосигмоидном соединении у этой пациентки сочеталось с их наличием в прямой кишке.

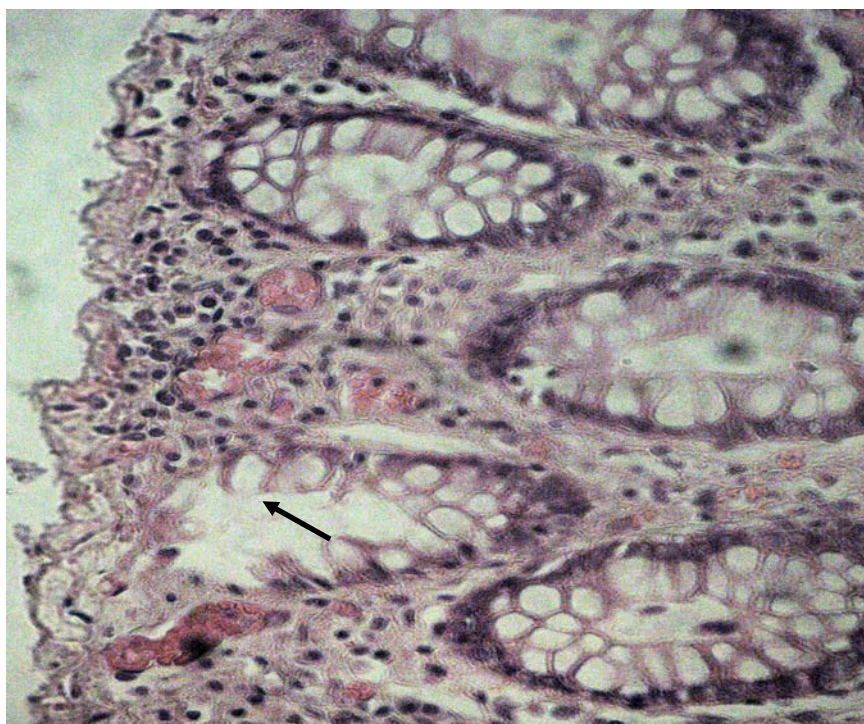


Рис.38. Гистологическое исследование: слизистая оболочка прямой кишки пациента Б., 19 лет, разрыв апикальной части бокаловидных клеток (указано стрелкой), окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

В зоне мегаколона в подслизистой основе наблюдался очаговый периартериальный фиброз, очаговое мукоидное набухание стенок артерий. Ганглии подслизистого нервного сплетения содержали единичные нейроны с центрально расположенным ядром, хорошо просматривалось вещество

Ниссля в цитоплазме. ОДГЦ мелкие, кариохромные. Нервные волокна сильно извитые. Кишечно-мышечное нервное сплетение было погружено в продольный мышечный слой, нейроны и ОДГЦ ганглиев с патологическими изменениями.

Нейроны гипертрофированы, их цитоплазма содержит включения в виде крупных гранул или вакуолей, часть нейронов с маргинацией и конденсацией хроматина по типу апоптоза. ОДГЦ набухшие, их нервные волокна утолщены, извиты (рис.40).

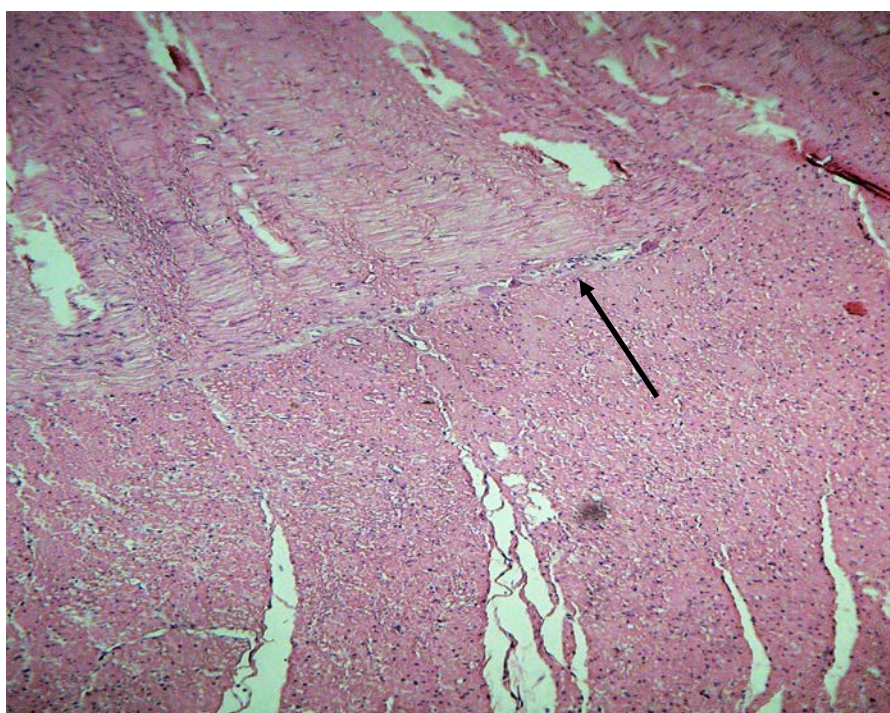


Рис.39. Гистологическое исследование: межмышечное нервное сплетение ректосигмоидного соединения (указано стрелкой), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Кроме состояния интрамуральной нервной системы изучали распространенность склеротических процессов в стенке кишки выше зоны гипо- и аганглиоза у 10 пациентов. Для этого дополнительно применяли

специфическое окрашивание на соединительную ткань — трихромом по Массону. В мышечной оболочке в зоне мегаколона отмечались очаги фиброза и гипертрофия мышечных волокон, выраженный интерстициальный отек, преднекротические изменения ядер миоцитов (пикноз, кариорексис, кариолизис), очаговая вакуолизация цитоплазмы (рис.41).

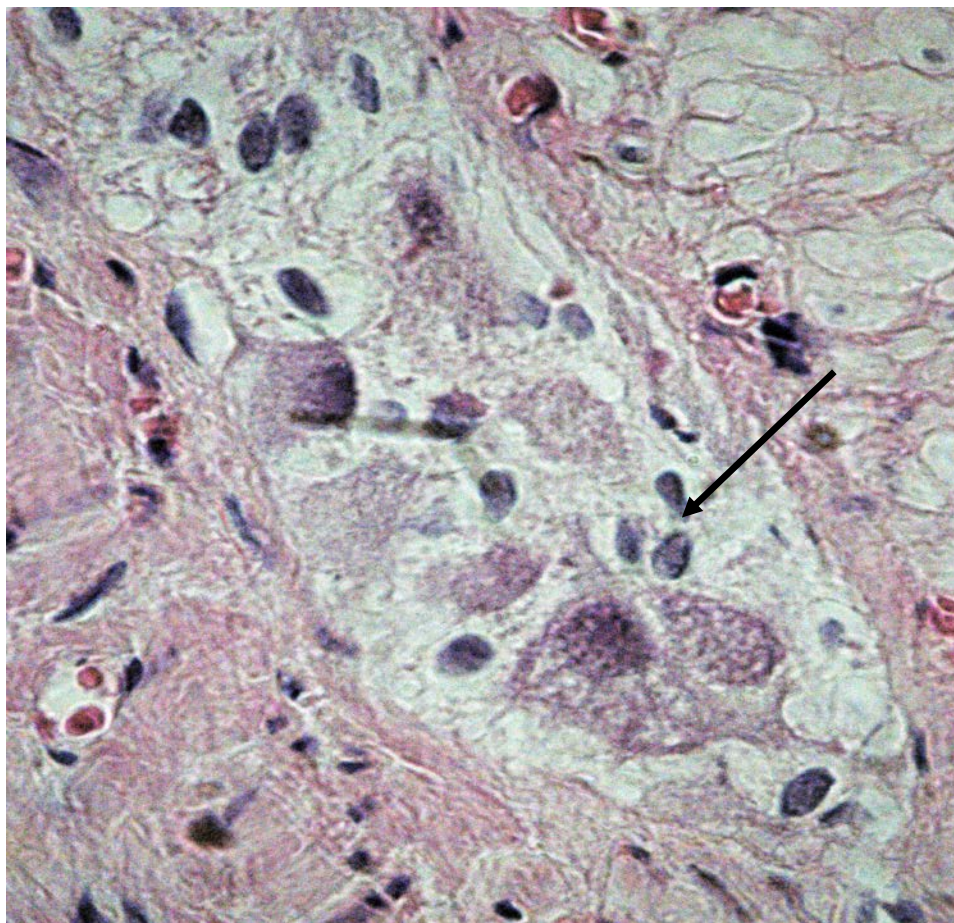


Рис.40. Гистологическое исследование: ганглий подслизистого нервного сплетения зоны мегаколона пациента Б., 19 лет, перичеселлюлярный отек, апоптоз нейронов (стрелкой указан ганглий), окраска гематоксилином и эозином, ×400

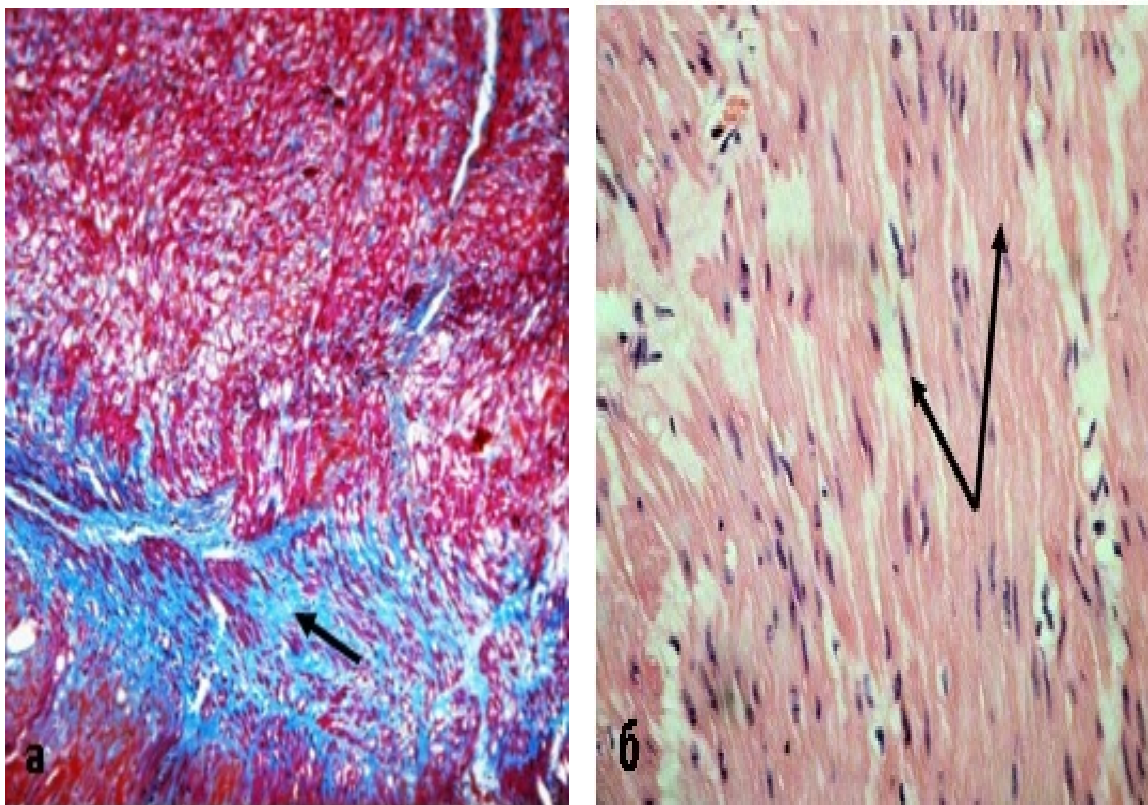


Рис.41. Гистологическое исследование: мышечная оболочка мегасигмы пациентки Б., 17 лет, с признаками дистрофии миоцитов и гиперплазии коллагеновых и эластических волокон: а — фиброз (указано стрелкой), окраска трихромом по Массону, $\times 400$; б — вакуолизация цитоплазмы и разрыв мышечных волокон (указано стрелками), окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

В ганглиях и волокнах нервных стволов в зоне мегаколона в 80% случаев имелись признаки их деградации, как показано на рисунке 42. На выраженность морфологических изменений большое влияние оказывали длительность патологического процесса и степень компенсации колостазы.

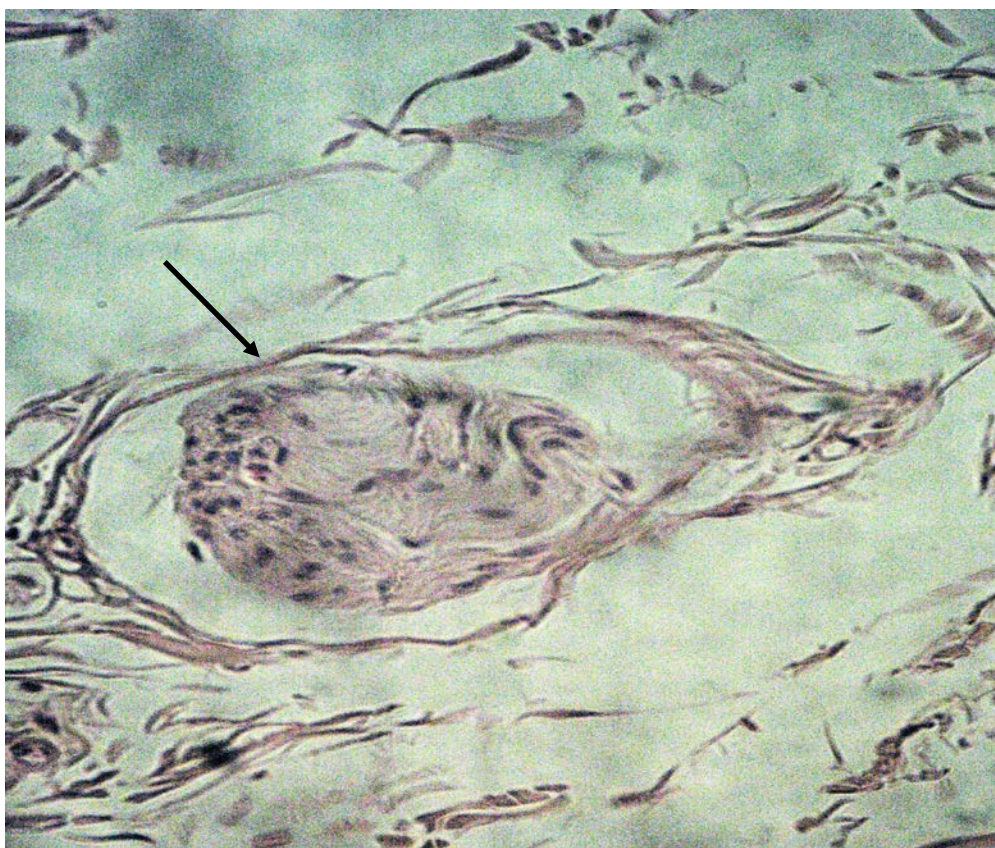


Рис.42. Гистологическое исследование: ганглий подслизистого нервного сплетения зоны мегаколона пациента Б., 19 лет (перичеселлюлярный отек, апоптоз нейронов (стрелкой указан ганглий), окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

В проксимальных внешне не измененных отделах ободочной кишки выше мегаколона в 6 макропрепаратах (60 %) поперечной ободочной кишки и в 2 (20 %) восходящей ободочной кишки выявлено наличие патологических изменений в ганглиях их стенки (рис.43).

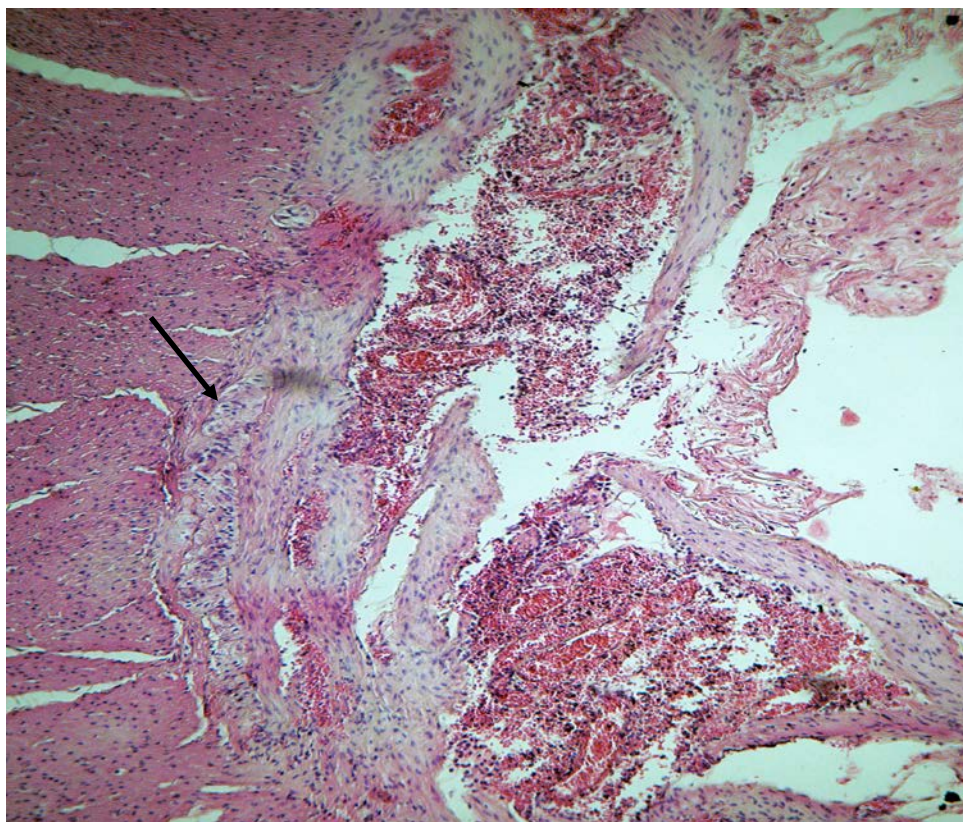


Рис.43. Гистологическое исследование: ганглии в Ауэрбаховом сплетении поперечной ободочной кишки пациента Н., 17 лет (указано стрелкой), в сниженном количестве и с дистрофичными нейронами, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Слизистая оболочка на этом уровне была без выраженных патологических изменений, в подслизистой основе наблюдались расширение и полнокровие сосудов. Ганглии подслизистого нервного сплетения мелкие, с 1–2 нейронами, нервные пучки очагово гиперплазированы. В мышечной оболочке имелись участки некроза мышечных волокон, в продольном мышечном слое — очаги кровоизлияний и нейтрофильной инфильтрации. Ганглии кишечно-мышечного сплетения крупные, количество нейронов в них уменьшено, они мелкие, с дистрофическими изменениями (кариопикноз,

кариорексис, кариолизис, плазмолиз).

Патологические изменения, обнаруженные в **наиболее проксимальной части удаленной кишки** (восходящей ободочной кишке), показаны на рисунках 44 (в сплетении Мейснера) и 45 (в сплетении Ауэрбаха). В их слизистой оболочке наблюдался распад апикальной части поверхностных эпителиоцитов с очаговой редукцией щеточной каемки.

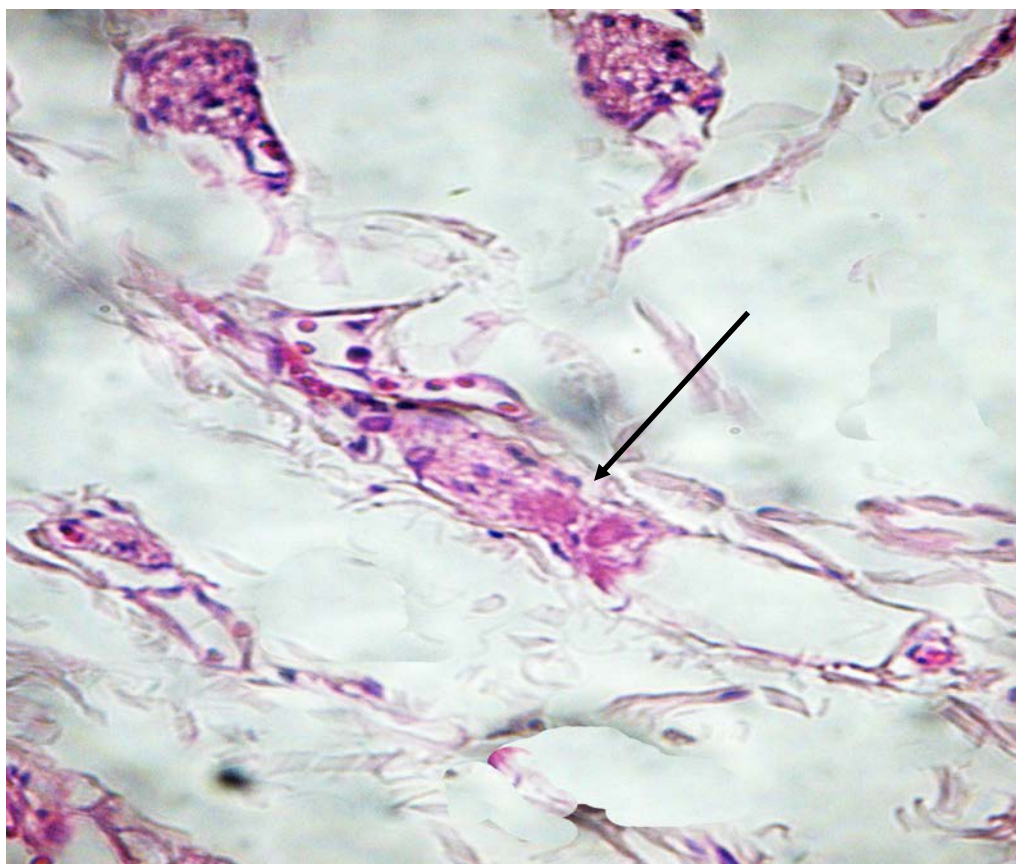


Рис.44. Гистологическое исследование: нейроны в сплетении Мейснера восходящей ободочной кишки пациента Б., 50 лет, с оксифильной цитоплазмой и пикнотичными ОДГЦ вокруг (указано стрелкой), окраска гематоксилином и эозином, ×400

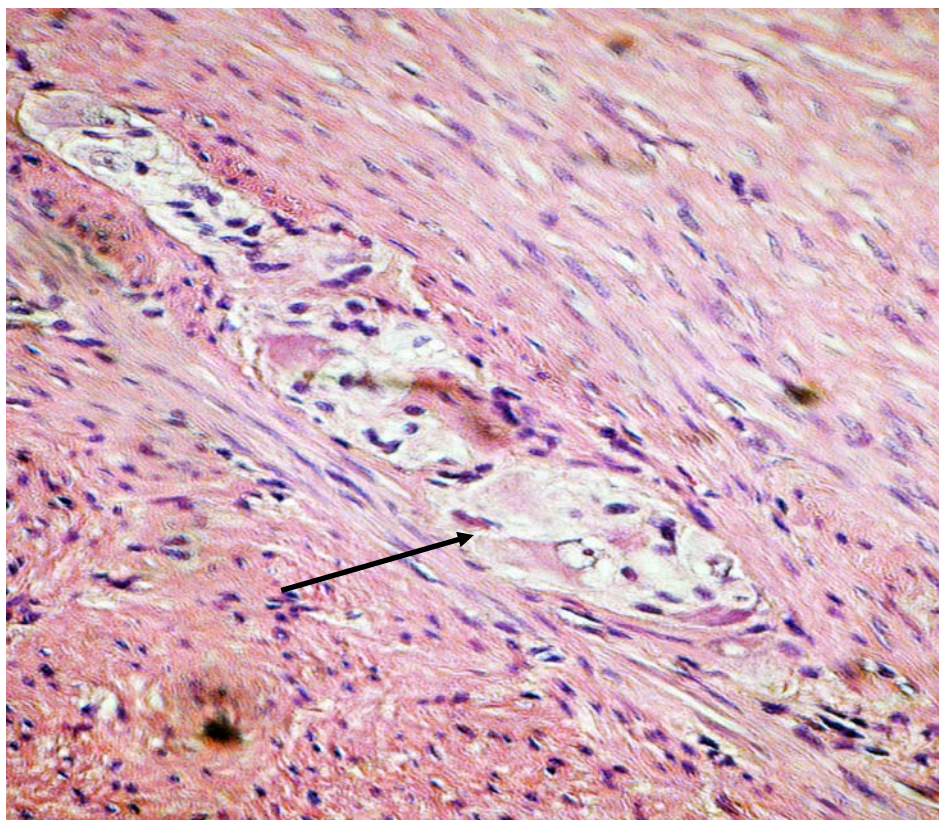


Рис.45. Гистологическое исследование: нейроны в Ауэрбаховом сплетении восходящей ободочной кишки пациента Б., 50 лет; отек миелиновых волокон (указано стрелкой), окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

В подслизистой основе наблюдались отек, очаговое венозное и артериальное полнокровие. Нейроны ганглиев подслизистого нервного сплетения были со слабооксифильной цитоплазмой, набухшими или пикнотичными ОДГЦ (рис.46).

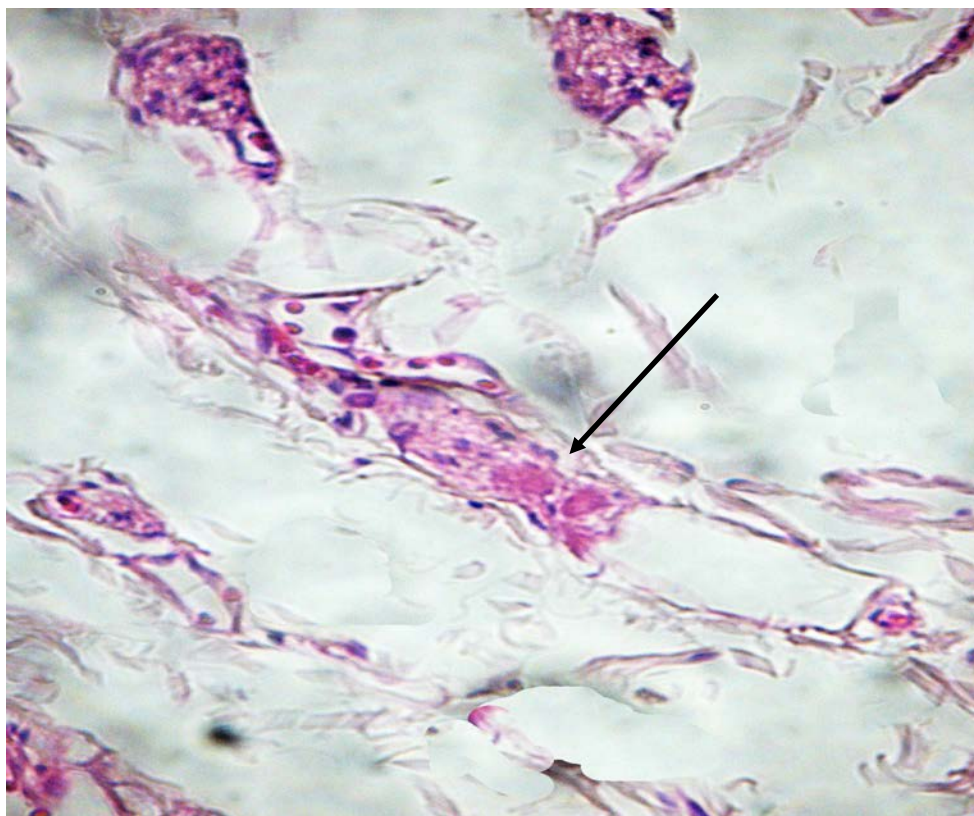


Рис.46. Гистологическое исследование: нейроны в сплетении Мейснера восходящей ободочной кишки пациента Б., 50 лет, с оксифильной цитоплазмой и пикнотичными ОДГЦ вокруг (указано стрелкой), окраска гематоксилином и эозином, ×400

В ганглиях миоэнтерального сплетения нейроны мелкие, с округлым светлым ядром с 1–2 ядрышками, ОДГЦ набухшие, отек миелиновых волокон (рис.47).

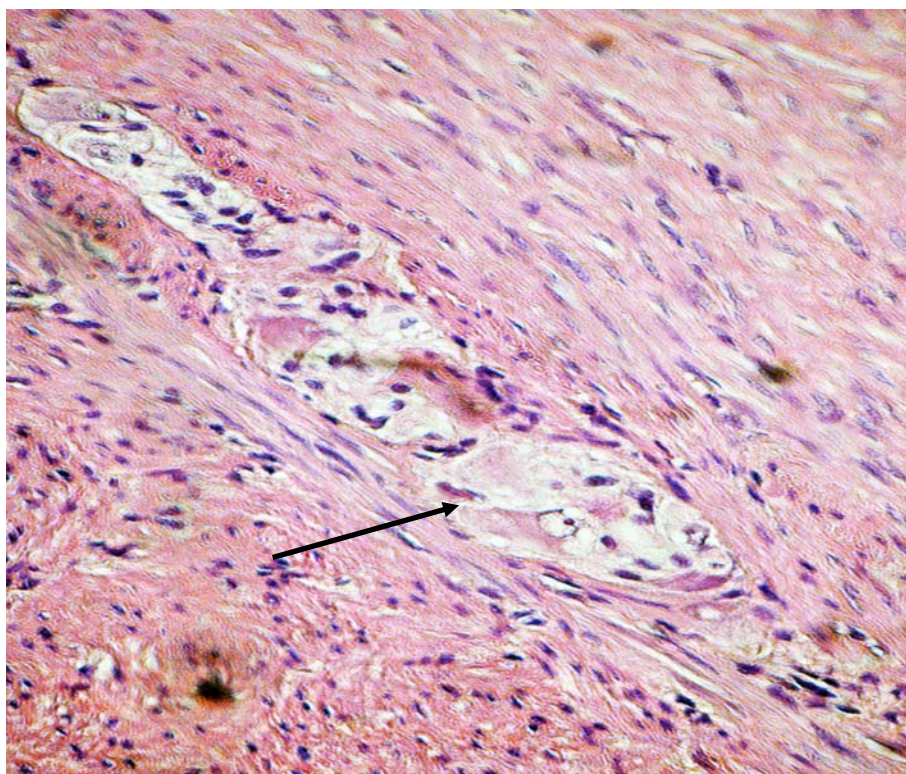


Рис.47. Гистологическое исследование: нейроны в Ауэрбаховом сплетении восходящей ободочной кишки пациента Б., 50 лет, отек миелиновых волокон (указано стрелкой), окраска гематоксилином и эозином, ×400

Количество и структура нейронов в ганглиях сравнивали с гистологической нормой, где нейроны подслизистого нервного сплетения были крупными, в цитоплазме отчетливо прослеживалась субстанция Ниссля, что свидетельствует о нормальном функционировании нервных клеток (рисунок 48).

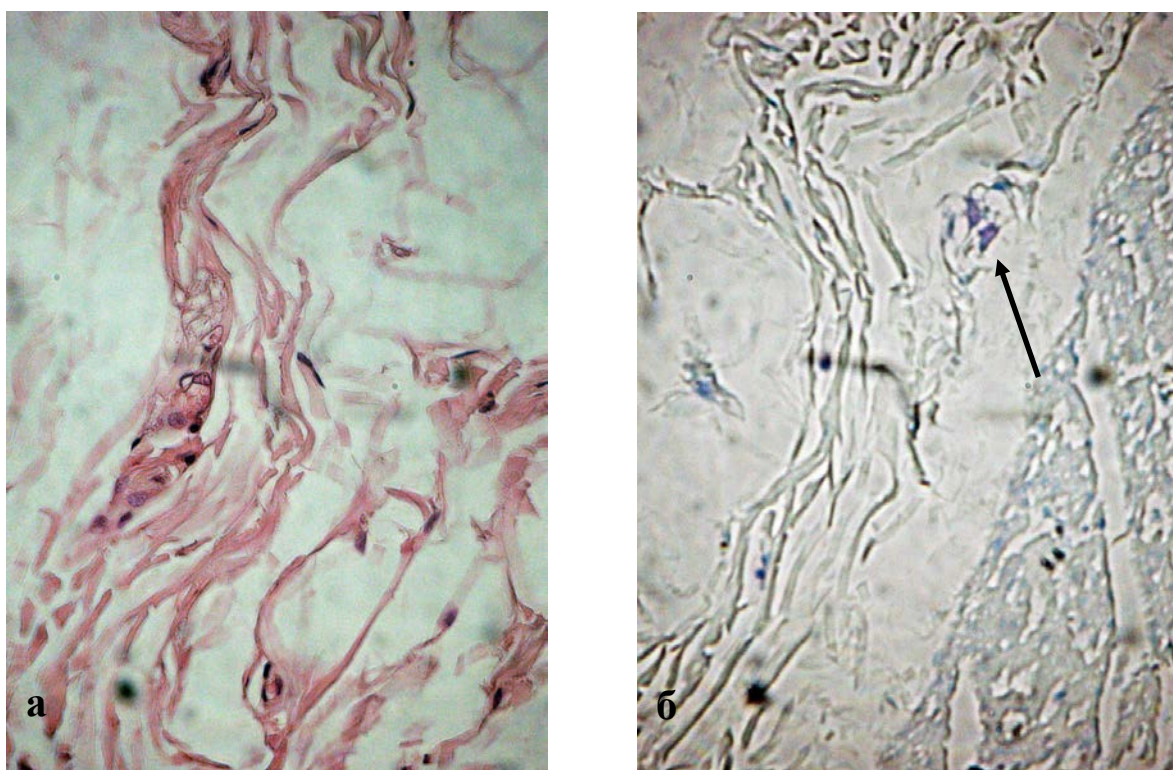


Рис.48. Гистологическое исследование: подслизистое нервное сплетение сигмовидной кишки в норме (стрелкой указана субстанция Ниссля) при окраске: а — гематоксилином и эозином, $\times 400$; б — по Нисслю, $\times 400$

Таким образом, при БГ у взрослых морфологические изменения затрагивали все слои толстокишечной стенки, однако выраженные патогистологические изменения ограничивались подслизистой основой и мышечной оболочкой. В подслизистом слое отмечались очаги фиброплазии (пролиферации фибробластов), гиперплазии соединительнотканых волокон.

В подслизистом нервном сплетении нейроны часто имели дистрофические изменения: кариопикноз, кариолизис, плазмолиз, вакуолизация ядра и/или цитоплазмы. Встречались нейроны и ОДГЦ с признаками апоптотической гибели. Только в 40 % макропрепаратов

подслизистое нервное сплетение в проксимальных отделах ободочной кишки было в пределах гистологической нормы, в ее дистальных отделах их количество и размеры были уменьшены либо увеличены за счет гиперплазии нервных волокон.

Обращали на себя внимание выраженные патологические изменения в подслизистой основе в ректосигмоидном соединении практически у всех пациентов и отсутствие значительных повреждений подслизистой основы в мегадолихосигме.

В мышечной оболочке (у 10 пациентов) по мере продвижения к дистальным отделам толстой кишки выраженность и распространенность патологических изменений гладкомышечных клеток и соединительнотканной стромы усиливались. Наибольшие изменения мышечных слоев отмечались в мегадолихосигме, вплоть до зернисто-глыбчатого распада и восковидного некроза мышечных волокон (необратимые изменения). У всех пациентов в мышечной оболочке дистальных отделов толстой кишки наблюдалась выраженная коллагенизация и/или очаговый фиброз, гипертрофия или гиперплазия мышечных волокон, иногда их атрофия. Кишечно-мышечное нервное сплетение в зоне поражения (зона гипо- или аганглиоза) в 10 % случаев отсутствовало полностью, в 40 % случаев в сплетении не визуализировались ганглии или нейроны, а выявленные нейроны (в 60 % макропрепаратов) были с выраженными дегенеративными изменениями. У 40 % пациентов количество и размеры ганглиев были больше нормы, или кишечно-мышечное сплетение было увеличено за счет гипертрофии нервных пучков. В ганглиях межмышечного сплетения присутствовали нейроны с бледно-базофильной цитоплазмой и визуализирующимся при окраске гематоксилином и эозином в цитоплазме веществом Ниссля (типичные нейроны) и одним ядрышком, нейроны с базофильной цитоплазмой без вещества Ниссля, треугольные нейроны с интенсивно оксифильной цитоплазмой без ядрышка. В

патологически измененных участках толстой кишки было больше оксифильных нейронов и практически не встречались их типичные формы. Дегенеративные изменения в нейронах были следующими: распад вещества Ниссля (тигролиз), пикноз нейронов, вакуолизация цитоплазмы вследствие набухания митохондрий, плазмолиз: побледнение окраски, распад и лизис нейронов. Ядра смещались к периферии (эксцентрично расположенные ядра) при повреждении аксонов, при этом наблюдался и тигролиз. Гиперплазия или пролиферация ОГДЦ наблюдалась в участках наиболее интенсивного повреждения нейронов или их гибели (в зоне гипо- и аганглиоза и мегаколоне). В ОДГЦ и нейронах имелись конденсация и маргинация хроматина по типу апоптотической, формирование апоптотических телец в ОГДЦ, очаги выпадения нейронов и ОГДЦ в результате апоптоза.

Типичные морфологические изменения в нейронах и ОДГЦ, выявленные нами в толстой кишке при гипо- и аганглиозе, представлены в таблице 11.

Обнаруженные при окраске по Ниссля и Массону патологические процессы в нейроструктурах толстой кишки и ее гладкомышечном аппарате в наибольшей степени характерны для зон гипо-и аганглиоза, мегаколона.

Однако в 60 % макропрепаратов они менее выраженно присутствовали и в проксимальных, выше мегаколона, отделах ободочной кишки, что свидетельствует о приобретенных в процессе жизни деструктивных изменениях в нервных и гладкомышечных структурах кишки, обеспечивающих ее моторно-эвакуаторную функцию. Подобные изменения выявлены в 20 % наблюдений даже в стенке восходящей ободочной кишки. Необходимо учитывать данные факты при выборе объема резекции толстой кишки при радикальном лечении БГ у взрослых пациентов.

Изменения нейронов и ОДГЦ при гипо- и аганглиозе

Нейроны		ОДГЦ	
Ядро	Цитоплазма	Ядро	Цитоплазма
Округлое, центральное, есть ядрышко	Округлая, базофильная, есть вещество Ниссля	Нормохромное	Бледно-базофильная
Округлое, эксцентричное, есть ядрышко	Округлая или овальная, базофильная, есть вещество Ниссля	Кариохромное	Набухшая
Вытянутое, эксцентричное, нет ядрышка, вакуолизация	Округлая или овальная, базофильная, тигролиз, вакуолизация	Конденсация и маргинация хроматина	Апоптоз, апоптотические тельца
Вытянутое, эксцентричное, нет ядрышка	Округлая или овальная, базофильная, тигролиз,	Кариолизис	Плазмолиз (цитолиз)
Вытянутое, эксцентричное, нет ядрышка	Треугольная, слабо оксифильная, тигролиз	-	-
Вытянутое, эксцентричное, нет ядрышка	Треугольная, интенсивно оксифильная, тигролиз	-	-
Конденсация и маргинация хроматина	Апоптоз	-	-
Кариолизис	Плазмолиз (цитолиз)	-	-

Для ликвидации запоров и получения хороших функциональных результатов в отдаленном периоде необходимо резецировать проксимальные визуально неизмененные отделы ободочной кишки, включая восходящую ободочную кишку.

7.3. Количественное распределение интерстициальных клеток Кахаля в стенке толстой кишки в норме и у взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга по результатам иммуногистохимических исследований

Для подсчета c-kit-позитивных клеток Кахаля в образцах толстой кишки было использовано иммуногистохимическое окрашивание гистологических срезов с применением моноклональных кроличьих антител c-kit (№ 180476) фирмы «Invitrogen» (США). Проведение иммуногистохимического исследования осуществляли по стандартной авидин-биотин-методике с использованием системы визуализации LSAB фирмы «Dako» (Дания). С целью депарафинизации и обезвоживания готовые гистологические срезы помещали в ксилол, затем проводили по спиртам возрастающей концентрации. Демаскировка антигенов проводилась на водяной бане с цитратным буфером (pH = 6,0) в течение 20 мин при температуре 97 °С. После промывки и воздействия перекиси водорода (3 %) проводилась инкубация с первичным антителом в течение 1 ч при комнатной температуре. Далее срезы промывали в фосфатном буфере (pH 7,0–7,1) трижды, и наносили визуализирующую систему LSAB на 1 ч. После трехкратной промывки в фосфатном буфере на срезы наносился раствор диаминобензидина на 10 мин. Затем проводили окрашивание ядер клеток гематоксилином Майера. На последнем этапе срезы заключались под покровное стекло с помощью бальзама.

Подсчет количества c-kit-позитивных пейсмекерных клеток Кахаля производили в подслизистом, циркулярном и продольном мышечных слоях стенки толстой кишки в трех произвольно выбранных полях зрения при увеличении $\times 10$ микроскопом «AxioStar plus» фирмы «Zeiss» (Германия). Также анализировали наличие или отсутствие экспрессии c-kit в клетках

Кахалю межмышечных нервных сплетений.

Распределение CD117-позитивных ИКК было оценено путем иммуногистохимического окрашивания гистологических срезов толстой кишки с применением моноклональных кроличьих антител. Исследование было выполнено у 4 взрослых пациентов основной группы, оперированных по поводу БГ. Определение количества CD117-позитивных клеток производилось в подслизистом, циркулярном и продольном мышечных слоях в дистальных и проксимальных отделах макропрепаратов толстой кишки, удаленной у пациентов с БГ.

Для сравнения аналогичные исследования были проведены в том же объеме и в тех же отделах макропрепаратов нормальной толстой кишки. В нормальной толстой кишке наблюдалось почти равномерное распределение количества ИКК в подслизистом ($M \pm \sigma = 56,4 \pm 7$), циркулярном ($M \pm \sigma = 66,8 \pm 7$) и продольном ($M \pm \sigma = 55,8 \pm 9,3$) мышечных слоях всех отделов толстой кишки (рис.49).

Для количественной оценки распределения ИКК в различных отделах и слоях образцов толстой кишки при БГ был выполнен статистический анализ. При этом было подсчитано количество ИКК в трех слоях кишки (подслизистый, циркулярный и продольный мышечные слои) в дистальных (нисходящая и сигмовидная ободочные кишки) и проксимальных (восходящая и поперечная ободочные кишки) отделах. Типичное распределение ИКК в проксимальных и дистальных отделах удаленной ободочной кишки при БГ у взрослых представлено на рисунке 50. На первом этапе выполнялось сравнение среднего количества клеток в проксимальном отделе с заданным контрольным значением, которое является показателем нормы (для подслизистого слоя — $56,4 \pm 7$, циркулярного и продольного мышечных слоев — $66,8 \pm 7$ и $55,8 \pm 9,3$ соответственно).

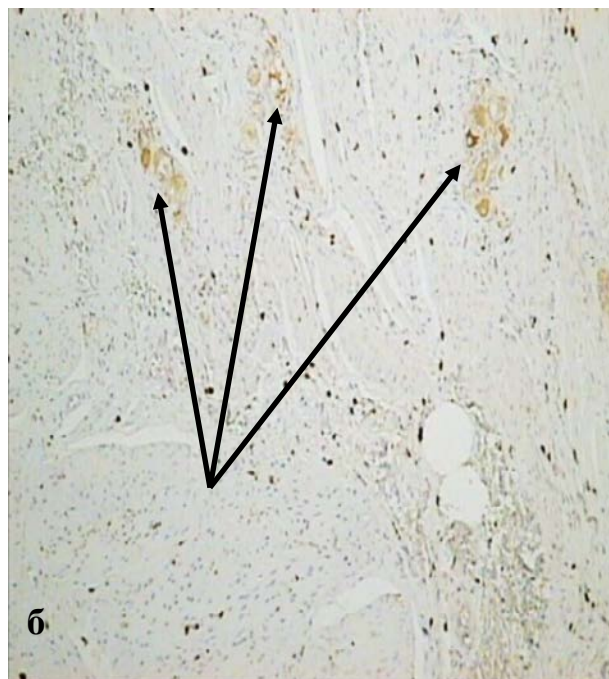
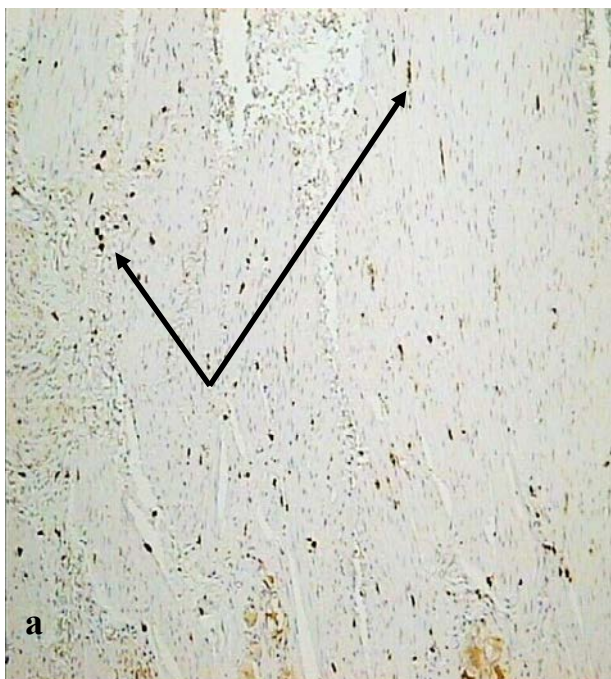


Рис.49. Иммуногистохимическое исследование: нормальное распределение клеток Кахаля между миоцитами и в межмышечном нервном сплетении, $\times 20$:
 а, в — межмышечные клетки Кахаля вне нервного сплетения (указаны стрелками); б, г — клетки Кахаля в межмышечных нервных сплетениях (коричневая окраска цитоплазмы в крупных клетках)

Для определения способа такого сравнения было необходимо установить вид распределения данного признака. Для этого применили специализированный критерий нормальности: Шапиро — Уилка. В соответствии со значениями W -критерия количество клеток в проксимальном отделе ободочной кишки подчиняется закону нормального распределения для циркулярного мышечного слоя, применительно к другим слоям гипотеза о нормальности не подтвердилась. В этом случае оценка с помощью 95-процентного доверительного интервала для среднего значения может проводиться только для циркулярного мышечного слоя. Границы интервала определяются по формуле

$$[M - t \times m; M + t \times m],$$

где M — среднее значение;

m — стандартная ошибка среднего;

t — значение t -критерия (зависит от числа степеней свободы и уровня значимости).

Значение t -критерия рассчитано нами в программе Statistica с использованием функции «Вероятностный калькулятор». Так, число наблюдений в циркулярном мышечном слое составило 31, а расчетная величина t -критерия — 2,042.

Расчетный доверительный интервал 95 % для внутреннего слоя мышц равен [23; 35,2].

Поскольку рассчитанный доверительный интервал не включает в себя

величину контрольного значения (60 клеток), с вероятностью 95 % можно утверждать, что анализируемая выборка статистически отличается от генеральной совокупности.

Таким образом, статистически доказано, что количество ИКК в циркулярном мышечном слое проксимального отдела толстой кишки при БГ значительно меньше, чем контрольное нормальное значение.

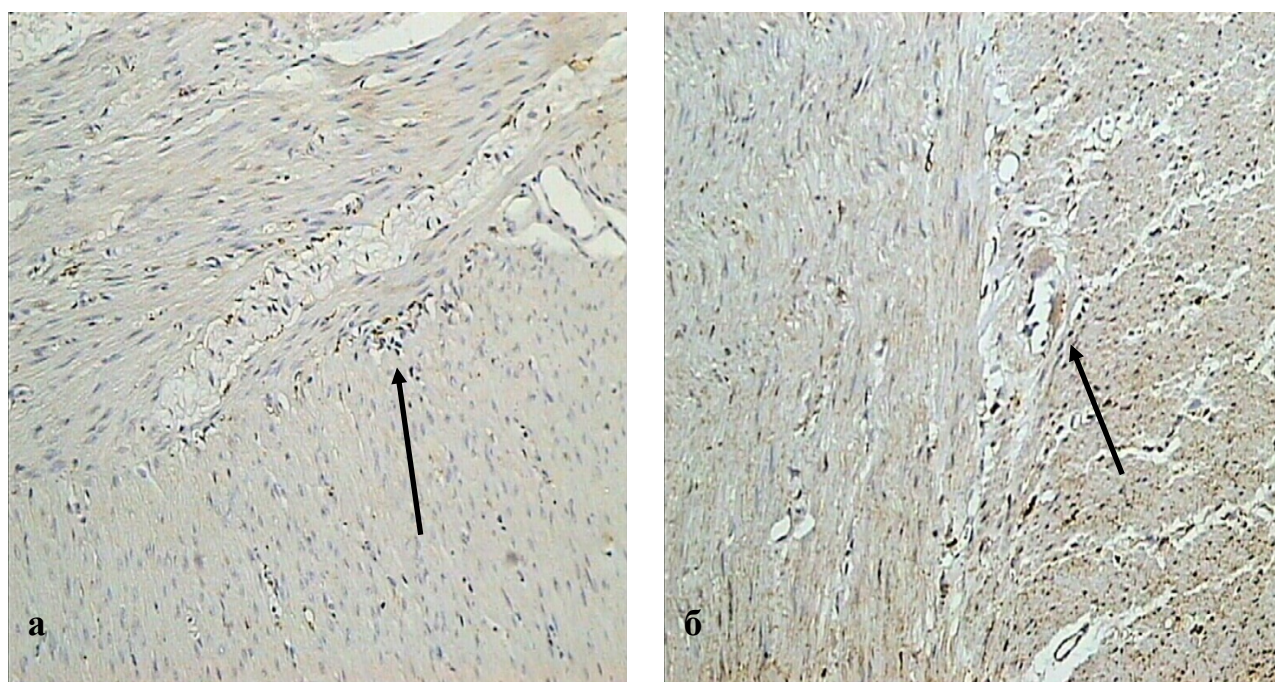


Рис.50. Иммуногистохимическое исследование: концентрация CD117-
позитивных клеток в различных участках резецированной кишки при БГ,
×10; а – участок восходящей ободочной кишки пациентки Б., 17 лет: CD117-
позитивные клетки определяются в обоих мышечных пластах стенки кишки с
большей концентрацией на границе мышечных слоев (указано стрелкой), б –
ректо-сигмоидное соединение пациентки И., 43 лет: единичные клетки Кахаля
в мышечных слоях (указано стрелкой)

При анализе двух оставшихся слоев стенки кишки (подслизистый слой и продольный мышечный слой) в соответствии с ГОСТ 50779.24-2005 «Статистическое представление данных» выполнено вычисление доверительного интервала для медианы. Верхняя и нижняя границы доверительного интервала устанавливаются с помощью порядковых статистик $[X_k; X_{n-k+1}]$, при этом точные значения k для выборок $5 \leq n \leq 30$ и уровня значимости 95 % определяются по специальным таблицам. Так, для подслизистого слоя выполнено 26 подсчетов, продольного мышечного слоя — 30. Величины k примут значения 8 и 10 соответственно. Затем в упорядоченных выборках установлены значения, которые соответствуют указанным рангам: для подслизистого слоя — 8-му рангу (19 клеток), для циркулярного мышечного слоя — 10-му рангу (7 клеток). Верхние границы доверительного интервала будут соответствовать следующим рангам: для подслизистого слоя — 19-му рангу ($26 - 8 + 1 = 19$) (33 клетки), для продольного мышечного слоя — 21-му рангу ($30 - 10 + 1 = 21$) (13 клеток).

Поскольку рассчитанный доверительный интервал не включает в себя величину контрольного значения (60 клеток), с вероятностью 95 % можно утверждать, что анализируемые выборки статистически отличаются от генеральной совокупности.

Таким образом, статистически доказано, что количество клеток в подслизистом и продольном мышечном слоях проксимального отдела ободочной кишки при БГ значимо меньше, чем контрольное значение в норме.

При сравнении количества ИКК в проксимальных и дистальных отделах ободочной кишки использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (проверяемая нулевая гипотеза — отсутствие различий между группами по изучаемому признаку). Анализ выполнялся индивидуально по каждому из трех слоев кишечной стенки. Его результаты приведены в таблице 12.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для всех групп сравнения $p < 0,05$, следовательно, необходимо отклонить нулевую гипотезу и принять альтернативную гипотезу о существовании различий между группами с вероятностью 95 %.

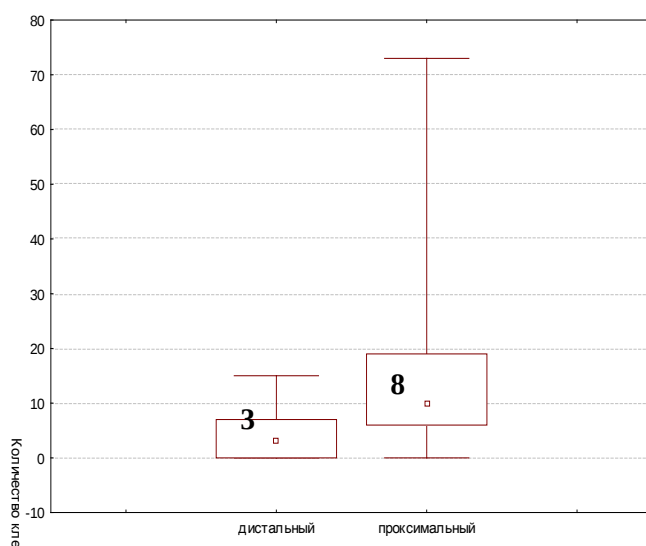
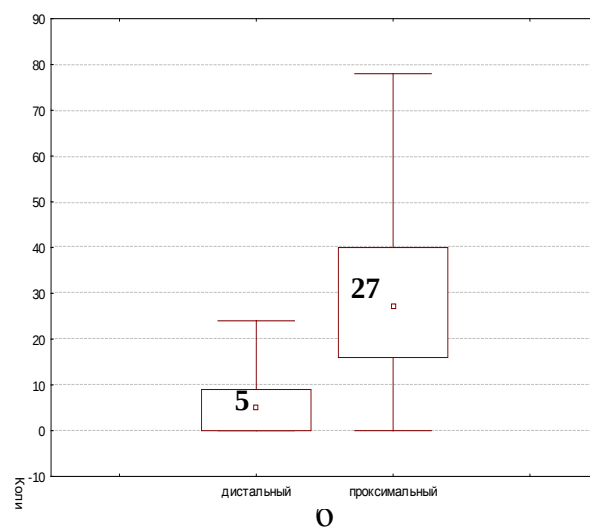
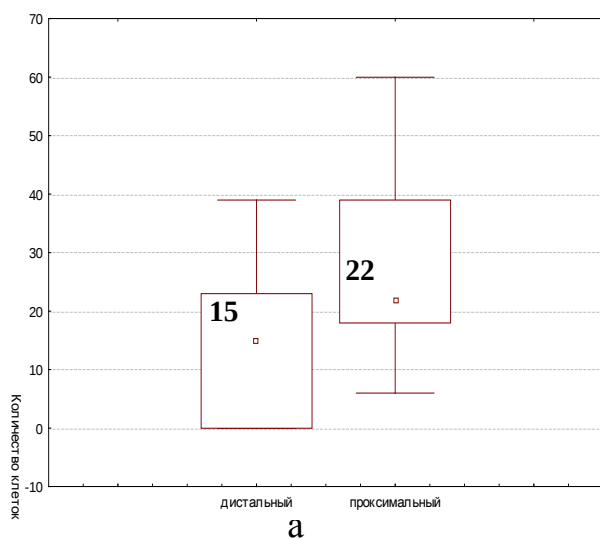
Медианы и интерквартильные диапазоны распределения количества клеток представлены на рисунке 51.

Визуализированные результаты также показывают наличие различий между исследуемыми группами во всех мышечных слоях.

Таблица 12

Результаты сравнения количества ИКК в дистальном и проксимальном отделах ободочной кишки по критерию Манна — Уитни

Слой кишечной стенки	Сумма рангов в дистальном отделе	Сумма рангов в проксимальном отделе	<i>U</i> -критерий Манна — Уитни	<i>p</i>
Подслизистый	786	984	225,0	0,0018
Циркулярный мышечный	549	1342	84,0	0
Продольный мышечный	537	1116	159,0	0,0001



в

Рис.51. Медианы и интерквартильные диапазоны количества ИКК в ободочной кишке: а — подслизистый слой; б — циркулярный мышечный слой; в — продольный мышечный слой

Таким образом, статистически доказано, что количество ИКК в проксимальных отделах ободочной кишки при БГ меньше, чем установленное контрольное значение во всех слоях в норме.

7.4. Результаты электронной микроскопии

Электронная микроскопия позволяет выявить ультраструктурные особенности нейроструктур стенки толстой кишки (нервные волокна, глиальные клетки, внутри- и внеклеточный компоненты), которые сложно детализировать при световой микроскопии.

Электронная микроскопия проводилась в Центре электронной и световой микроскопии Института физиологии НАН Беларуси для оценки состояния нейромышечного аппарата и ИКК в зоне мегаколона и выше него, во внешне нормальных отделах ободочной кишки (поперечной ободочной и восходящей), в удаленной толстой кишке 15 пациентов. Для изучения ИКК в норме ультрамикроскопическому исследованию подвергались биопсийные фрагменты толстой кишки (сигмовидная, поперечная и восходящая ободочные кишки), иссеченные из операционного материала в его макроскопически неизменной зоне у 3 пациентов, оперированных по поводу малигнизированных полипов толстой кишки. Кусочки ткани, взятые из удаленной толстой кишки, фиксировали в растворе, состоявшем из 3-процентного глутарового альдегида и 1-процентного параформа. Затем материал измельчали и обрабатывали 2-процентным раствором четырехокси осмия. После промывания 0,1 М фосфатным буфером материал обезвоживали в спиртах возрастающей крепости и заключался в аралдит по общепринятой методике (Н.Н. Боголепов, 1976; J.J. Rumessen et al., 2009). Срезы готовили на ультратоме LKB и просматривались в электронном микроскопе JEM-100 CX (Япония). **В зоне мегаколона** исследование биопсийного материала на 15 макропрепаратах удаленной толстой кишки при БГ у взрослых показало наличие разрушительных процессов во всех слоях стенки кишки. Выше аганглионарного сегмента в зоне мегаколона интрамуральный нервный аппарат стенки ободочной кишки

при БГ у взрослых представлен мейснеровским и ауэрбаховским нервными сплетениями, в которых нервные волокна и окончания выявляются в виде объемных гипертрофированных образований, частично или полностью лишенных медиаторных везикул, а также в виде объемных нервных пучков с поврежденной структурой (рис.52).

Выше мегаколона (в поперечной и восходящей ободочной кишках) в области подслизистого нервного сплетения нервные волокна немногочисленны и выявлялись в виде редких скоплений, окружающих глиальные клетки, или же в виде единичных нервных отростков, прилежащих к различным патологически измененным клеточным структурам, порой не поддающихся дифференцировке.

Нервные волокна и окончания были заполнены электронно-прозрачной аксоплазмой, включающей редуцированные нейрофиламенты, микротрубочки, митохондрии, а также единичные мелкие гранулярные пузырьки, содержащие катехоламины.

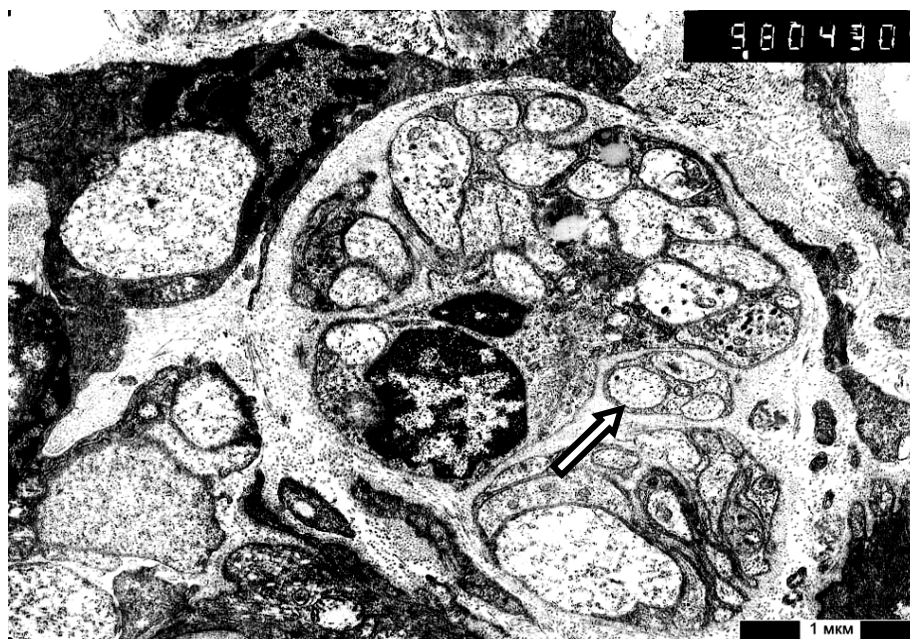


Рис.52. Электронная микроскопия: деградирующие нервные окончания (указано стрелкой) в подслизистом слое стенки в зоне мегасигмы у пациента с диагнозом «БГ, ректальная форма», ×6000

Согласно ультраструктурным характеристикам подобные нервные волокна находятся в состоянии деградации (рис.53).

Структурно-функциональные изменения, наблюдаемые в данных нервных волокнах, являются результатом развивающихся деструктивных процессов, сопровождающихся набуханием аксоплазмы и митохондрий. Наряду с вышеописанными разрушающимися нервными структурами наблюдалась деструкция гладкомышечных клеток стенки сигмовидной, поперечной и восходящей ободочной кишок.

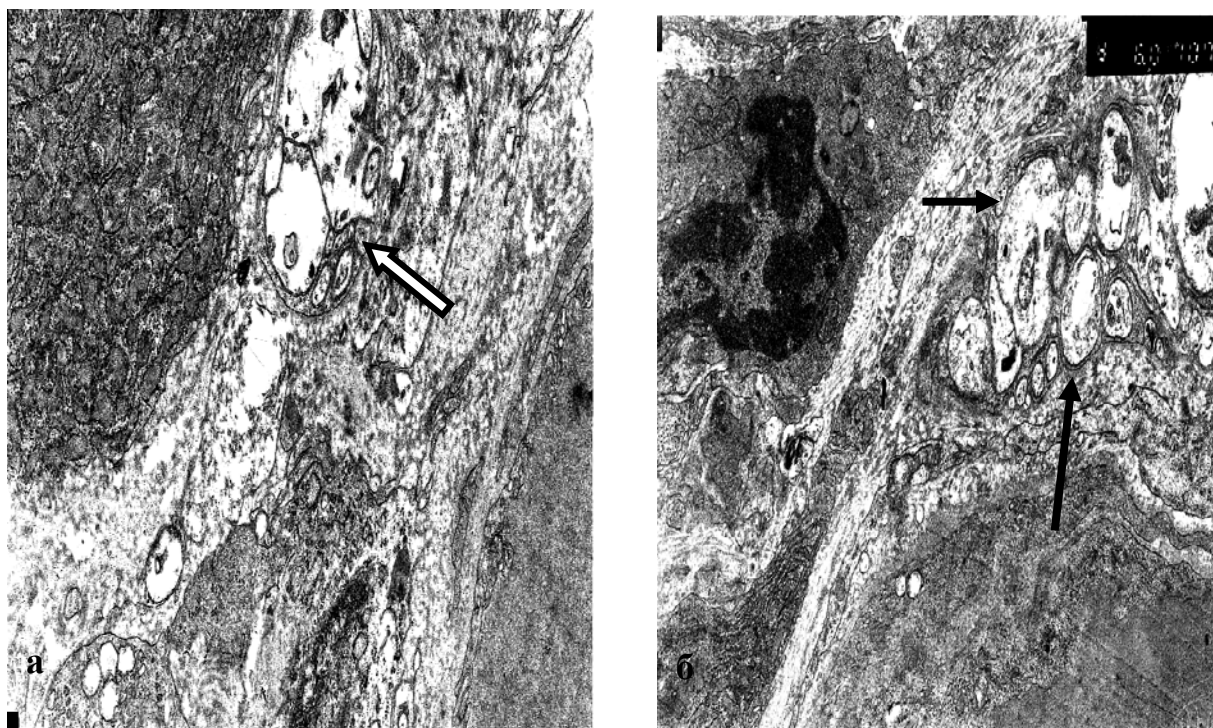


Рис.53. Электронная микроскопия: пучки нервных волокон с очагами деструкции в мышечном слое поперечной ободочной кишки у пациента с диагнозом «БГ, ректальная форма» (стрелками указаны дегенерирующие нервные окончания), $\times 6000$

Нарушалась целостность сарколеммы миоцитов. Сократительный аппарат, органеллы — митохондрии, аппарат Гольджи, цистерны эндоплазматической сети — подвергались частичному или полному лизису. Ядерная оболочка фрагментировалась, ядерный гетерохроматин разрушался и на его месте формировались обширные очаги просветления — пустоты, свидетельствующие о развитии необратимых деструктивных процессов в гладкомышечных клетках стенки кишки (рис.54).

Очаги разрушения мышечной ткани на некоторых участках кишки достигали значительных размеров, в поле зрения попадали фрагменты миоцитов. На месте разрушенных мышечных клеток происходило разрастание рыхлой соединительной ткани и коллагеновых волокон, которые постепенно замещали мышечный слой, делая стенку кишки более ригидной.

Таким образом, ультрамикроскопические исследования участков удаленной во время операции толстой кишки у пациентов с клиническим диагнозом БГ свидетельствуют о наличии в них глубоких необратимых структурно-функциональных изменений в интрамуральной нервной системе и мышечном аппарате стенки кишки как в зоне мегаколона, так и в проксимальных, внешне не измененных отделах, включая восходящую ободочную кишку.

Электронно-микроскопически доказаны еще два приобретенных фактора прогрессирования запоров при БГ у взрослых: глубокие, вплоть до необратимых, структурно-функциональные ихменения нервных сплетений Мейснера и Ауэрбаха и гладкомышечного аппарата стенки толстой кишки выше мегаколона, включая восходящую ободочную кишку.

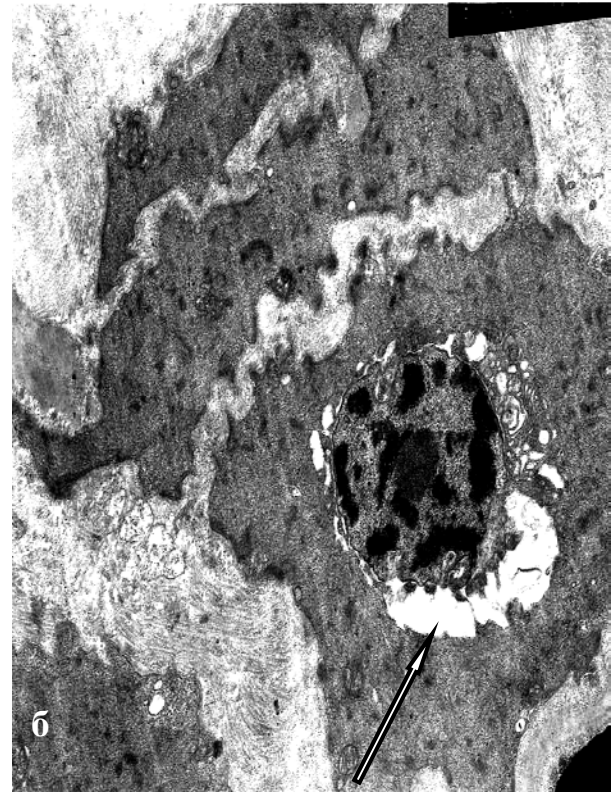
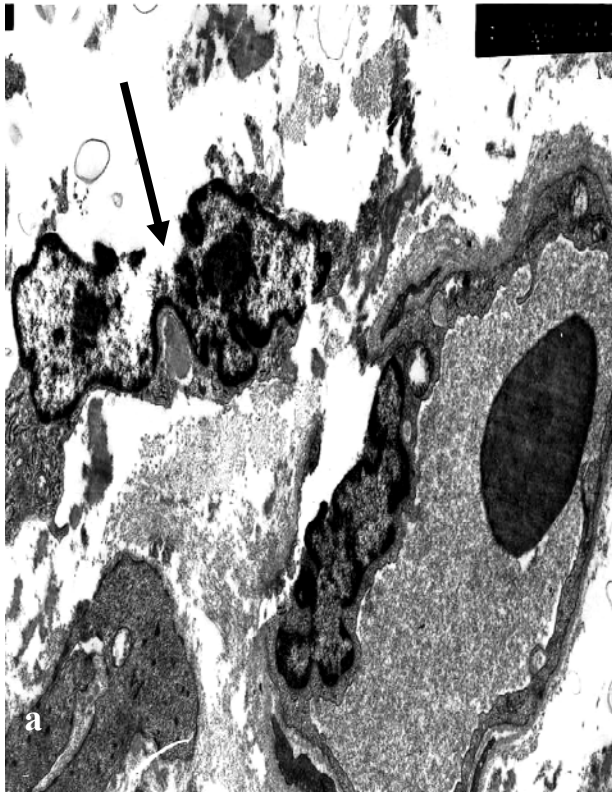


Рис.54. Электронная микроскопия: необратимые деструктивные изменения миоцитов в мышечном слое поперечной ободочной кишки у пациента с диагнозом «БГ, наданальная форма», $\times 6000$: а — дегенерирующий миоцит (указан стрелкой); б — отек перинуклеарного пространства миоцита (указан стрелкой)

7.5. Ультраструктурная организация клеток Кахаля в стенке ободочной кишки в норме и при БГ у взрослых

ИКК локализуются в стенке толстой кишки между сплетениями энтеральной нервной системы и гладкомышечными клетками. Большинство

ИКК представляет собой клетки, формирующие сеть в миентеральном нервном сплетении и выполняющие пейсмекерную функцию. Они являются источниками медленных волн, в результате чего в мышечной оболочке кишки инициируются и регистрируются спонтанные ритмические колебания мембранного потенциала, так называемые медленные волны. Другой тип ИКК располагается в толще гладкомышечных клеток и действует как посредник нейротрансмиссии (L. Thuneberg, 1982; J.J. Rumessen et al., 2009; J-M. Vanderwinden, 1999).

Выявляемые в норме ИКК имеют крупное умеренно электронно-плотное ядро, занимающее почти весь объем цитоплазмы, множество митохондрий, развитые аппарат Гольджи и гладкий эндоплазматический ретикулум (рис.55). На пограничной клеточной мембране ИКК наблюдаются многочисленные кавеолы. Отличительной особенностью данных клеток является наличие тонких длинных цитоплазматических отростков, в которых сосредоточена значительная часть клеточных органелл. Отростки ИКК проникают в разные слои ауэрбаховского сплетения и образуют контакты с соседними ИКК, а также с гладкомышечными клетками, фибробластами, клетками иммунной системы, нервными окончаниями.

Так как количество выявляемых клеточных структур в стенке толстой кишки в норме велико, отростки ИКК формируют межклеточные контакты сразу с несколькими клетками, а также образуют многоконтактные соединения с иммунными клетками, имеющими многочисленные цитоплазматические выросты, например, с лимфоцитами или эозинофилами.

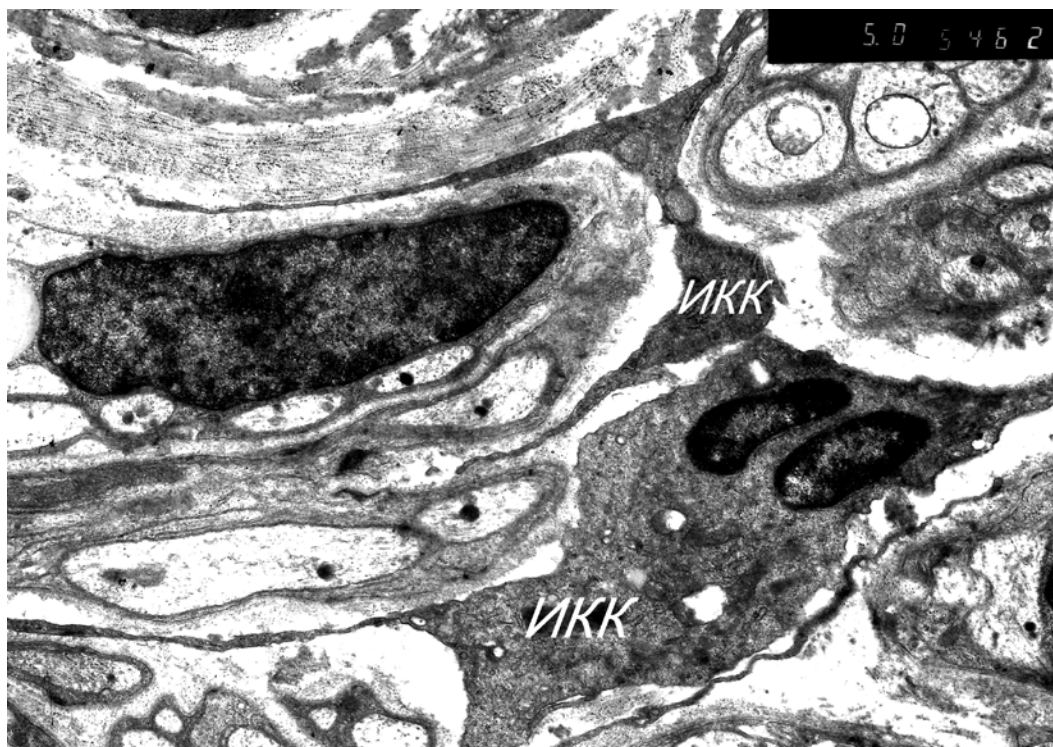


Рис.55. Электронная микроскопия: ИКК в мышечном слое нормальной восходящей ободочной кишки, $\times 5000$

Отростки ИКК часто ветвятся и охватывают нервные окончания со всех сторон, подобно щупальцам осьминога, формируя тесные нервно-клеточные соединения (менее 25 нм). Таким образом, между ИКК и окружающими их клеточными элементами и нервными структурами интрамуральных сплетений стенки толстой кишки устанавливаются тесные межклеточные контакты, при помощи которых осуществляется передача информации и нервных импульсов от одних клеток к другим.

Выявляемость ИКК в толстой кишке при БГ у взрослых оценена на макропрепаратах удаленной толстой кишки 15 пациентов основной группы. Анализировали биоптаты кишки в зоне мегаколона, выше него и в восходящей ободочной кишке.

В подслизистом слое кишки в зоне мегаколона имелись единичные

редуцированные ИКК с крупным ядром и узким ободком цитоплазмы, содержащей немногочисленные внутриклеточные органеллы с признаками ультраструктурной реорганизации и функциональной незрелости. Характерным признаком последней является значительное уменьшение или полное отсутствие кавеол на пограничной клеточной мембране, через которые осуществляется передача возбуждающих импульсов с ИКК на соседние гладкомышечные клетки. Цитоплазматические отростки ИКК, выявляемые в подслизистом слое стенки проксимальных отделов ободочной кишки, тонкие, извитые и, как правило, короткие.

В мышечных слоях толстой кишки как в зоне мегаколона, так и выше нее, ИКК выявлялись крайне редко. Они определялись в виде единичных структур с признаками прогрессирующей клеточной деструкции, проявляющейся в локальном разрушении клеточных мембран, появлении крупных митохондрий с поврежденными кристами и частично разрушенными пластинками гранулярной эндоплазматической сети и комплекса Гольджи. Цитоплазматические отростки ИКК короткие, содержали в своей толще патологически измененные внутриклеточные органеллы, а также крупные вакуоли. В некоторых ИКК внутриклеточные структуры в области поврежденных участков цитоплазматических мембран выходили в межклеточное пространство, цитоплазма клеток запустевала или заполнялась объемными лизосомами, цитоплазматические отростки истончались (рис.56).

Таким образом, электронно-микроскопическое исследование образцов ободочной кишки, иссеченных из 15 макропрепаратов толстой кишки после хирургического лечения БГ у взрослых, свидетельствует о развитии в ИКК глубоких необратимых структурно-функциональных изменений. С возрастом дегенеративные процессы в ИКК прогрессируют не только в дистальных отделах толстой кишки, но и в проксимальных, внешне анатомически

неизмененных отделах, степень выраженности которых зависит от длительности заболевания и выраженности колостаз.

С помощью электронной микроскопии, как и ранее посредством иммуногистохимических исследований **доказан еще один приобретенный патогенетический фактор прогрессирования запоров при БГ у взрослых:** вызванные хронической каловой интоксикацией необратимые деструктивные изменения ИКК, распространяющиеся вплоть до правой половины ободочной кишки.

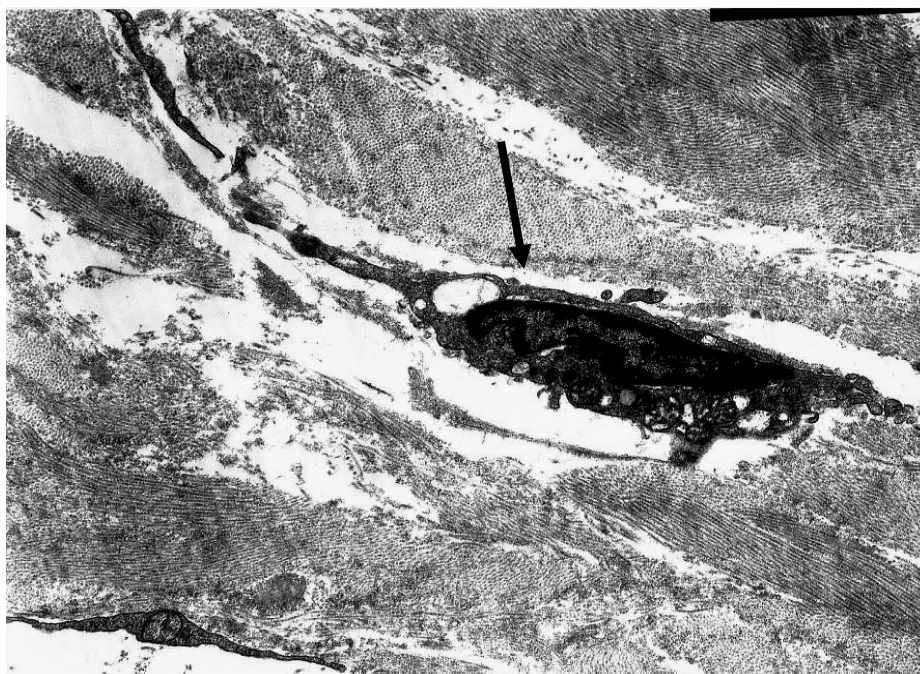


Рис.56. Электронная микроскопия: дистрофические изменения ИКК (указано стрелкой) в мышечном слое поперечной ободочной кишки у пациента с диагнозом «БГ, наданальная форма», $\times 6000$

7.6. Патогенетическое и технологическое обоснование дистальной субтотальной колэктомии, мезоректумэктомии по Хилду и степлерного цекорезервуарно-анального анастомоза

В отличие от детей, у взрослых имеет место большая протяженность мегаколона с выраженным нарушением эвакуации из толстой кишки. Поэтому частым осложнением у взрослых после применения рутинных методов хирургического лечения БГ, используемых в детской практике, является персистирующий запор, требующий иногда повторной операции.

Проведенные нами **морфологические исследования** указывают на то, что длительная каловая интоксикация на фоне хронического колостаза при БГ у взрослых приводит к дегенеративным процессам в нервных сплетениях Мейснера и Ауэрбаха и гладкомышечном аппарате не только дистальных отделов толстой кишки (гипо- и аганглионарная зона и мегаколон), но и в проксимальных, выше мегаколона, внешне анатомически неизмененных отделах ободочной кишки.

Иммуногистохимическое исследование показало снижение количества пейсмекеров моторики — ИКК — в проксимальных отделах ободочной кишки. Даже в восходящей ободочной кишке их количество было меньшим по сравнению с нормой.

По результатам **электронной микроскопии** доказана необратимая ультраструктурная дезорганизация ИКК в ободочной кишке выше мегаколона, вплоть до восходящей ободочной кишки.

Снижение количества элементов нервной, гладкомышечной и проводящей систем в толстой кишке происходит параллельно с прогрессированием в них деструктивных процессов при БГ у взрослых.

Исходя из этого можно утверждать, что в патогенезе БГ у взрослых участвует не только врожденный дефицит структурных элементов нервной

системы дистальных отделов толстой кишки, но и прогрессирующая приобретенная деструкция продольного и циркулярного мышечных слоев, нервных сплетений Мейснера и Ауэрбаха, а также количественное уменьшение и ультраструктурная дезорганизация ИКК, участвующих в нейро-нейро- и нейро-мышечной интеграции, не только в зоне мегаколона, но и в вышележащих, внешне анатомически не измененных отделах ободочной кишки. Такие патогенетические изменения распространяются до восходящей ободочной кишки.

Факты необратимого нарушения тонуса и моторики проксимальных отделов ободочной кишки подтверждены нами и **клинически** во время операций по закрытию концевых колостом через 3–5 месяцев после резекции прямой кишки и мегаколона по поводу БГ во второй группе пациентов. При этом наблюдалась атония оставшейся ободочной кишки, которая, как показали отдаленные послеоперационные результаты, не компенсировалась со временем.

Учитывая вышеизложенные факты, нами предложен новый способ оперативного лечения БГ у взрослых, включающий дистальную субтотальную колэктомию, мезорэктумэктомию, аппендэктомию, антеградное низведение слепой кишки в малый таз, аппаратный антиперистальтический цекорезервуарно-анальный анастомоз «конец в конец» (получен патент на изобретение «Способ хирургического лечения болезни Гиршпрунга» № 16871 от 26.11.2012 г.).

Антиперистальтическое формирование цекоанального анастомоза и сама слепая кишка выполняют функцию резервуара, что необходимо для всасывания воды и микроэлементов в кишечнике после обширной резекции ободочной кишки и профилактики быстрого опорожнения. Сохранение илеоцекального клапана также значительно снижает риск развития диареи и не нарушает нормальной физиологии подвздошной кишки, терминальный отдел которой играет важную роль в абсорбции электролитов, желчных

солей, витамина В12. Баугиниева заслонка обеспечивает порционное поступление химуса в толстую кишку после завершения гидролиза и всасывания основных питательных веществ, препятствует рефлюксу толстокишечной микрофлоры в тонкую кишку и по принципу обратной связи оказывает тормозящее влияние на моторику проксимальных отделов пищеварительного тракта.

Антиперистальтическое антеградное низведение цекорезервуара в малый таз обеспечивает адекватный венозный отток, тогда как при реверсии правого фланга ободочной кишки в малый таз и попытке наложения изоперистальтического асцендоанального анастомоза «конец в конец» возможно перекручивание и натяжение сосудистой ножки. Чаще всего ее не хватает для низведения восходящей ободочной кишки до анального канала. Низведение слепой кишки по нашей методике всегда выполнимо, т. к. у всех пациентов с БГ имеется магистральный тип ветвления верхней и нижней брыжеечных артерий. Удаление червеобразного отростка необходимо, т. к. он находится в зоне будущего соустья.

Мезоректумэктомия, предложенная R.J. Heald в 1982 г. для хирургического лечения ректального рака, позволяет минимизировать повреждение тазовых нервов и соответственно обеспечить адекватную функцию тазовых органов после хирургического лечения. Еще одним достоинством мезоректумэктомии с учетом рубцово-воспалительных изменений в малом тазу, развивающихся вследствие каловых завалов и копролитов, является быстрота резекции прямой кишки вместе с аганглионарной зоной и минимизация кровопотери.

Кроме того, метаанализ отдаленных результатов хирургического лечения взрослых пациентов с БГ выявил наилучшие отдаленные результаты после операций, включающих низкую переднюю резекцию прямой кишки (Стейта, Свенсона). Оставление зоны аганглиоза при выполнении операции Дюамеля имело своей целью избежать ранее являвшегося травматичным,

особенно у детей, процесса мобилизации и резекции прямой кишки. Появление техники мезоректумэктомии по Хилду и циркулярных степлеров позволяет устранить необходимость проведения этой операции у взрослых пациентов.

При формировании низкого цекорезервуарно-анального анастомоза технологически обоснованным является использование циркулярного степлера, который позволяет достаточно быстро и надежно наложить такой сложный анастомоз.

На рисунке 57 показана схема предложенной нами, внедренной и запатентованной операции. При наличии крупных каловых конкрементов или плотных каловых масс нет необходимости очищать толстую кишку, как это делается при традиционных операциях, т. к. они удаляются вместе с резецируемой толстой кишкой.

Хирургическое вмешательство обычно выполняется бригадой в составе 4 хирургов и одной операционной сестры. Обезболивание — эндотрахеальный наркоз с миорелаксантами. Обработка операционного поля — обычная.

Методика хирургического лечения включает следующие этапы:

1. Дистальная субтотальная колэктомия.

Выполняется мобилизация ободочной кишки от уровня восходящей ободочной кишки до ректосигмоидного соединения рутинным методом или электрогенератором «LigaSure» с сохранением подвздошно-ободочной артерии. Желательно сохранять большой сальник.

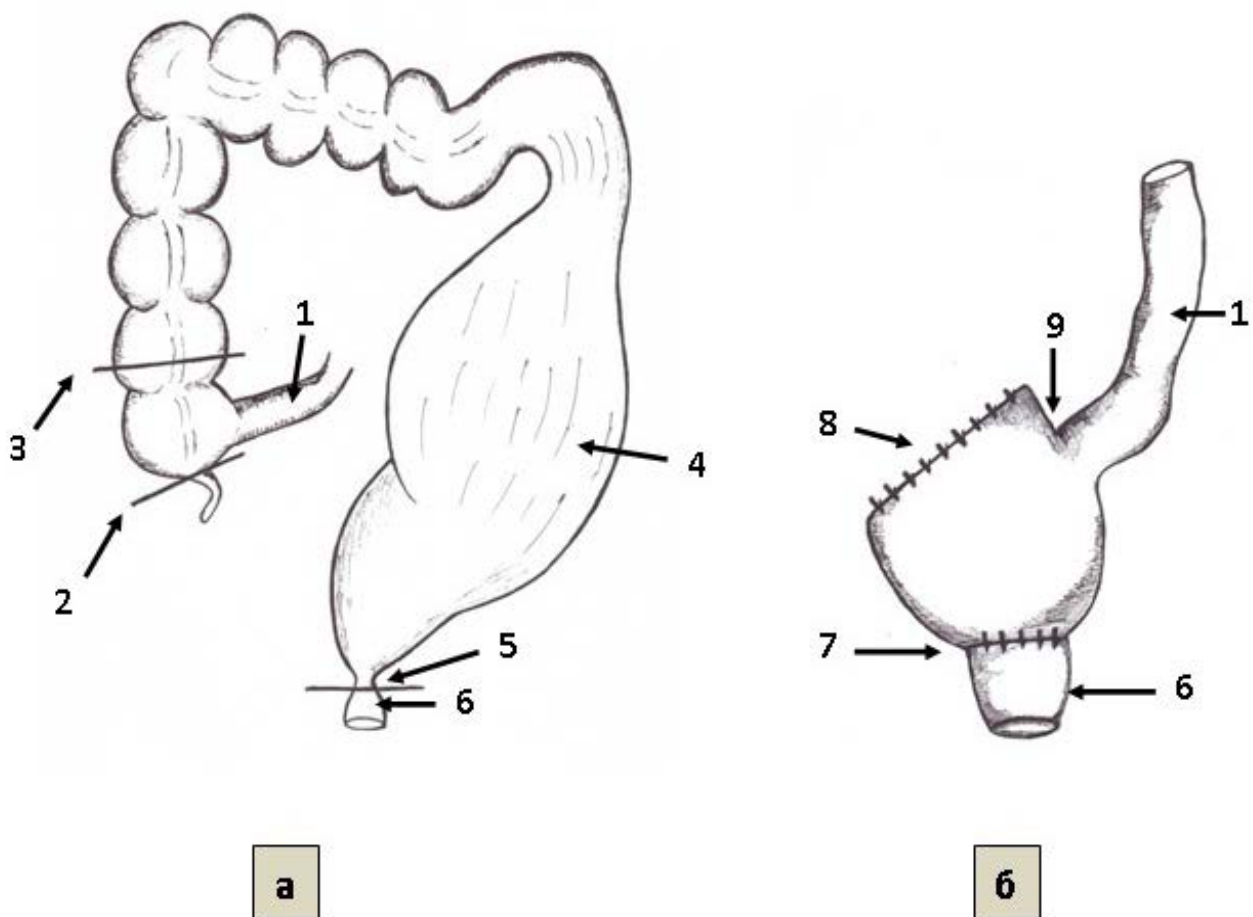


Рис.57. Схема предложенной операции при БГ у взрослых, а — объем резекции толстой кишки; б — завершение операции; 1 — терминальный отдел подвздошной кишки; 2 — уровень отсечения червеобразного отростка; 3 — проксимальный уровень резекции толстой кишки; 4 — мегаколон; 5 — дистальный уровень резекции толстой кишки; 6 — анальный канал, 7 — цекорезервуарно-анальный анастомоз; 8 — ушитая культи слепой кишки; 9 — баугиниева заслонка

1. Мезоректумэктомия.

Мобилизация прямой кишки в собственной фасции производится до уровня анального канала с применением ультразвуковых ножниц и

монополярной электрокоагуляции (рис.58), что обеспечивает адекватный гемостаз во время операции и сохранение тазовой иннервации.

2. Единым блоком удаляется мобилизованная толстая кишка.

3. Культи анального канала циркулярно прошивается вблизи ее среза атравматической нитью 1/0 (кисетный шов).

4. Формирование цекорезервуара.

Выполняется аппендэктомия с последующим погружением головки циркулярного сшивающего аппарата в полость слепой кишки через основание аппендикса. При нетипичной анатомии основания аппендикса необходимо выводить головку аппарата через наиболее удаленную от баугиниевой заслонки часть стенки слепой кишки, что обеспечивает увеличение времени экспозиции кишечных масс в цекорезервуаре и формирование каловых масс в послеоперационном периоде. В этом случае дефект после аппендэктомии ушивают. Ободочная кишка пересекается линейным степлером на границе слепой и восходящей кишок косо-поперечно параллельно ходу брыжейки подвздошной кишки. Линия механического шва перитонизируется однорядным непрерывным швом.

5. Цекорезервуар низводится в малый таз антеградно. При натяжении мезоколон для ее удлинения можно лигировать и пересечь один из питающих сосудов и рассечь мезоколон в бессосудистой зоне.

6. Формируется аппаратный антиперистальтический цекорезервуарно-анальный анастомоз «конец в конец»: вводится рабочая часть циркулярного степлера в анальный канал, выдвигается выше его культи шток степлера и над ним затягивается и завязывается кисетный шов, затем вводится головка степлера в шток, защелкивается и зажимается.

7. Превентивная проксимальная петлевая илеостома формируется по показаниям.

8. Дренирование малого таза.

9. Заккрытие илеостомы выполняется через 1–2 месяца после операции.

В двух случаях с учетом предыдущих многократных операций в анамнезе были сформированы после колпроктэктомии тонкокишечные J-резервуары с резервуарно-анальными анастомозами. В качестве примера приведем следующее клиническое наблюдение.

Пациентка К., 22 года, поступила в РЦРХГ, КПиЛХ 23.07.2010 г. с жалобами на боли в низу живота схваткообразного характера, вздутие живота. Запоры с рождения. Тогда же была диагностирована БГ. Неоднократно лечилась в стационарах. С детства и до поступления в клинику была оперирована 21 раз по поводу БГ, спаечной болезни брюшной полости. При объективном осмотре обнаружилось, что живот увеличен в размере, вздут, на коже живота грубые послеоперационные рубцы.

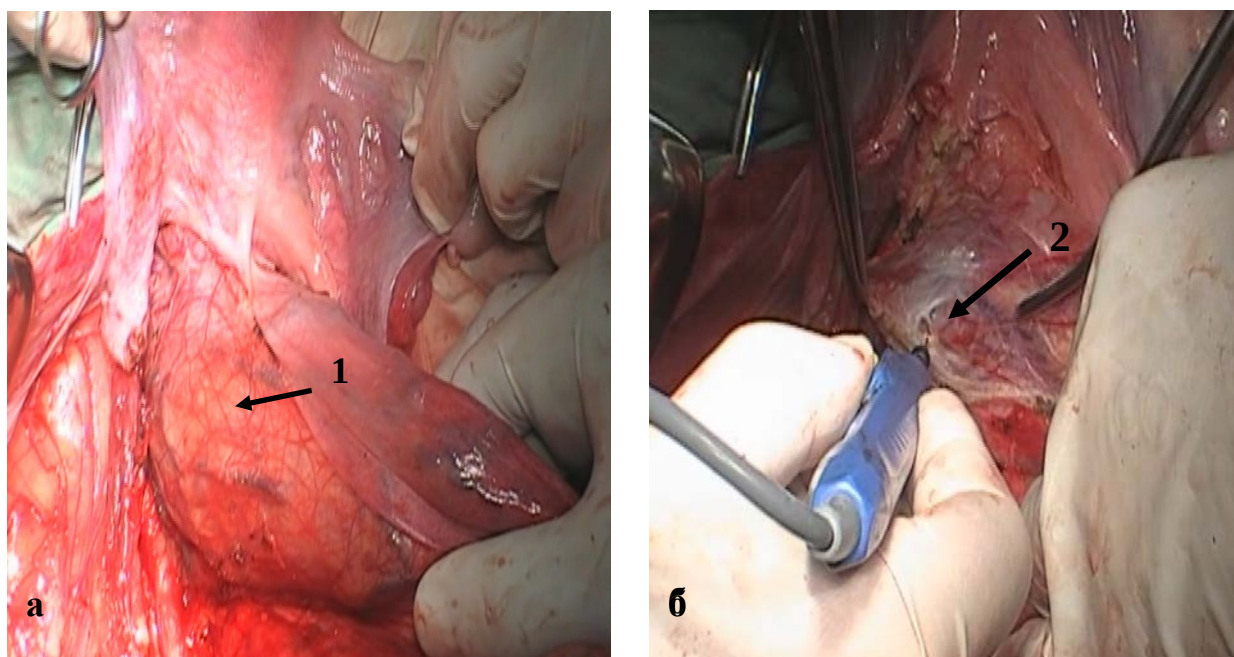


Рис.58. Этапы мезоректумэктомии по Хилду: а, б — интраоперационные фото; 1 — мезоректальная фасция; 2 — мобилизация прямой кишки путем диссекции в бессосудистом перимезоректальном слое

При пальцевом исследовании прямой кишки замазкообразный кал. После предварительной подготовки 28.07.2010 г. выполнена ирригоскопия (рис.59).

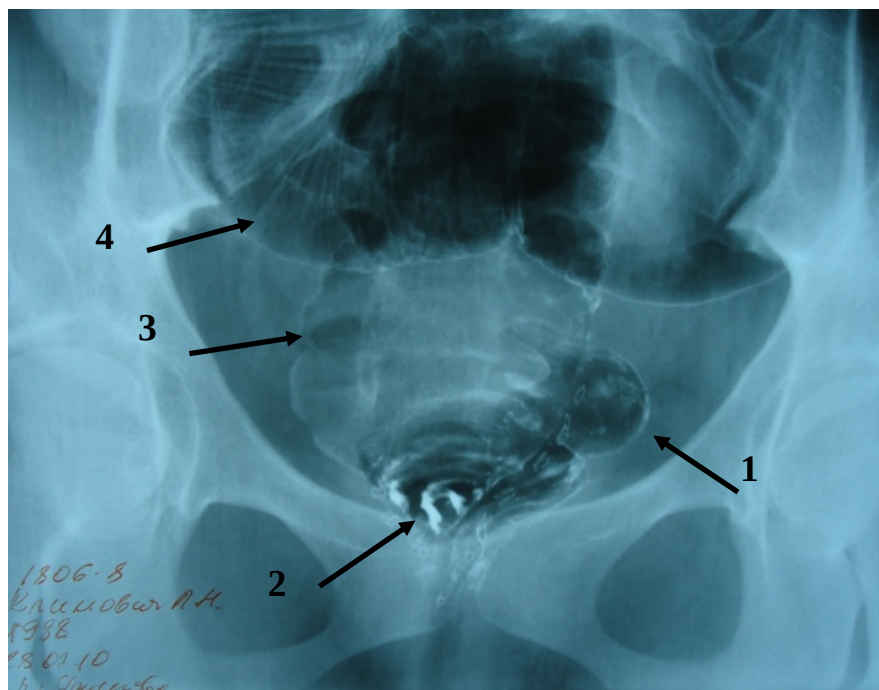


Рис.59. Ирригограмма пациентки К., состояние после операции Дюамеля: 1 — культи прямой кишки; 2 — анастомоз по Дюамелю; 3 — мегаколон; 4 — мегаилеум

На ирригограмме у пациентки имеется колоанальный анастомоз по Дюамелю с развитием рецидивного мегаколон и мегаилеума из-за персистирующего запора. Клинический диагноз: БГ, состояние после операции Дюамеля, рецидивный тотальный мегаколон, мегаилеум. Пациентка оперирована 05.07.2010 г. На рисунке 60 представлено интраоперационное фото расширенной до 6–8 см подвздошной кишки с утолщенной стенкой.

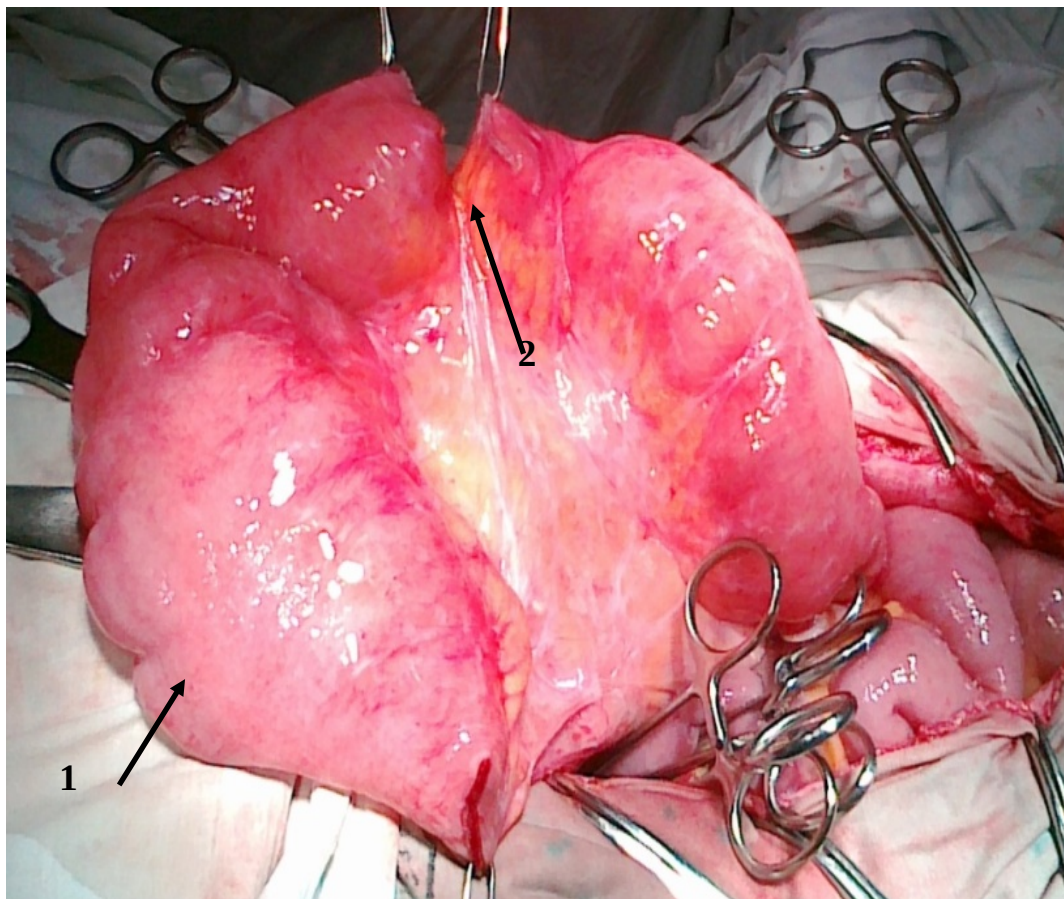


Рис.60. Интраоперационное фото подвздошной кишки (мегаилеум): 1-мегаилеум; 2 — проксимальный край резекции подвздошной кишки

Выполнены резекция всей расширенной ободочной кишки, расширенного терминального отдела подвздошной кишки, культи прямой кишки, формирование тонкокишечного J- резервуара, резервуарно-анального анастомоза.

С учетом технических сложностей при выделении кишки в тазу и формировании резервуара наложена превентивная петлевая илеостомы. Схема резервуарно-анального анастомоза операции показана на рисунке 61.

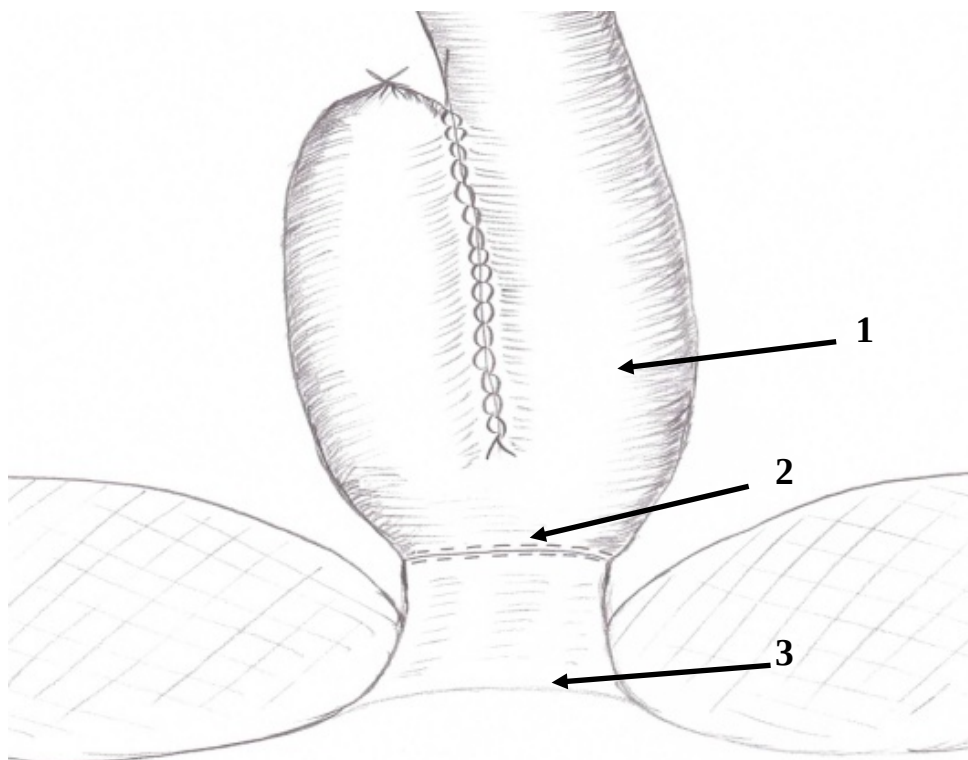


Рис.61. Схема J-резервуарно-анального анастомоза:1 — J-резервуар; 2 — резервуарно-анальный анастомоз; 3 — анус

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Петлевая илеостома закрыта через 1,5 месяца. При контрольном осмотре через 2 и 6 месяцев определен хороший функциональный результат, стул 1–3 раза в сутки.

Таким образом, формирование илеорезервуарно-анального анастомоза является адекватной хирургической тактикой в тех случаях, когда нет условий для сохранения слепой кишки и баугиниевой заслонки.

7.7. Возможности эндовидеохирургического выполнения предложенной операции

Широкое внедрение в колопроктологию миниинвазивных лапароскопических операций началось с 1991 г., когда М. Jacobs выполнил первую лапароскопически ассистированную правостороннюю гемиколэктомию (Г.А. Баиров, 1984; М. Jacobs, 1991). Впервые лапароскопически ассистированное низведение толстой кишки при БГ у детей описано в 1995 г. К. Georgeson. Впоследствии оно стало стандартом лечения во многих центрах по всему миру (С.И. Ачкасов, 2003; К.Е. Georgeson, 1995).

В основной группе одной пациентке нами была выполнена лапароскопическая операция по предложенной методике. Все этапы операции аналогичны тем, что отработаны при открытых операциях. Приведем собственное наблюдение лапароскопической субтотальной колэктомии, мезоректумэктомии, аппендэктомии, цекорезервуарно-анального анастомоза, превентивной петлевой илеостомии.

Пациентка И., 43 года, поступила в РЦРХГ, КПиЛХ 11.03.2011 г. с направительным диагнозом: мегадолихосигма с повторяющимися заворотами в анамнезе. Хронический абдоминальный болевой синдром. Многократно лечилась в стационаре по месту жительства по поводу кишечной непроходимости, трижды (в 2003, 2008, и 2010 гг.) были выполнены лапаротомии с разворотом мегадолихоколон. При поступлении жаловалась на длительные, нарастающие с детского возраста, запоры, периодические боли и тяжесть в животе. Наследственность не отягощена. Перенесенные заболевания: детские инфекции, ОРВИ.

При осмотре состояние пациентки удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розовые. Температура тела — 36.6 °С, пульс — 80 уд/мин,

АД — 120/80 мм рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, умеренно вздут, безболезненный. Пальпируются переполненные калом левые отделы ободочной кишки. Стандартные клиничко-лабораторные показатели в пределах нормы. По данным УЗИ брюшной полости, отмечается незначительный выпот в полости малого таза, паренхиматозные органы без выраженных структурных изменений. Ректороманоскопия на 20 см: без особенностей. При анальной манометрии аппаратом «Cassini analmanometry + EMG» выявлено отсутствие расслабления сфинктера при раздувании баллона.

Выполнен нейrogистохимический анализ полнослойных биоптатов слизистой прямой кишки, взятых на уровне 5 и 10 см от начала ануса. Заключение: в биоптате слизистой прямой кишки на расстоянии 5 см от ануса в мышечной пластинке слизистой оболочки выявлены единичные ганглии различного размера с разной степенью активности фермента АХЭ. В соединительнотканых прослойках между криптами на отдельных участках наблюдаются немногочисленные слабо окрашенные холинергические нервные волокна. В собственной и мышечной пластинках слизистой оболочки обнаруживаются тонкие волокна с низкой активностью АХЭ, местами образующие густую сеть. В биоптате слизистой прямой кишки на расстоянии 10 см от ануса картина распределения нервных волокон аналогичная. Нервных клеток в биоптате слизистой на данном уровне не выявлено. Заключение: БГ. На рисунке 62 показана слабopоложительная реакция на АХЭ.

При иригографии, проведенной 04.03.2011 г., бариевая взвесь неравномерно заполнила дистальные отделы толстой кишки. Определяется относительное сужение прямой кишки и дистальной части сигмы с воронкообразным переходом в проксимальные отделы сигмовидной кишки, которые расширены до 10–15 см. Тонус кишки снижен. Рельеф слизистой не

дифференцируется. Сигмовидная кишка удлинена. При раздувании воздухом неизменная ободочная кишка оттеснена по периферии сигмой (рис.63).

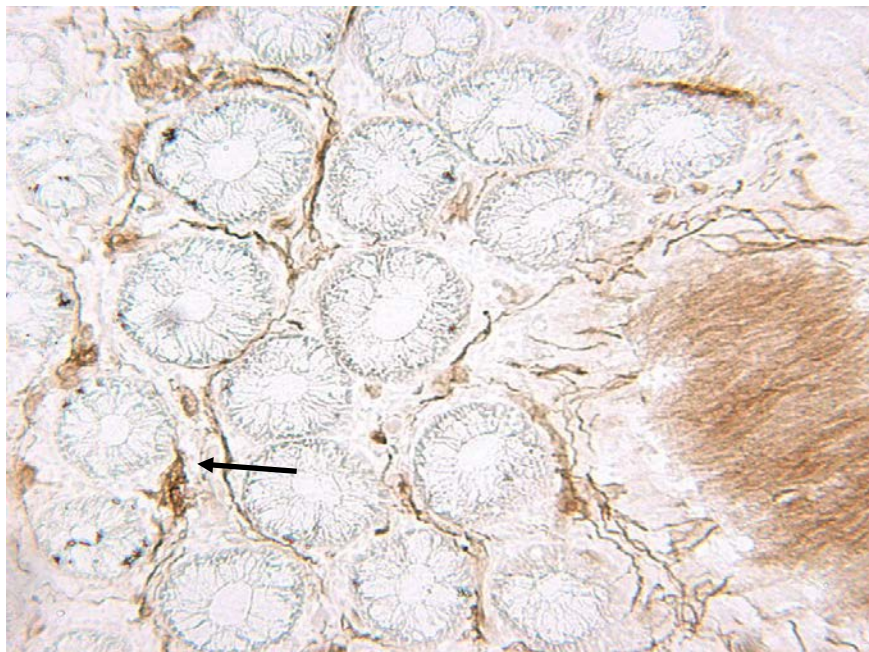


Рис.62. Гистохимическое исследование на АХЭ: микрофотография слизистой прямой кишки пациентки И., стрелкой указана зона интенсивного окрашивания на АХЭ, окраска по Карновскому — Рутсу в модификации Эль Бадави и Шенка, $\times 280$

Ректосигмоидный индекс — 0.94. Заключение: рентгенологическая картина в пользу гипоганглиоза прямой кишки и сигмы. Мегадолихоколон.

Клинический предоперационный диагноз: БГ, ректосигмоидная форма. Мегадолихоколон.

16.03.2011 г. под эндотрахеальным наркозом произведена лапароскопия. Обнаружено следующее: единичная спайка к передней брюшной стенке, ободочная кишка значительно расширена, особенно в области сигмы, с наибольшим диаметром до 15 см, прямая кишка с ректосигмоидным соединением сужены (рис.64).

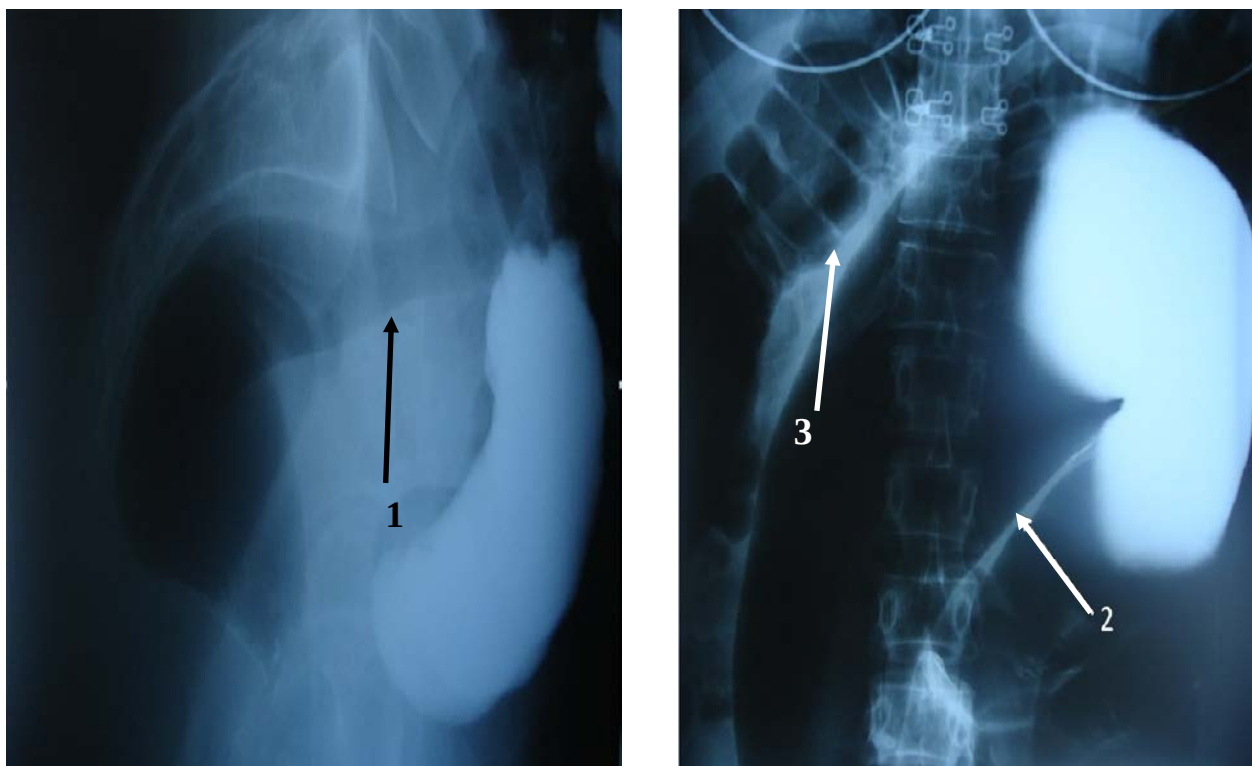


Рис.63. Ирригоскопия пациентки И., ректосигмоидная форма БГ, 1 — зона сужения; 2 — мегаколон; 3 — неизменная ободочная кишка

Тонус ободочной кишки резко снижен. Вскрыта брюшина левого бокового канала и поэтапно мобилизованы левые отделы ободочной кишки, селезеночный изгиб, поперечная ободочная кишка, печеночный изгиб с использованием ультразвукового диссектора и электрогенератора «LigaSure». Выполнена мобилизация прямой кишки до анального канала в пределах мезоректальной фасции по Хилду. Мобилизованы восходящая и слепая кишки с сохранением питающих сосудов в объеме, достаточном для низведения в малый таз. Прямая кишка отсечена на уровне анального канала эндоскопическим степлером.

Мобилизованная кишка выведена из брюшной полости через минилапаротомный разрез длиной 7 см в проекции старого срединного послеоперационного рубца. Выполнена аппендэктомия. Ободочная кишка

пересечена на границе восходящей ободочной и слепой. Через просвет последней и основание удаленного червеобразного отростка установлена головка циркулярного сшивающего аппарата.

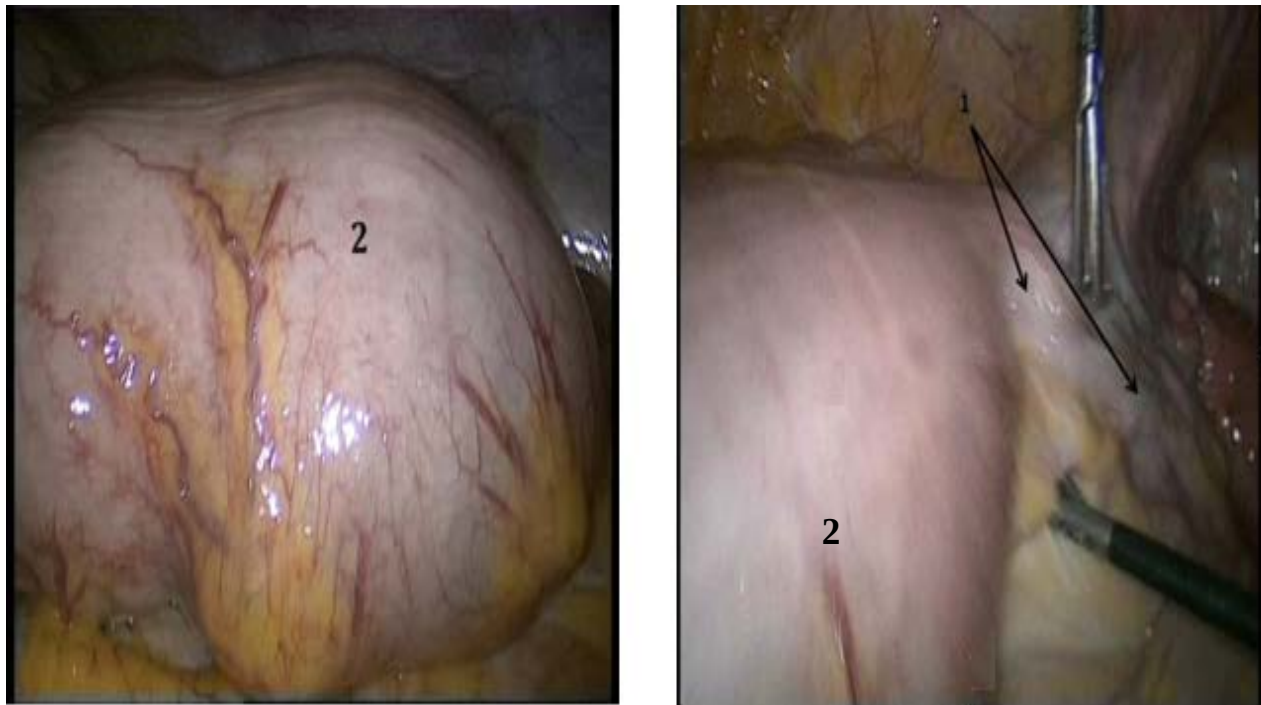


Рис.64. Пациентка И., интраоперационное фото толстой кишки: 1 — суженные ректосигмоидное соединение и прямая кишка (зона гипоганглиоза); 2 — мегасигма

В правом мезогастрии выведена петля подвздошной кишки для превентивной стомы. Минилапаротомная рана ушита наглухо. Повторно наложен пневмоперитонеум и сформирован аппаратный цекорезервуарно-анальный анастомоз «конец в конец». Продолжительность операции — 6 ч, кровопотеря составила около 200 мл.

Результат гистологического исследования от 16.03.2011 г.: в прямой кишке и ректосигмоидном соединении — гипоганглиоз, в стенках

мегаколона — атрофические и склеротические изменения. В проксимальных отделах ободочной кишки — гиперплазия внутреннего слоя мышечной оболочки и собственной мышечной пластинки слизистой оболочки, неравномерная гиперплазия мышечных волокон в наружном слое, фиброз подслизистой оболочки, гиперплазия нервных тяжей в серозной оболочке и подслизистом слое.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на 9-е сутки. Петлевая илеостома закрыта через 1,5 месяца после операции. Через 6 месяцев после закрытия стомы стул 1–3 раза в сутки, при оценке анальной континенции по шкале Wexner (Wexner score) — полная континенция (0 баллов). Контрольная резервуарография представлена на рисунке 65.

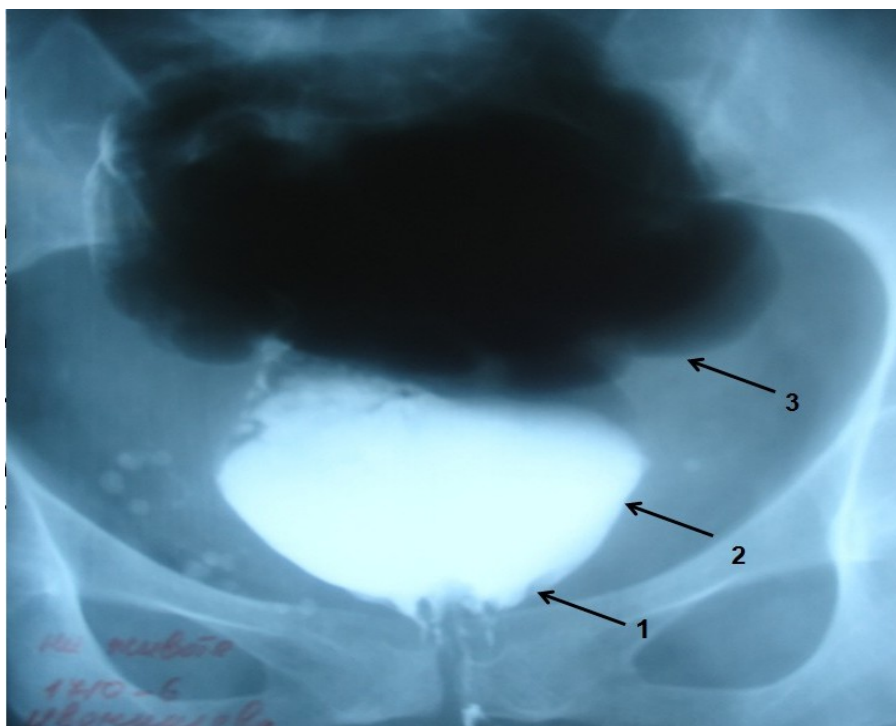


Рис.65. Резервуарограмма пациентки И. через 2 месяца после закрытия петлевой илеостомы: 1 — анастомоз; 2 — цекорезервуар; 3 — петли тонкой кишки

Как известно, по мере накопления опыта выявляется все больше преимуществ использования лапароскопических технологий в колоректальной хирургии перед традиционными операциями. Это снижение травматичности вмешательства, более раннее восстановление функции кишечника, значительное уменьшение выраженности послеоперационного болевого синдрома, частоты и тяжести ранних послеоперационных осложнений, сокращение сроков пребывания в стационаре, быстрое восстановление социальной активности и уменьшение общего срока нетрудоспособности.

Таким образом, данное клиническое наблюдение позволяет подтвердить возможность успешного использования лапароскопических технологий в лечении сложной категории взрослых пациентов с БГ по предлагаемой нами технологии.

7.8. Этапность хирургического лечения болезни Гиршпрунга у взрослых

Двухэтапное выполнение операции проводилось нами во второй группе в период с 2001 по 2008 г. На 1-м этапе выполняли резекцию мегаколон, низкую переднюю резекцию прямой кишки с формированием колостомы и культы анального канала. На 2-м этапе формировали колоанальное соустье. С учетом неудовлетворительных результатов такой тактики с 2008 г. объем оперативного вмешательства был изменен (третья, основная группа пациентов).

С развитием медицинских технологий все более четко прослеживается тенденция к уменьшению количества этапов в хирургическом лечении и стремление к одномоментному радикальному лечению. Однако при БГ у взрослых наблюдается значительная вариабельность морфо-функциональных изменений, вызванных разной степенью декомпенсации. Поэтому выбор

этапности хирургического лечения зависит от компенсации функции толстой кишки и общего состояния. При наличии признаков кишечной непроходимости, обусловленной заворотом мегадолихосигмы, первым этапом лечения является экстренная колоноскопия с эндоскопической деторсией и декомпрессией толстой кишки. Успешное выполнение данного этапа позволяет провести радикальную операцию в плановом порядке на следующем этапе. Одним из веских аргументов за заворот мегадолихосигмы является наличие в анамнезе лапаротомий по этому поводу. Хирургическое лечение в несколько этапов также показано при наличии кишечной непроходимости вследствие обтурации копролитами. На первом этапе в таких случаях выполняется трансанальная фрагментация и извлечение копролитов, декомпрессия толстой кишки. Даже при условии одномоментного радикального выполнения оперативного лечения у части пациентов приходится формировать превентивную петлевую илеостому, которая закрывается на следующем этапе.

7.9. Показания к проксимальной петлевой илеостомии в проспективной группе пациентов

Низкие передние резекции прямой кишки имеют больший риск несостоятельности швов, чем резекции других отделов толстой кишки. Частота возникновения этого осложнения, по данным разных авторов, варьируется от 4 до 48 % случаев (А.В. Воробей, 2003; Н.Е. Самалавичюс, 2004; Д.А. Хубезов, 2009; R.E.H. Khoo et al., 1994; A. Senapati et al., 1993).

Несмотря на совершенствование хирургической техники и степлеров, частота несостоятельности колоректальных и колоанальных анастомозов остается высокой. Смертность при этом составляет 30 % и, как известно,

несостоятельность анастомоза остается ее основной причиной после низкой передней резекции прямой кишки.

При сравнении послеоперационной летальности в первой и второй группах (5,9 и 18,8 % соответственно) с основной группой пациентов (летальности не было) не выявлено статистически значимой разницы ($p_{\text{Fisher}} > 0,05$). Возможно, это объясняется малым объемом наблюдений. Сравнительный же анализ ранних послеоперационных осложнений, основным из которых является несостоятельность анастомоза, с использованием того же критерия показал значительное снижение их количества в основной группе по сравнению с первой и второй группами ($p_{\text{Fisher}} < 0,05$). Такое снижение количества осложнений, вероятно, обусловлено формированием превентивной петлевой илеостомы по показаниям. Последняя не является профилактикой несостоятельности швов соустья, но при развитии ее осложнений (затеки, свищи) минимизирует их последствия.

Из 20 пациентов основной группы превентивная петлевая илеостома была сформирована у 11 (55 %). Показания к ее формированию устанавливали индивидуально во время операции в зависимости от наличия факторов риска. К ним относили:

- 1) подозрение на неполное прошивание степлером анастомозируемых кишечных краев, подтвержденное водно-воздушной пробой Дэвиса;
- 2) узкий глубокий таз;
- 3) «трудная» культя анального канала;
- 4) выраженный периректальный фиброз;
- 5) большой объем кровопотери;

- 6) натяжение тканей в области анастомоза;
- 7) технические сложности при мезоректумэктомии;
- 8) контаминация полости таза.

Несостоятельность анастомоза выявлена у 1 пациента в группе без стомы и у 1 пациента в группе с превентивной стомой. Для ликвидации последствий несостоятельности швов в первом случае потребовались релапаротомия, санация, дренирование брюшной полости и формирование петлевой илеостомы, тогда как во втором случае оказалось достаточно параректального дренирования пресакрального затека.

Закрытие петлевой илеостомы выполняли через 1–2 месяца после операции. Предварительно до закрытия стомы всем пациентам выполняли контрастирование резервуара и терминального отдела подвздошной кишки до стомы с целью исключения несостоятельности швов анастомоза и резервуара, спаечной непроходимости петли подвздошной кишки дистальнее илеостомы (рис.66). При герметичности анастомоза и резервуара и свободной проходимости приводящего к резервуару сегмента подвздошной кишки закрытие стомы выполняли без срединной лапаротомии из поперечного разреза передней брюшной стенки, окаймляющего стому.

При технически правильно сформированной илеостоме ее закрытие занимает не более 30–40 мин. Из 11 произведенных дестомирований 10 (90,9 %) выполнены из локального разреза в зоне илеостомы. Только в одном случае при наличии признаков спаечной болезни пришлось закрыть илеостому из срединного лапаротомного доступа после выполнения висцеролиза.

На рисунке 67 показаны функционирующая стома и передняя брюшная стенка пациента после ее закрытия.



Рис.66. Рентгенограмма пациента Б., 50 лет: ретроградное контрастирование выше цекоанального резервуара до петлевой илеостомы

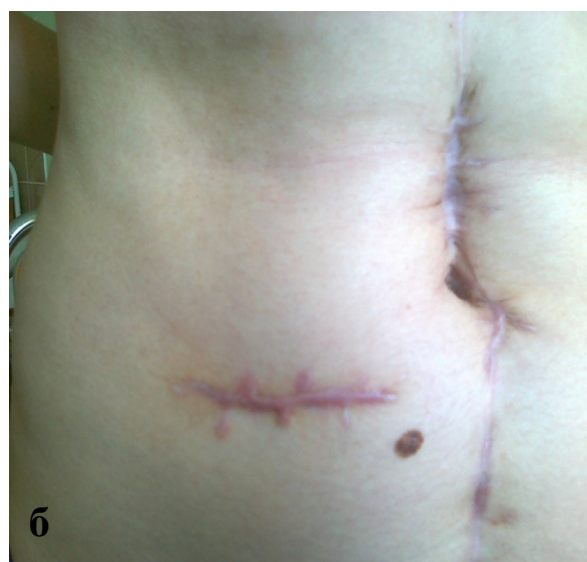
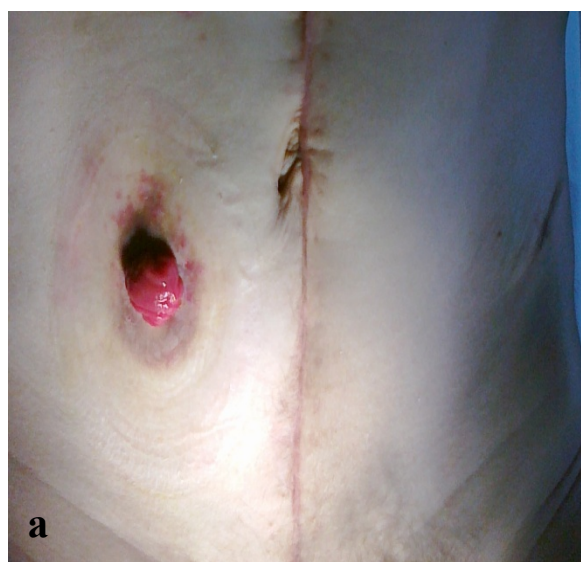


Рис.67. Фото передней брюшной стенки: а — пациент Б., 50 лет, функционирующая превентивная стома; б — пациентка Б., 17 лет, послеоперационный рубец после закрытия илеостомы

Таким образом, наложение проксимальной превентивной петлевой илеостомы не снижает риска возникновения несостоятельности швов, но предотвращает развитие тяжелых гнойно-септических осложнений и соответственно необходимость релапаротомии при развитии несостоятельности анастомоза.

ГЛАВА 8. АНАЛИЗ ИСХОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ВЗРОСЛЫХ

8.1. Непосредственные результаты лечения в основной группе пациентов

Ранние послеоперационные результаты хирургического лечения были изучены у всех пациентов этой группы ($n = 20$). Осложнения обнаружены у 3 пациентов. Ближайшие послеоперационные результаты в основной группе представлены в таблице 13.

Таблица 13

Непосредственные результаты лечения в основной группе ($n = 20$)

Вид осложнения	Всего	Несостоятельность швов	Летальность	Задержка мочи	Послеоперационный койко-день ($M \pm \sigma$)
Число осложнений $n, (\%)$	3 (15)	2 (10)	0	1 (5)	$17,4 \pm 8,6$

Летальных исходов после предложенной и проведенной в основной группе пациентов операции не было. Сравнительный анализ ранних послеоперационных осложнений, основным из которых является несостоятельность анастомоза, с использованием точного критерия Фишера показал значимое снижение их количества в основной группе по сравнению с первой и второй группами ($p_{\text{Fisher}} < 0,05$). Это обусловлено достаточным объемом резекции функционально неполноценных, со сниженной моторикой проксимальных отделов ободочной кишки выше мегаколона и активным

ранним функционированием цекоанального резервуара. Несостоятельность швов цекорезервуарно-анального анастомоза у 1 пациента (5 %) осложнилась развитием перитонита, что потребовало релапаротомии, санации, дренирования брюшной полости и формирования петлевой илеостомы. Через 1,5 месяца после выздоровления стома была закрыта из местного разреза без срединной лапаротомии. Еще у одного пациента несостоятельность швов анастомоза была зарегистрирована несмотря на наличие превентивной петлевой илеостомы. Сформировавшийся гнойный затек в области анастомоза был дренирован параректально. Последующая ирригация гнойной полости привела к ликвидации данного осложнения и позволила закрыть превентивную илеостому. Единственным осложнением в раннем послеоперационном периоде, связанным с мочевыделительной системой, оказалось развитие у одной пациентки задержки мочи, которая была разрешена катетеризацией. В этом случае отмечалось значительное вытеснение мочевого пузыря и матки с придатками из полости малого таза мегаректумом, заполненным огромным копролитом. При детальном обследовании было установлено наличие детрузорно-сфинктерной диссинергии. Причиной ее развития, скорее всего, явилось изменение пространственного взаимоотношения органов в малом тазу после операции. Успешное консервативное лечение этого осложнения было проведено с использованием альфа1-адреноблокаторов.

Таким образом, в основной группе ранние послеоперационные осложнения имелись у 25 % больных, летальности не отмечалось. Несмотря на отсутствие летальных исходов в основной группе, анализ по данному признаку не выявил статистически значимых отличий ($p_{\text{Fisher}} > 0,05$) по сравнению с первой и второй группами. Однако сравнительный анализ количества ранних послеоперационных осложнений (их было меньше, чем в первой и второй группах, $p_{\text{Fisher}} < 0,05$) показал преимущество предложенного метода.

8.2. Качество жизни пациентов после операции

Качество жизни является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанной на его субъективном восприятии.

Влияние хирургического лечения на качество жизни в основной группе пациентов было оценено на основании показателей опросника SF 36 v.2 (A. Gunnarsdóttir et al., 2010; M. Staquet, 1998; J.E. Ware, 1994). Этот опросник широко используется применительно к хирургическим больным и позволяет оценить эффективность и динамику восстановления основных показателей жизнедеятельности после хирургических вмешательств. По данным MedLine, SF-36 в настоящее время используется в 95 % научных исследований по изучению качества жизни при различных заболеваниях. Опросник SF-36 создан The Health Institute, New England Medical Center (Бостон, США) и состоит из 36 пунктов, которые сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Эти шкалы отражают 2 основных компонента здоровья — физический и психический. Показатели каждой шкалы варьируются от 0 до 100, где 0 баллов — это наихудшее, а 100 баллов — наилучшее качество жизни (С.Р. Добровольский, 2008).

Эффект хирургического лечения и качество жизни оценивали через 3–6 месяцев после вмешательства.

Результаты, полученные после контрольного стационарного обследования и анкетирования 18 пациентов, которым была выполнена субтотальная колэктомия, мезоректумэктомия по Хилду, цекорезервуарно-анальный анастомоз, и 2 пациентов после колпроктэктомии и формирования тазового тонкокишечного j-езервуара, представлены в таблице 14.

При сравнении качества жизни с дооперационным периодом был использован непараметрический критерий Вилкоксона. Выявлено статистически значимое ($p < 0.05$) улучшение по всем шкалам опросника SF 36 v.2. Особенно значительное улучшение по сравнению с дооперационным состоянием получено по шкале «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием».

Таблица 14

Сравнение качества жизни в основной группе до и после операции по данным опросника SF 36 v.2

Показатель качества жизни	До операции <i>Me</i> (25–75 %)	После операции <i>Me</i> (25–75 %)	<i>P</i>
Физическое функционирование	60 (55–70)	85 (80–95)	<0,05
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	0 (0–0)	75 (25–100)	<0,05
Интенсивность боли	41 (41–52)	52 (41–84)	<0,05
Общее состояние здоровья	35 (30–40)	62 (52–72)	<0,05
Жизненная активность	45 (40–45)	65 (50–75)	<0,05
Социальное функционирование	50 (37,5–50)	62,5 (50–87,5)	<0,05
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	33,3 (0–33,3)	100 (66,6–100)	<0,05
Психическое здоровье	44 (40–48)	68 (56–76)	<0,05
Физический компонент здоровья	37,1(34–38,3)	47,1 (40,9–51,6)	<0,05
Психологический компонент здоровья	34,3 (30,7–37,7)	45,1 (40–54,4)	<0,05

Примечание — *Me* — медиана; 25 % — значение 25-го перцентиля; 75 % — значение 75-го перцентиля

Таким образом, выбранный метод хирургического лечения БГ у взрослых обеспечивает повышение качества жизни пациентов в

послеоперационном периоде, существенно улучшает социальную адаптацию и способствует возврату к трудовой деятельности.

8.3. Влияние традиционной передней резекции прямой кишки и мезоректумэктомии по Хилду на функции тазовых органов

Мезоректумэктомия по Хилду является одним из наиболее важных этапов предложенной и внедренной нами методики хирургического лечения БГ у взрослых. Именно от техники ее выполнения зависят отдаленные функциональные результаты лечения.

К ТМЭ приступали только после мобилизации сигмовидной кишки, что является очень важным, т. к. достаточная подвижность верхней части макропрепарата необходима для тракции в любом направлении, что облегчает вход в перимезоректальный слой. Все этапы мобилизации выполняли остро с использованием ножниц, коагуляции или ультразвукового диссектора. Мобилизацию прямой кишки начинали с линейного разреза брюшины левее корня брыжейки сигмовидной кишки. Тракция в трех направлениях позволяет найти межфасциальный слой («священная» плоскость резекции — «holly plane») между задней поверхностью окруженной клетчаткой верхней прямокишечной артерии и гонадными сосудами, мочеточником и нервами. Дифференцировали и сохраняли элементы верхнего гипогастрального нервного сплетения, которое представляет собой сеть пре- и постганглионарных волокон на уровне L5, исходящих из T10-L3, и является продолжением преаортального симпатического сплетения. Эти волокна формируют два гипогастральных нерва, идущих на уровне промоториума на 1 см латеральнее срединной

линии и на 2 см медиальнее мочеточника и подвздошной артерии. Ширина нервного пучка может быть от 0,5 до 1 см. Острую диссекцию ретроректального пространства проводили в аваскулярной плоскости между висцеральной фасцией и нервными структурами. Аваскулярная плоскость соответствует рыхлой соединительной ткани между париетальной фасцией сзади и периректальной фасцией спереди. Вегетативные нервные сплетения, отвечающие за иннервацию органов малого таза, находятся снаружи мезоректума и при остром выделении кишки остаются интактными. Преследуя цель сохранить интактность мезоректальной фасции, удается сохранить и нервные сплетения, которые неизбежно повреждаются при традиционной резекции прямой кишки с применением технически удобного метода «тупой» мобилизации рукой или метода «лодочки». Правильная плоскость диссекции позволяет увидеть и сохранить верхнее гипогастральное сплетение.

Тазовое нервное сплетение (эректильные нервы (Echard)) образуется из парасимпатических волокон, исходящих из вентральных корешков S3- S4 у мужчин и S2-S4 у женщин. Эти нервы входят в таз через сакральные отверстия позади париетальной фасции, покрывающей область грушевидных мышц, пересекают ретроректальное пространство и входят в висцеральную фасцию на уровне 4 см от срединной линии. Тазовое нервное сплетение содержит как холинергические, так и адренергические волокна. Они отвечают за сокращение детрузора, кровонаполнение гениталий во время полового возбуждения. Повреждение этих нервов приводит к эректильной дисфункции и снижению кровонаполнения гениталий (С.С. Гордеев, 2011).

Латеральная ректальная диссекция включает диссекцию латеральной связки, где идет нижний гипогастральный нерв. Нижнее гипогастральное сплетение представляет собой сеть 3 на 4 см из симпатических и парасимпатических волокон, исходящих из гипогастральных нервов и тазового нервного сплетения, лежит ретроперитонеально и латерально с

обеих сторон от прямой кишки рядом с предстательной железой и семенными пузырьками у мужчин. У женщин, она исходит из переднебоковой поверхности прямой кишки, проходит сбоку от шейки матки и свода влагалища и распространяется на боковые стенки влагалища и основания мочевого пузыря. Большая часть сплетения локализована на уровне сводов влагалища. Эфферентные волокна гипогастрального сплетения иннервируют мочевой пузырь, уретру, семенные пузырьки, простату, мембранозную часть уретры, кавернозное тело, матку и влагалище. Один из них – кавернозный нерв является основным ответственным за эректильную функцию. У мужчин они исходят из 2 сосудисто-нервных пучков (пучки Уолша) чуть кпереди от латерального края фасции Денонвиллье (лежит между прямой кишкой и простатой и семенными пузырьками). Так как гипогастральный нерв состоит из симпатических и парасимпатических волокон, любое повреждение этого сплетения может стать причиной тяжелых урогенитальных расстройств, включая, нарушения эрекции и эякуляции. Часть нижнего гипогастрального сплетения лежит внутри латеральной связки и дает ветки к прямой кишке с обеих сторон на уровне 2 см ниже тазовой брюшины. Автономные нервы в большинстве случаев повреждаются когда связка рассекается слишком близко от тазовой париетальной фасции, содержащей нижние гипогастральные нервы. Чрезмерная ручная тракция во время операции может сместить нижнее гипогастральное сплетение от латеральной стенки и может сделать ее более уязвимой. При мезоректумэктомии гипогастральное сплетение можно увидеть только у очень худых пациентов на этом уровне.

Фасция Денонвиллье очень важна в передней ректальной диссекции. Хилд полагает, что она должна быть удалена при раке, так как является частью переднего мезоректума. I. Lindsey выделяет 3 плоскости диссекции: 1) ближайшая ректальная проекция, которая лежит сразу за ректальной мускулатурой, включая собственную фасцию; 2) мезоректальная проекция,

расположенная сразу кнаружи от собственной фасции; 3) экстрамезоректальная проекция, которая позволяет резецировать ректопростатическую фасцию, но связана с высоким риском повреждения автономных нервов в этом месте. Точное выделение этих проекций во время операции представляет собой очень сложную задачу, особенно при кровотечении и наличии фиброза. Более безопасно при диссекции использовать ножницы или биполярную коагуляцию. В отличие от злокачественного поражения прямой кишки, при болезни Гиршпрунга необходимо стремиться к диссекции в ближайшей ректальной проекции (R.J. Heald, 2002; I. Lindsey, 2005).

Непосредственные результаты после выполнения мезоректумэктомии были изучены у всех пациентов в третьей группе. Для оценки качества мезоректумэктомии все препараты подвергали макроскопической оценке с использованием критериев, предложенных Р. Quirke и соавторами (I.D. Nagtegaal et al., 2002). Это так называемый «циркулярный край резекции прямой кишки», т. е. идеальным является отсутствие повреждений мезоректальной фасции. Качество мезоректумэктомии оценено как хорошее у 13 пациентов (81,3 %) (рис.68), как удовлетворительное — у 3 (18,7 %).

Для оценки влияния ТМЭ по Хилду и традиционной передней резекции прямой кишки на функции тазовых органов был выполнен сравнительный анализ по наличию ЭД, анальной инконтиненции, запоров во всех группах пациентов. Дополнительно оценивалось наличие каломазания, которое тоже косвенно позволяет оценить функцию анального держания.

8.3.1. Выраженность эректильной дисфункции

После выполнения операций с низким выделением и резекцией прямой кишки возможно развитие сексуальных нарушений. Для определения наличия эректильной дисфункции применяли шкалу «Международный индекс эректильной функции». По этой шкале норма соответствует 21–25

баллам, легкая ЭД — 16–20 баллам, умеренная ЭД — 11–15 баллам, значительная ЭД — 5–10 баллам (Н.И. Доста, 2010; J.Y. Kim et al., 2012; R.C. Rosen et al., 2008; E.L. Rhoden et al., 2002).

Оценку ЭД у пациентов мужского пола в отдаленном послеоперационном периоде выполнили: в первой группе — у 5 пациентов (ЭД — у 4-х); во второй группе — у 5 пациентов (ЭД — у 3-х); в основной группе — у 9 пациентов (ЭД — у 1-го). В качестве анализируемого признака выступала частота возникновения ЭД (бинарный признак: 0 — норма, 1 — наличие дисфункции) в зависимости от метода лечения.

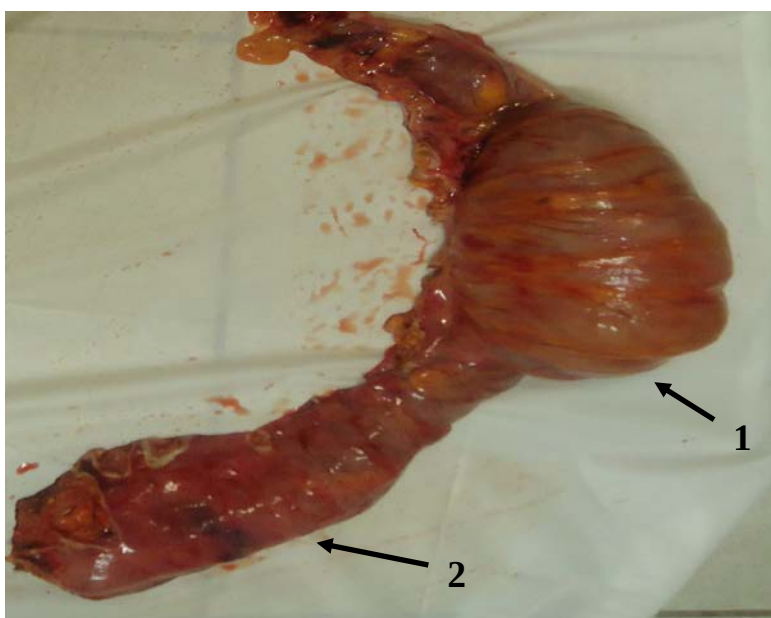


Рис.68. Пациентка И., 43 г.: фото дистальной части макропрепарата удаленной толстой кишки: 1 — мегасигма; 2 — прямая кишка после ТМЭ

Первоначально было выполнено сравнение обеих ретроспективных групп между собой для определения наличия статистически значимой разницы по ЭД. Объемы выборки — 5 пациентов в каждой группе (это обусловлено тем, что в опросах принимали участие только согласившиеся на это респонденты мужского пола; процент отклика в первой группе составил 27,8 %, во второй группе — 45,5 %).

Для сравнения групп нами использован точный критерий Фишера. Результаты оценки приведены в таблице 15.

Таблица 15

Результаты проверки статистической гипотезы о независимости распределения признаков «Метод лечения» и «Наличие ЭД»

Показатели	Наличие ЭД		Всего
	Нет	Да	
Первая группа, чел.	1	4	5
%	10	40	50
Вторая группа, чел.	2	3	5
%	20	30	50
Итого, чел.	3	7	10
%	30	70	100
Классический критерий хи-квадрат	0,48	$p = 0,4902$	-
Скорректированный критерий хи-квадрат	0,43	$p = 0,5127$	-
Критерий хи-квадрат с поправкой Йетса	0,00	$p = 1,0000$	-
Фи-квадрат (мера ассоциации)	0,04762	-	-
Критерий Фишера односторонний	-	$p = 0,5000$	-
Критерий Фишера двусторонний	-	$p = 1,0000$	-

В соответствии с точным критерием Фишера ($p = 1$), а также критерием хи-квадрат с поправкой Йетса ($p = 1$) нулевая гипотеза об отсутствии различий не отклоняется, уровни значимости критериев превышают 0,05.

Таким образом, в дальнейшем можно считать, что по признаку «Наличие ЭД» первая и вторая группы относятся к одной генеральной

совокупности. Учитывая отсутствие значимой разницы по этому признаку в первой и второй группах, при дальнейшем анализе эти группы объединялись (группа А).

Для определения наличия статистически значимых отличий выполнено сравнение распределения ЭД в ретроспективных группах по отношению к основной. Результаты проверки статистической гипотезы о независимости распределения признаков «Метод лечения» и «Наличие ЭД» представлены в таблице 16.

Проведенный анализ показал, что количество пациентов с ЭД в основной группе значительно меньше, чем в первой и второй.

Таблица 16

Результаты проверки статистической гипотезы о независимости распределения признаков «Метод лечения» и «Наличие ЭД»

Показатели	Наличие ЭД		Всего
	Нет	Да	
Объединенная группа А, чел.	3	7	10
%	15,8	36,8	52,6
Основна группа, чел	8	1	9
%	42,1	5,3	47,4
Итого, чел.	11	8	19
%	57,9	42,1	100
Классический критерий хи-квадрат	6,74	$p = 0,0094$	-
Скорректированный критерий хи-квадрат	6,38	$p = 0,0115$	-
Критерий хи-квадрат с поправкой Йетса	4,54	$p = 0,0331$	-
Критерий Фишера односторонний	-	$p = 0,0149$	-
Критерий Фишера двусторонний	-	$p = 0,0198$	-

Таким образом, традиционное выделение прямой кишки при ее передней резекции, выполненное в двух ретроспективных группах (внутрибрюшная резекция прямой кишки в первой группе и низкая передняя резекция — во второй), вызывает ЭД у подавляющего большинства оперированных (в первой группе — 80 %, во второй — 60 %). Причем выявленная у них ЭД в большинстве случаев была умеренной и значительной степени, тогда как в проспективной группе пациентов после ТМЭ по Хилду только у одного пациента имелась легкая ЭД (20 баллов по МИЭФ-5).

8.3.2. Состояние анальной континенции по шкале Wexner.

Для определения наличия и степени анальной континенции использовалась шкала Wexner. Эта шкала была разработана и внедрена всемирно известным проктологом Стивеном Векснером (Steven Wexner), профессором Cleveland Clinic Foundation (США). По этой шкале полная инконтиненция соответствует 20 баллам, а полная континенция — 0 баллов (J.J. Tjandra et al., 1999; C.J. Vaizey et al., 1999; F. Pucciani et al., 2008; J. Rothbarth et al., 2001). Дополнительно проводился опрос о наличии после операции запоров и каломазания.

Для определения наличия и степени фекального недержания использовали показатель оценки тяжести инконтиненции по шкале Wexner. По этой шкале полная инконтиненция соответствует 20 баллам, а полная континенция — 0 баллов.

В качестве анализируемого признака выступает выраженность анального недержания (бинарный признак: 0 — норма, 1 — наличие недержания различной степени) в зависимости от метода лечения. Аналогично предыдущему анализу выполнено сравнение первой и второй групп для выявления отличий по этому признаку. Объемы выборки составили 12 и 8 пациентов соответственно.

Из 20 пациентов анальное недержание различной степени наблюдается у половины (50 %); в зависимости от типа проведенной операции вариация признака составила 37,5–58,3 %.

При сравнении групп нами был использован точный критерий Фишера. Результаты оценки приведены в таблице 17.

Таблица 17

Результаты проверки статистической гипотезы о независимости распределения признаков «Метод лечения» и «Наличие недержания»

Показатели	Анальное недержание		Всего
	Нет	Да	
Первая группа, чел.	5	7	12
%	25	35	60
Вторая группа, чел.	5	3	8
%	25	15	40
Итого, чел.	10	10	20
%	50	50	100
Классический критерий хи-квадрат	0,83	$p = 0,3613$	-
Скорректированный критерий хи-квадрат	0,79	$p = 0,3736$	-
Критерий хи-квадрат с поправкой Йетса	0,21	$p = 0,6481$	-
Фи-квадрат (мера ассоциации)	0,04167	-	-
Критерий Фишера односторонний	-	$p = 0,3250$	-
Критерий Фишера двусторонний	-	$p = 0,6499$	-

Для анализа частоты возникновения анального недержания в первой и второй группах по сравнению с третьей выполнено объединение двух ретроспективных групп в одну (А), учитывая отсутствие значимых различий между ними (табл.18).

Таблица 18

Результаты проверки статистической гипотезы о независимости распределения признаков «Метод лечения» и «Наличие недержания»

Показатели	Анальное недержание		Всего
	Нет	Да	
Объединенная группа А, чел.	10	10	20
%	25,64	25,64	51,3
Основная группа, чел.	17	2	19
%	43,6	5,1	48,7
Итого, чел.	27	12	39
%	69,2	30,8	100
Классический критерий хи-квадрат	7,13	$p = 0,0076$	-
Скорректированный критерий хи-квадрат	6,94	$p = 0,0084$	-
Критерий хи-квадрат с поправкой Йетса	5,39	$p = 0,0202$	-
Фи-квадрат (мера ассоциации)	0,18275	-	-
Критерий Фишера односторонний	-	$p = 0,0089$	-
Критерий Фишера двусторонний	-	$p = 0,0138$	-

Частота анального недержания в основной группе оказалась значимо меньшей, чем в первой и второй группах ($p < 0,05$). Основными

вмешательствами во второй группе были брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением и колоанальным анастомозом, при которой не только повреждаются нервные сплетения таза, но и травмируется анальный сфинктер.

Низкий уровень нарушения функции анального сфинктера в основной группе обусловлен сохранением его интактности при ТМЭ по Хилду.

Наличие анального недержания легкой степени (1–4 балла по шкале Wexner) у двух пациентов основной группы носило функциональный характер при нормальных показателях анальной манометрии.

8.3.3. Сравнительная характеристика влияния объема резекции толстой кишки на рецидивирование запоров в ретроспективных и проспективной группах исследования

Для определения частоты запоров в отдаленном послеоперационном периоде как одного из признаков недостаточного объема резекции ободочной кишки выполнено сравнение встречаемости этого симптома в первой, второй и третьей группах. В качестве анализируемого признака выступает показатель наличия запоров (бинарный признак: 0 — норма, 1 — наличие запоров) в зависимости от метода лечения. Объемы выборки в первой и второй группах составили 14 и 8 пациентов соответственно. При сравнении этих групп с использованием точного критерия Фишера не выявлено статистически значимой разницы ($p > 0.05$), поэтому их можно объединить в одну группу для сравнения с третьей группой (аналогично предыдущему анализу). Результаты сравнения совокупности, состоящей из первой и второй групп (объединенная группа А), с основной группой с использованием точного критерия Фишера приведены в таблице 19.

Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень рецидива запоров в основной группе статистически значимо ниже, чем в ретроспективных группах.

Таблица 19

Результаты проверки статистической гипотезы о независимости распределения признаков «Метод лечения» и «Наличие запоров»

Показатели	Наличие запоров		Всего
	Нет	Да	
Объединенная группа А, чел.	15	7	22
%	38,5	17,9	56,4
Основная группа, чел.	17	0	17
%	43,6	0	43,6
Итого, чел.	32	7	39
%	82,1	17,9	100
Классический критерий хи-квадрат	6,59	$p = 0,0102$	-
Скорректированный критерий хи-квадрат	6,42	$p = 0,0113$	-
Критерий хи-квадрат с поправкой Йетса	4,61	$p = 0,0318$	-
Фи-квадрат (мера ассоциации)	0,16903	-	-
Критерий Фишера односторонний	-	$p = 0,0111$	-
Критерий Фишера двусторонний	-	$p = 0,0124$	-

8.3.4. Накопительная и эвакуаторная функции цекоанального резервуара

Изучение накопительно-эвакуаторной функции цекорезервуара производили при помощи рентгенологического и эндоскопического методов, а также определения частоты дефекации и наличия анальной инконтиненции.

Контрольное рентгенологическое обследование 17 больных проспективной группы, выполненное в сроки от 2 до 8 месяцев после операции, показало, что контрастная масса туго заполняет резервуар до баугиниевой заслонки. Резервуар принимает шаровидную форму. Реконфигурация слепой кишки придает резервуару сферическую форму, т. к. при этом достигается наибольший объем при минимальной площади его поверхности. На расстоянии 4–5 см от ануса определялся цекоанальный анастомоз в виде циркулярной складки. Рельеф слизистой цекорезервуара представлен косыми и поперечными складками обычного диаметра. При повышении давления в слепой кишке отмечалось затекание контраста в подвздошную кишку, однако дилатации приводящей петли тонкой кишки не зафиксировано. В течение 10–13 мин контрастная масса из подвздошной кишки эвакуировалась обратно в слепую через баугиниеву заслонку в полном объеме. На рисунке 69 показана типичная картина при контрастировании цекорезервуара.

При эндоскопическом контрольном исследовании через 2–4 месяца после операции зона анастомоза четко дифференцируется в виде циркулярной складки, края анастомоза ровные, просвет резервуара шаровидной формы, стенки эластичные, слизистая оболочка розовая. Баугиниева заслонка функционирует, просвет подвздошной кишки не расширен, ее слизистая оболочка имеет обычный вид (рис.70).

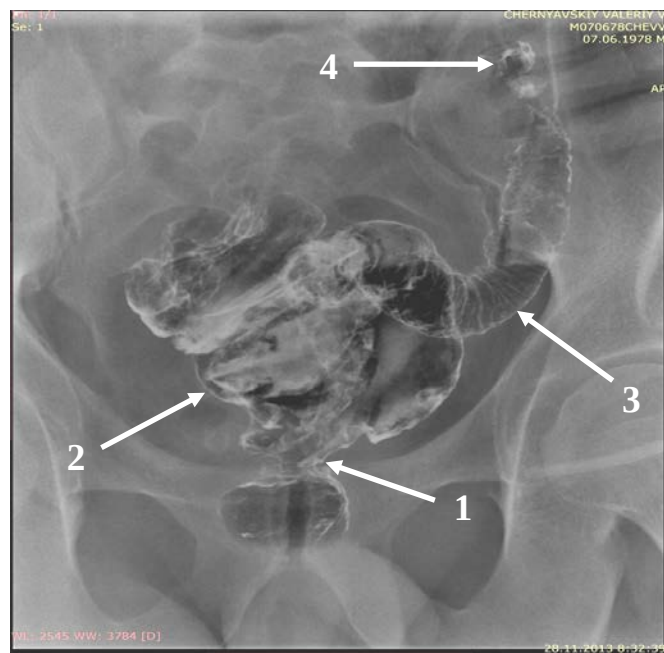
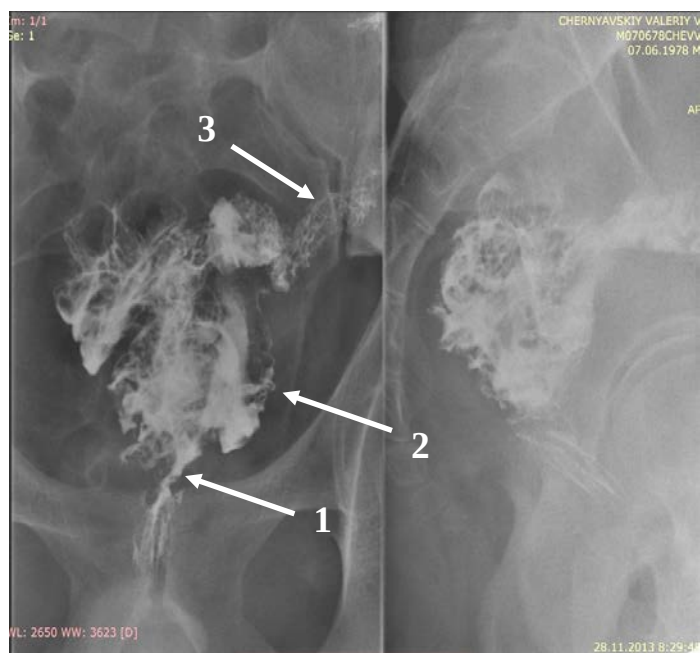
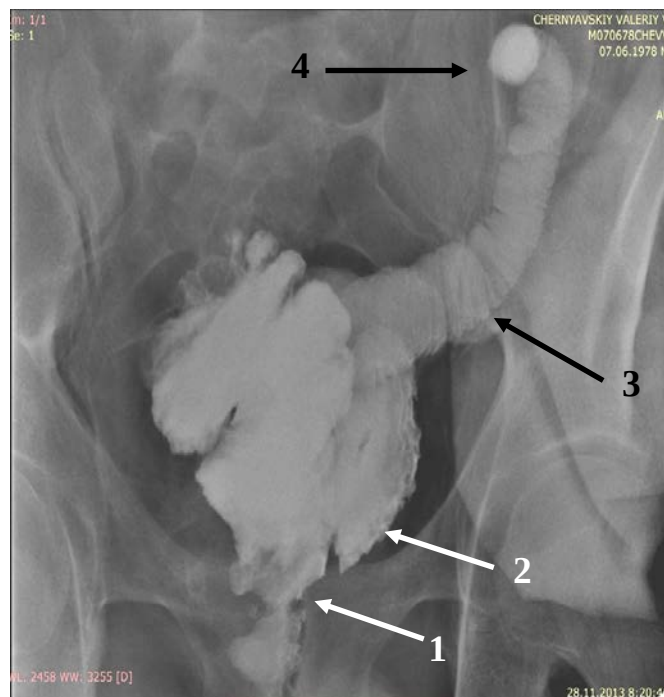
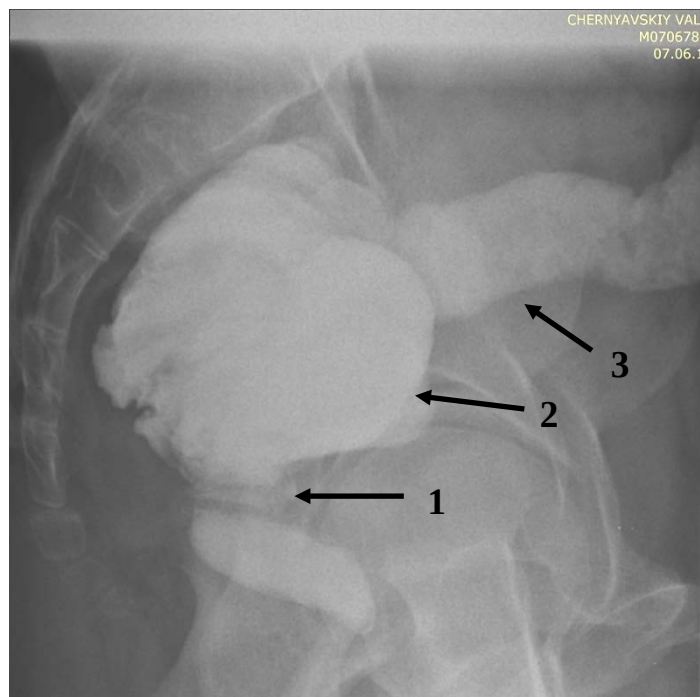


Рис.69. Резервуарограммы пациента Ч., 35 лет, 2 месяца после дистальной СКЭ, ТМЭ, цекорезервуарно-анального анастомоза, превентивной петлевой илеостомии: 1 — цекорезервуарно-анальный анастомоз; 2 — цекорезервуар; 3 — терминальный отдел подвздошной кишки; илеостома

Периодические эпизоды частого стула — до 4—6 раз в сутки, обычно провоцируемые употреблением определенного вида продуктов, отмечали 3 пациента основной группы (15 %).

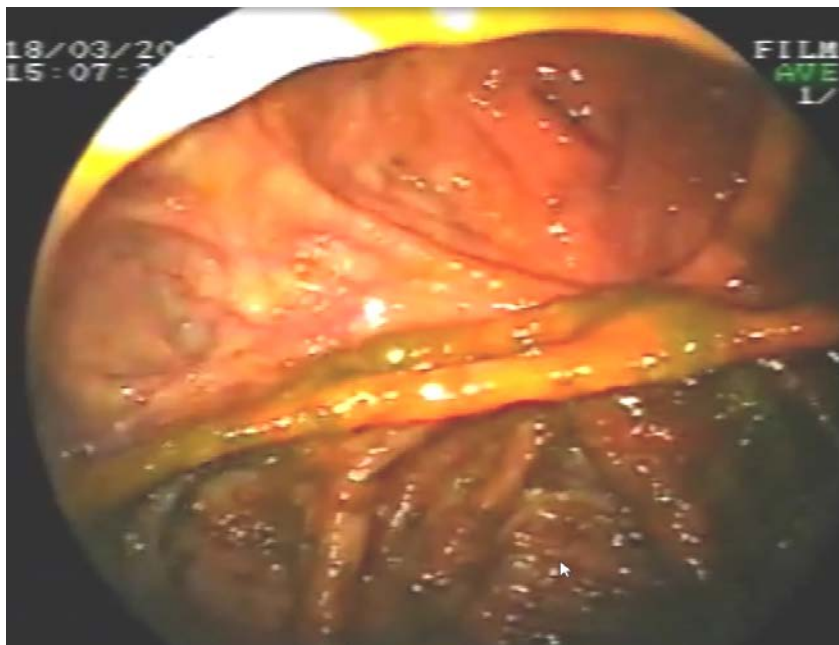


Рис.70. Эндоскопическая картина цекорезервуара пациента Б., 19 лет, через 4,5 месяца после операции

Чем больше времени прошло после операции, тем меньшим было число дефекаций. Адаптация кишечного тракта заканчивается в основном в течение полугода после операции. Частота стула в среднем составляла 1—3 раза в сутки.

Таким образом, полученные функциональные результаты в отдаленном послеоперационном периоде говорят об удовлетворительной накопительной и моторно-эвакуаторной функции цекорезервуара у всех больных основной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и хирургическое лечение относительно редкой патологии - болезни Гиршпрунга у взрослых - остается сложной задачей. В связи со значительными изменениями в толстой кишке использование классических вариантов хирургического лечения БГ у детей при лечении взрослых не всегда эффективно. Частым осложнением после этих вмешательств является персистирующий запор, иногда требующий повторной операции. Несмотря на значительные достижения в колоректальной хирургии, вопросы диагностики и лечения взрослых пациентов с БГ остаются дискуссионными.

В нашем исследовании установлено, что у 77,1 % пациентов запоры появились в детском и подростковом возрасте. До поступления в проктологическое отделение Минской областной клинической больницы 12 (17,1 %) из 70 пациентов были оперированы по поводу кишечной непроходимости. У 9 из них (75 %) причиной илеуса был заворот мегадолихосигмы, в том числе у 5 (55,6 %) — многократно рецидивный. Адекватной тактикой при этом является экстренная колоноскопия с уточнением диагноза, эндоскопической деторсией и трансанальной декомпрессией кишки.

По данным полипозиционной ирригоскопии с двойным контрастированием, преобладала локализация гипо- или аганглиоза в прямой кишке — в 88,5 % случаев (наданальная форма — 21,4 %; ректальная форма — 67,1 %). Мегасигма имела у всех пациентов, левосторонний мегаколон — в 54,3 % наблюдений, субтотальный — в 4,3 %. Чувствительность ирригоскопии при сопоставлении с интраоперационными и патоморфологическими данными составила 97,1 %, специфичность — 88,9 %, что делает ее основным методом диагностики болезни Гиршпрунга у взрослых. Гипоганглиоз имелся в 62 % случаев, аганглиоз — в 38 %. Однако возраст пациентов к моменту операции существенно не различался: $27,9 \pm$

12,1 и $30,3 \pm 13,9$ лет соответственно при гипо- и аганглиозе. Ректосигмоидный индекс (отношение наибольшего диаметра прямой кишки к наибольшему диаметру сигмы) был наиболее информативен при ректальной форме болезни Гиршпрунга и составил $0,67 \pm 0,21$.

Отсутствие релаксации внутреннего анального жома (отрицательный ректоанальный ингибиторный рефлекс) было выявлено у 75 % пациентов при чувствительности метода 83,3 % и специфичности 85,7 %. Гистохимическое определение активности ацетилхолинэстеразы в силу субъективности оценки может помочь в диагностике болезни Гиршпрунга у взрослых только при резко положительных результатах. Чувствительность данного метода составила 80 %, специфичность — 75 %.

В первой и второй ретроспективных группах отмечен высокий уровень несостоятельности швов (14,7 и 18,8 % соответственно). Это было обусловлено незначительным объемом резекции ободочной кишки в обеих группах, а частично неудаленная гипо- или аганглионарная зона при внутрибрюшной резекции прямой кишки в первой группе способствовала гипертензии в зоне колоректального или колоанального соустья. Кроме того, выделение в обеих группах прямой кишки «вслепую» при рубцово-воспалительных изменениях окружающих ее мягких тканей приводило к их излишней травматизации и интраоперационной кровопотере. Расширение объема резекции ободочной кишки в последующие годы наблюдения в первой группе до субтотальной колэктомии с опять же внутрибрюшным трансверзо- или асцендоректоанастомозом не улучшало отдаленных функциональных результатов. Внедрение во второй группе низкой передней резекции прямой кишки (т. е. удаление всей аганглионарной зоны) и левосторонней гемиколэктомии с концевой колостомией на первом этапе и внебрюшинным трансверзоанальным анастомозом на втором этапе лечения позволило снизить по сравнению с первой группой частоту: анального недержания — на 20,9 %; каломазания — на 33,3 %; рецидива запоров — на

37,5 %; эректильной дисфункции — на 20 %. Однако их частота оставалась довольно высокой (37,5; 25; 12,5 и 40 % соответственно), что позволяет предположить, что оставшиеся внешне нормальными отделы ободочной кишки функционально неполноценны и требуется их удаление, а также совершенствование техники мобилизации прямой кишки.

При окраске микропрепаратов удаленной толстой кишки по Нисслию и Массону установлено, что деструктивные изменения в нейроструктурах и гладкомышечном аппарате имелись в 100 % макропрепаратов в зоне гипоганглиоза и мегаколона, в 60 % — в поперечно-ободочной кишке, в 20 % — даже в восходящей ободочной кишке.

Иммуногистохимическое исследование с помощью моноклональных антител CD 117 установлено, что в норме наблюдается почти равномерное количественное распределение ИКК в подслизистом ($56,4 \pm 7$ клеток), циркулярном ($66,8 \pm 7$) и продольном ($55,8 \pm 9,3$) мышечных слоях стенок всех анатомических отделов ободочной кишки. При болезни Гиршпрунга у взрослых количество ИКК в ее проксимальных отделах было достоверно меньше нормы: верхняя граница доверительного интервала — 33; 35,2 и 13 клеток соответственно ($p_{\text{Mann — Whitney}} < 0,05$). Количество ИКК в дистальных отделах толстой кишки значительно ниже (медианы — 3; 5; 15 клеток соответственно), чем в ее проксимальных отделах (медианы — 8; 22; 27 клеток соответственно), и в несколько раз меньше, чем в здоровой толстой кишке ($p_{\text{Mann — Whitney}} < 0,05$).

При электронной микроскопии нервных сплетений Мейснера, Ауэрбаха и ИКК доказаны их глубокие необратимые структурно-функциональные изменения не только в зоне мегаколона, но и в проксимальных, внешне анатомически нормальных отделах ободочной кишки, вплоть до восходящей ободочной. Степень выраженности вышеописанных патологических изменений усиливается в кранио-каудальном направлении и наряду с врожденным гипо- или аганглиозом в

дистальных отделах толстой кишки обуславливает прогрессирование запоров у взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга.

Гистологическими иммуногистохимическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что при болезни Гиршпрунга у взрослых снижение количества элементов нервной (сплетения Мейснера, Ауэрбаха), гладкомышечной и проводящей (ИКК) систем стенки ободочной кишки выше мегаколона происходит параллельно с прогрессированием в них дегенеративных изменений, носит приобретенный характер, распространяется вплоть до восходящей ободочной кишки и обусловлено хронической каловой интоксикацией. Такие деструктивные изменения в оставшейся после традиционных операций ободочной кишке ограничивали ее моторно-эвакуаторную активность и привели к рецидиву запоров у 17,9 % пациентов обеих ретроспективных групп в отдаленном периоде.

Предложенная и произведенная в основной группе дистальная субтотальная колэктомия позволяет удалить все отделы кишки с пораженными нейромышечными структурами, включая восходящую ободочную кишку. После аппендэктомии через основание червеобразного отростка удобно провести головку циркулярного степлера. Мезоректумэктомия по Хилду обеспечивает быстроту резекции прямой кишки с гипо- или аганглионарной зоной и минимизирует кровопотерю. Антиперистальтическое формирование цекоанального анастомоза «конец в конец» и сама слепая кишка выполняют функцию резервуара и обеспечивают его раннее функционирование.

В результате в основной группе удалось: в 2,9 раза снизить количество ранних послеоперационных осложнений ($p_{\text{Fisher}} < 0,05$) по сравнению с ретроспективными группами, улучшить качество жизни после операции по сравнению с дооперационным периодом по всем шкалам опросника SF 36 v.2 ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$). Наиболее значительное улучшение (с 0 до 75 баллов) получено по шкале RP (ролевое функционирование, обусловленное

физическим состоянием).

Непосредственным критерием оценки качества тотальной мезоректумэктомии и соответственно сохранности тазовых нервных сплетений является отсутствие повреждений мезоректальной фасции. В основной группе пациентов оно оценено как хорошее в 81,3 % случаев и как удовлетворительное — в 18,7 % случаев. Доказано статистически значимое снижение в основной группе частоты возникновения эректильной дисфункции (с 36,8 % в ретроспективных группах до 5,3 %), запоров (с 17,9 до 0 %), анальной инконтиненции (с 25,6 до 5,1 %), ($p_{\text{Fisher}} < 0,05$). Контрольное обследование 17 пациентов основной группы (85 %) в сроки от 2 до 8 месяцев после операции выявило у них всех удовлетворительную накопительную и моторно-эвакуаторную функцию цекорезервуара.

Формирование проксимальной превентивной петлевой илеостомы после колоанальных анастомозов показано при наличии факторов риска несостоятельности швов, к которым относят: подозрение на неполное прошивание степлером анастомозируемых кишечных краев, подтвержденное водно-воздушной пробой Дэвиса; узкий глубокий таз; «трудную» культю анального канала; выраженный периректальный фиброз; большой объем кровопотери; натяжение тканей в области анастомоза; технические сложности при мезоректумэктомии; контаминацию полости таза.

Болезнь Гиршпрунга у взрослых имеет вариабельное клиническое течение и ее диагностика требует комплексной оценки различных методов (рентгенологических, морфологических, гистохимических, анальной манометрии и т. д.). Причем у взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга диагностическая ценность этих методов может отличаться от принятой в педиатрической практике. Признавая ключевым патогенетическим моментом в развитии болезни Гиршпрунга у взрослых наличие врожденного дефекта иннервации дистальных отделов толстой кишки, следует учитывать приобретенные морфофизиологические изменения в ободочной кишке. Такие

морфологические изменения как гипертрофия мышечных слоев с переходом в фиброз, деструкция и дегенерация нейронов и ИКК закономерно приводят к снижению моторно-эвакуаторной функции толстой кишки. Выявленные изменения у взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга в отличие от детей носят необратимый характер. Эти патогенетические особенности необходимо учитывать при выборе объема резекции толстой кишки в хирургическом лечении болезни Гиршпрунга у взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

1. 40-летний опыт лечения болезни Гиршпрунга у взрослых в Беларуси / А.В. Воробей [и др.] // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. – 2010. – № 4. – С. 92–95.
2. Аверин, В.И. Хирургическая тактика при болезни Гиршпрунга у новорожденных / В.И. Аверин, А.Н. Никифоров // Болезни толстого кишечника. Вопросы организации проктологической помощи : тез. докл. – Минск, 2001. – С. 210–215.
3. Аминев, А.М. Руководство по проктологии / А.М. Аминев. – Куйбышев : Кн. изд-во, 1979. – Т. 4. – 567 с.
4. Аруин, Л.П. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.П. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М. : Триада-Х, 1998. – 489 с.
5. Арчакова, Л.И. Ультраструктурная организация интерстициальных клеток Кахаля и их взаимоотношения с энтеральной нервной системой в толстой кишке человека / Л.И. Арчакова, Г.Е. Тур, С.А. Новаковская // Новости мед.-биол. наук. – 2004. – № 2. – С. 67–69.
6. Ачкасов, С.И. Аномалии развития и положения толстой кишки: клиника, диагностика, лечение : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / С.И. Ачкасов. – М., 2003. – 294 с.
7. Баиров, Г.А. Атлас операций у новорожденных / Г.А. Баиров, Ю.Л. Дорошевский, Т.К. Немилова. – Л. : Медицина, 1984. – 253 с.

8. Бирюков, О.М. Клинико-морфологическая характеристика болезни Гиршпрунга у взрослых : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / О.М. Бирюков. – М., 2006. – 162 с.
9. Боголепов, Н.Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга / Н.Н. Боголепов. – М., 1976. – 71 с.
10. Воробей, А.В. Реабилитация стомированных больных / А.В. Воробей, И.Н. Гришин. – Минск : Белорус. наука, 2003. – 190 с.
11. Воробьев, Г.И. Болезнь Гиршпрунга у взрослых : практ. рук. / Г.И. Воробьев, С.И. Ачкасов. – М. : Литтера, 2009. – 256 с.
12. Выбор объема резекции толстой кишки в хирургическом лечении болезни Гиршпрунга у взрослых / А.В. Воробей [и др.] // Мед. панорама. – 2012. – № 7. – С. 38–43.
13. Гончарик, И.И. Мегаколон у взрослых / И.И. Гончарик // Мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 109–110.
14. Гордеев, С.С. Рак прямой кишки: история и эволюция лечения / С.С. Гордеев, Ю.А. Барсуков, Р.И. Тамразов // Онкол. колопроктология. – 2011. – № 1. – С. 19–25.
15. Гришин, И.Н. Колоректостатический синдром в системе аганглиоза пищеварительного тракта / И.Н. Гришин, В.Н. Бочко, В.К. Тихон // Материалы II съезда колопроктологов стран СНГ, III съезда колопроктологов Украины с участием стран центр. и вост. Европы / под общ. ред. проф. М.П. Захараша. – Киев, 2011. – С. 573–574.

16. Дегтярев, Ю.Г. Гистохимические методы исследования в детской проктологии / Ю.Г. Дегтярев, Т.Е. Кузнецова, Е.Л. Рыжковская // Актуальные проблемы колопроктологии: диагностика, лечение : сб. науч. тр. V респ. науч. практ. конф. – Минск, 2008. – С. 53.
17. Доста, Н.И. Эректильная дисфункция и её лечение / Н.И. Доста // Мед. панорама. – 2010. – № 6. – С. 80–83.
18. Дробни, Ш. Хирургия кишечника : пер. с венг. / Ш. Дробни. – Будапешт : Изд-во Акад. наук Венгрии, 1983. – 420 с.
19. Исаков, Ю.Ф. Дооперационная диагностика болезни Гиршпрунга у детей / Ю.Ф. Исаков, Э.А. Степанов, Н.Д. Шумов // Вестн. хирургии. – 1985. – № 2. – С. 78–82.
20. Исаков, Ю.Ф. Хирургия пороков развития толстой кишки у детей / Ю.Ф. Исаков, Л.И. Ленюшкин, С.Я. Долецкий. – М. : Медицина, 1972. – 240 с.
21. Исследование качества жизни больных в хирургии / С.Р. Добровольский [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 12. – С. 73–76.
22. Клиническая оперативная колопроктология / под ред. В.Д. Федорова, Г.И. Воробьева, В.Л. Ривкина. – М., 1994. – 432 с.
23. Коломейцев, П.И. Диагностика нарушений колоректальной иннервации у детей / П.И. Коломейцев, Е.М. Малкова, Д.П. Коломейцев // Вестн. хирургии. – 1999. – № 6. – С. 52–56.

24. Колоректальная хирургия / под ред. П.К.С. Филиппа ; пер с англ. под ред. Г.И. Воробьева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
25. Комплексное обследование больных детей с мегаколон / О.С. Мишарев [и др.] // XXXI Всесоюзный съезд хирургов. – Ташкент, 1986. – С. 102–103.
26. Кравченко, А.Ю. Сохранение вегетативных нервов в хирургии рака прямой кишки / А.Ю. Кравченко, И.А. Тулина, Б.Н. Башанкаев // Российская школа колоректальной хирургии : материалы 3 междунар. конф. – М., 2010. – С. 68.
27. Красильников, Д.М. Атлас операций на кишечнике / Д.М. Красильников, М.И. Маврин, В.М. Маврин. – Казань, 2002. – 80 с.
28. Ленюшкин, А.И. Детская колопроктология : рук. для врачей / А.И. Ленюшкин. – М. : Медицина, 1990. – 352 с.
29. Ленюшкин, А.И. Повторные операции на толстой кишке и промежности у детей / А.И. Ленюшкин, Т.А. Атагельдиев. – М. : Медицина, 1984. – 176 с.
30. Маврин, М.И. Атлас хирургических операций / М.И. Маврин, Д.М. Красильников, В.М. Маврин. – Казань : КГМУ, 2006. – 514 с.
31. Малевич, Э.Г. Дифференциальная рентгенодиагностика стенозов толстой кишки / Э.Г. Малевич, А.Н. Михайлов, А.В. Воробей //

Актуальные проблемы колопроктологии: диагностика, лечение : сб. науч. тр. V респ. науч. практ. конф. – Минск, 2008. – С. 12–15.

- 32.Мартов, Ю.Б. Мегаколон у взрослых / Ю.Б. Мартов, В.В. Становенко, В.Я. Хмельников // Проблемы реабилитации проктологических больных : материалы 3-й междунар. конф. – Минск, 1998. – С. 157–158.
- 33.Махмудов, А.М. Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга у взрослых (обзор литературы) / А.М. Махмудов // Здоровоохранение. – 2012. – № 5. – С. 23–30.
- 34.Махмудов, А.М. Лечение болезни Гиршпрунга у взрослых / А.М. Махмудов // Актуальные вопросы детской хирургии : сб. науч. тр. 5-й респ. науч. конф. по детской хирургии, посвящ. 40-летию детского хирург. центра и каф. хирургии Бел. гос. мед. ун-та. – Минск, 2010. – Ч. 2. – С. 271–273.
- 35.Махмудов, А.М. Новый способ оперативного лечения болезни Гиршпрунга у взрослых / А.М. Махмудов // Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи, новые направления в медицине : материалы респ. науч. конф., посвящ. 50-летию УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко», Минск, 30 сент. 2010 г. / 4-я гор. клин. больница им. Н.Е. Савченко ; под ред. А.А. Троянова [и др.]. – Минск, 2010. – С. 55–56.
- 36.Метод хирургического лечения болезни Гиршпрунга : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения 18.11.2011 / А.В. Воробей [и др.]. – Минск, 2011. – 5 с.

- 37.Михайлов, А.Н. Лекции по рентгенодиагностике заболеваний пищеварительного тракта (мультимедийное руководство) : в 5 т. / А. Н. Михайлов. – Минск : БелМАПО, 2008. – Т. 4 : Толстая кишка. – 1211 с.
- 38.Михайлов, А.Н. Ретроградное одномоментное двойное контрастирование толстой кишки на цифровых телеуправляемых аппаратах / А.Н. Михайлов // Актуальные проблемы колопроктологии: диагностика, лечение : сб. науч. тр. V респ. науч. практ. конф. – Минск, 2008. – С. 4–5.
- 39.Мун, В.А. Сравнительная оценка методов хирургического лечения детей с болезнью Гиршпрунга : автореф. ... д-ра мед. наук : 14.00.35 / В.А. Мун ; Моск. ин-т педиатрии и детской хирургии. – М., 1992. – 24 с.
- 40.Некоторые особенности ультраструктурной организации прямой кишки при болезни Гиршпрунга у взрослых / С.А. Новаковская [и др.] // Современные проблемы боли: механизмы возникновения и способы коррекции : сб. науч. тр. / Ин-т физиологии Нац. акад. наук Беларуси ; под общ. ред. В.С. Улащика, В.А. Кульчицкого. – Минск, 2010. – С. 227–233.
- 41.Никифоров, А.Н. Болезнь Гиршпрунга у детей: (Патогенетическое обоснование методов диагностики и оперативных вмешательств) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.35 / А.Н. Никифоров ; Мин. гос. мед. ин-т. – Минск, 1995. – 28 с.

42. Никифоров, А.Н. Опыт лечения детей с болезнью Гиршпрунга модифицированным методом Дюамеля / А.Н. Никифоров // Междунар. науч. конф., посвящ. 40-летию Гродн. гос. мед. ин-та : сб. материалов. – Гродно. – 1998. – Ч. 2. – С. 115.
43. Никифоров, А.Н. Современные методы диагностики и тактика при болезни Гиршпрунга у детей / А.Н. Никифоров // Актуальные вопросы детской хирургии : материалы Респ. науч.-практ. конф. дет. хирургов, 29–30 мая 2008 г. – Витебск, 2008. – С. 228–231.
44. Новая технология хирургического лечения при болезни Гиршпрунга у взрослых / А.В. Воробей [и др.] // Материалы II съезда колопроктологов стран СНГ, III съезда колопроктологов Украины с участием стран Центр. и Вост. Европы, Одесса, 18–20 мая 2011 г. / Нац. акад. мед. наук Украины, Ассоц. колопроктологов Украины ; под общ. ред. проф. М.П. Захараша. – Киев, 2011. – С. 568.
45. Оперативное лечение хронического колостаза / Г.И. Аскальдович [и др.] // Проблемы реабилитации стомированных больных : материалы 2-й междунар. конф. – Минск, 1996. – С. 66.
46. Опыт хирургического лечения болезни Гиршпрунга у взрослых / А.В. Воробей [и др.] // Актуальные вопросы медицинской науки и практики: к 80-летию Белорусской медицинской академии последипломного образования : материалы конгр. «Новые подходы в системе последипломного образования», Минск, 9–11 нояб. 2011 г. / Бел. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: Л.М. Беляев [и др.] // Ars medica. – 2011. – № 14. – С. 101–102.

47. Особенности ультраструктурной организации прямой кишки при болезни Гиршпрунга / С.А. Новаковская [и др.] // Современные аспекты фундаментальной и прикладной морфологии : сб. тр. науч. конф. с междунар. участием, посвящ. 110-летию со дня рождения акад. НАН Беларуси Д.М. Голуба, Минск, 15–16 сент. 2011 г. / Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. П.И. Лобко, П.Г. Пивченко. – Минск, 2011. – С. 193–197.
48. Отдаленные функциональные результаты проктэктомии с сохранением элементов наружного сфинктера / Г.И. Воробьев [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 10. – С. 4–9.
49. Повторные реконструктивные операции при аноректальных пороках развития и болезни Гиршпрунга / Ю.Ф. Исаков [и др.] // Повторные операции на органах грудной и брюшной полости у детей. – М., 1982. – С. 121–129.
50. Патоморфология нейроструктур толстой кишки у взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга / А.В. Воробей [и др.] // Медицина. – 2012. – № 4. – С. 6–14.
51. Помазкин, В.И. Антиперистальтический цекоректальный анастомоз при субтотальной колэктомии / В.И. Помазкин // Хирургия. – 2009. – № 7. – С. 43–46.
52. Применение мезоректумэктомии при болезни Гиршпрунга у взрослых / А.М. Махмудов [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2013. – № 2. – С. 82–87.

- 53.Рентгенологическая диагностика болезни Гиршпрунга у взрослых / А.В. Воробей [и др.] // Здоровоохранение. – 2012. – № 7. – С. 50–54.
- 54.Роль интерстициальных клеток Кахаля в определении объема резекции толстой кишки при болезни Гиршпрунга у взрослых / А.В. Воробей [и др.] // Актуальные вопросы хирургии : материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / ВГМУ ; под ред. А.Н. Косинца. – Витебск, 2010. – С. 314–315.
- 55.Самалавичюс, Н.Е. Превентивная илеостома по методу Turnbull / Н.Е. Самалавичюс // Хирургия. – 2004. – № 11. – С. 50–52.
- 56.Сварич, В.Г. Особенности рентгенологической диагностики различных форм болезни Гиршпрунга у детей / В.Г. Сварич // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 2006. – № 4. – С. 29–32.
- 57.Способ хирургического лечения болезни Гиршпрунга : пат. 16871 Респ. Беларусь, МПК (2009) А 61 В 17/00 / А.М. Махмудов [и др.] ; заявитель ГУО «БелМАПО». – № а 20100654 ; заявл. 05.03.2010 ; опубл. 28.02.13 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуальнай уласнасці. – 2013. – № 1. – С. 58.
- 58.Структурно-функциональная организация стенки прямой кишки в зоне аганглиоза при болезни Гиршпрунга у взрослых / С.А. Новаковская [и др.] // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф. и 21-й итог. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 16–17 февр. 2012 г. / Гомел. гос. мед. ун-т. – Гомель, 2012. – С. 110–114.

59. Техника и непосредственные результаты операций по поводу рака прямой кишки, сопровождающихся сохранением вегетативной нервной системы органов малого таза / П.В. Царьков [и др.] // Материалы VII Российской онкологической конференции. – М., 2003. – С. 45–46.
60. Тотальная мезоректумэктомия в хирургическом лечении рака прямой кишки / Д.В. Сидоров [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 7. – С. 20–24.
61. Ультраструктурные изменения толстой кишки при болезни Гиршпрунга в зависимости от возраста / О.А. Говорухина [и др.] // Актуальные вопросы медицинской науки и практики: к 80-летию Белорусской медицинской академии последипломного образования : материалы конгр. «Новые подходы в системе последипломного образования», Минск, 9–11 нояб. 2011 г. / Бел. мед. акад. последиплом. образования; редкол.: Л.М. Беляев [и др.] // Ars medica. – 2011. – № 14. – С. 120–122.
62. Федоров, В.Д. Мегаколон у взрослых / В.Д. Федоров, Г.И. Воробьев. – М. : Медицина, 1986. – 224 с.
63. Функциональные и органические стенозы пилородуоденального канала / И.Н. Гришин [и др.]. – Минск : Выш. шк., 2011. – 319 с.
64. Функциональные результаты нервосохраняющих операций при раке прямой кишки / Н.М. Мудров [и др.] // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 28.

65. Хирургическое лечение больных с мегаколон / Л.Е. Криштопов [и др.]
// Актуальные проблемы колопроктологии: диагностика, лечение : сб.
науч. тр. V респ. науч. практ. конф. – Минск, 2008. – С. 76.
66. Хубезов, Д.А. Показания к выполнению превентивной стомы при
передней резекции прямой кишки / Д.А. Хубезов // Колопроктология. –
2009. – № 4. – С. 39–43.
67. Чепурной, Г.И. Сравнительная оценка различных способов
оперативной коррекции болезни Гиршпрунга / Г.И. Чепурной, А.Н.
Кивва // Вестн. хирургии. – 2001. – № 4. – С. 62–65.
68. Abnormalities of c-Kit positive cellular network in isolated
hypoganglionosis / U. Rolle [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 37, №
5. – P. 709–714.
69. Abnormalities of nitric-oxide-producing neurons in Hirschsprung's disease:
morphology and implications / T.J. O'Kelly [et al.] // J. Pediatr. Surg. –
1994. – Vol. 29, № 2. – P. 294–300.
70. Absence of NADPH-diaphorase activity in internal anal sphincter (IAS)
achalasia / H. Hirakawa [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1995. –
Vol. 20, № 1. – P. 54–58.
71. Acetylcholinesterase activity in suction biopsies of the rectum in the
diagnosis of Hirschsprung's disease / W. Meier-Ruge [et al.] // J. Pediatr.
Surg. – 1972. – Vol. 7, № 1. – P. 11–17.

72. Adult Hirschsprung's disease: report of four cases / J.F. Qiu [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2013. – Vol. 6, № 8. – P. 1624–1630.
73. Adamson, W.A.D. Megacolon: evidence in favor of a neurogenic origin / W.A.D. Adamson, I. Aird // Br. J. Surg. – 1932. – Vol. 20. – P. 220–223.
74. A comparative study of voiding and sexual function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer: laparoscopic versus robotic surgery / J.Y. Kim [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2012. – Vol. 19, № 8. – P. 2485–2493.
75. A correlative morphometric and clinical investigation of hypoganglionosis of the colon in children / W. Meier-Ruge [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. – 1999. – Vol. 9, № 2. – P. 67–74.
76. A decade of experience with the primary pull-through for Hirschsprung disease in the newborn period: a multicenter analysis of outcomes / D.H. Teitelbaum [et al.] // Ann. Surg. – 2000. – Vol. 232, № 3. – P. 372–380.
77. A lack of intestinal pacemaker (c-kit) in aganglionic bowel of patients with Hirschsprung's disease / A. Yamataka [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1995. – Vol. 30, № 3. – P. 441–444.
78. Aldridge, R.T. Ganglion cell distribution in the normal rectum and anal canal. A basis for the diagnosis of Hirschsprung's disease by anorectal biopsy / R.T. Aldridge, P.E. Campbell // J. Pediatr. Surg. – 1968. – Vol. 3, № 4. – P. 475–490.

79. Altered distribution of interstitial cells of Cajal in Hirschsprung disease / U. Rolle [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2002. – Vol. 126, № 8. – P. 928–933.
80. Altered expression of ano1 variants in human diabetic gastroparesis / A. Mazzone [et al.] // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 15. – P. 13393–13403.
81. Ammar, S.A. One-stage transanal endorectal pull-through for treatment of hirschsprung's disease in adolescents and adults / S.A. Ammar, I.A. Ibrahim // J. Gastrointest. Surg. – 2011. – Vol. 15, № 12. – P. 2246–2250.
82. An abnormal distribution of c-kit positive cells in the normoganglionic segment can predict a poor clinical outcome in patients with HD / T. Taguchi [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 153–158.
83. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon / I. Lindsey [et al.] // Br. J. Surg. – 2000. – Vol. 87, № 10. – P. 1288–1299.
84. Andrade, Z.A. Patologia in Trypanosoma cruzi e doencadechagas / Z.A. Andrade, S.O. Andrade // Guanabara Koogan / eds.: Z. Brener, Z. Andrade. – Rio de Janeiro, 1979. – P. 199–248.
85. A missense mutation of the endotelin- B receptor gene in multigenetic Hirschsprung's disease / E.G. Puffenberger [et al.] // Cell. – 1994. – Vol. 79, № 7. – P. 1257–1266.
86. A morphological study of the pacemaker cells of the aganglionic intestine in HD utilizing Is/Is model mice / K. Taniguchi [et al.] // Med. Mol. Morphol. – 2005. – Vol. 38, № 2. – P. 123–129.

87. Anorectal diseases textbook / Directed by Philippe Godeberge. – Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2008. – 279 p.
88. Are the long-term results of the transanal pull-through equal to those of the transabdominal pull-through? A comparison of 2 approaches for Hirschsprung's disease / M.I. El-Sawaf [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2007. – Vol. 42, № 1. – P. 41–47.
89. A role of nitric oxide in Hirschsprung's Disease / T. Tomita [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1995. – Vol. 30, № 3. – P. 437–440.
90. Apoptotic cell death of human interstitial cells of Cajal / S.J. Gibbons [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2009. – Vol. 21, № 1. – P. 85–93.
91. Athow, A.C. Problems and advantages of acetylcholinesterase histochemistry of rectal suction biopsies in the diagnosis of Hirschsprung's disease / A.C. Athow, M.I. Filipe, D.P. Drake // J. Pediatr. Surg. – 1990. – Vol. 25, № 5. – P. 520–526.
92. Baumgarten, H.G. Nervous elements in the human colon of Hirschsprung's disease / H.G. Baumgarten, A.F. Holstein, F. Stelzner // Virchows Arch. A: Pathol. Pathol. Anat. – 1973. – Vol. 358, № 2. – P. 113–136.
93. Bennett, A. Adrenergic myenteric nerves in Hirschsprung's disease / A. Bennett, J.R. Garrett, E.R. Howard // Br. Med. J. – 1968. – Vol. 1, № 5590. – P. 487–489.
94. Burns, A.J. Disorders of interstitial cells of Cajal / A.J. Burns // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2007. – Vol. 45, Suppl. 2. – P. S103–S106.
95. Bodian, M. A family study of Hirschsprung's disease / M. Bodian, C. Carter // Ann. Hum. Genet. – 1963. – Vol. 26, № 3. – P. 261–277.

96. Boley, S.J. New modification of the surgical treatment of Hirschsprung's disease / S.J. Boley // *Surgery*. – 1964. – Vol. 56. – P. 1015–1017.
97. Boley, S.J. A new operative approach to total colonic aganglionosis / S.J. Boley // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1984. – Vol. 159, № 5. – P. 481–484.
98. Boston, V.E. Serum and erythrocyte acetylcholinesterase activity in Hirschsprung's disease / V.E. Boston, S. Cywes, M.R. Davies // *J. Pediatr. Surg.* – 1978. – Vol. 13, № 4. – P. 407–410.
99. Cass, D. Hirschsprung's disease: an historical review / D. Cass // *Prog. Pediatr. Surg.* – 1986. – Vol. 20. – P. 199–214.
100. CD34 immunoreactivity and interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract / J.M. Vanderwinden [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2000. – Vol. 302, № 2. – P. 145–153.
101. Close linkage with the RET protooncogene and boundaries of deletion mutations in autosomaldominant Hirschsprung's disease / Y. Luo [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1993. – Vol. 2, № 11. – P. 1803–1808.
102. Chakder, S. Release of nitric oxide by activation of nonadrenergic noncholinergic neurons of internal anal sphincter / S. Chakder, S. Rattan // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 264, № 1, Pt. 1. – P. G7–G12.
103. c-kit-dependent development of interstitial cells and electrical activity in the murine gastrointestinal tract / S. Torihashi [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 1995. – Vol. 280, № 1. – P. 97–111.
104. Colocalization of NADPH-diaphorase staining and VIP immunoreactivity in neurons in opossum internal anal sphincter / R.B. Lynn [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40, № 4. – P. 781–791.

105. Concetti, L. Ueber einige angeborene, bei Kindern die habituelle Verstopfung hervorrubenden Missbildung des Colon / L. Concetti // Arch. Kinderheilk. – 1889. – Vol. 27. – P. 319–366.
106. Condition of colonic interstitial cells of Cajal in adults with Hirschsprung's disease: basing of new surgical approach / A. Varabei [et al.] // Colorectal Disease : abstract of the 6th scientific and annual meeting of the European Society of coloproctology, Copenhagen, 21–24 sept. 2011 / The assoc. of coloproctology of Great Britain and Ireland. – Copenhagen, 2011. – P. 52.
107. Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate / G.G. Haddad [et al.] // Medicine. – 1978. – Vol. 57, № 6. – P. 517–526.
108. Congenital aganglionic megacolon in Nigerian adults: two case reports and review of the literature / A.A. Bakari [et al.] // Niger. J. Clin. Pract. – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 249–252.
109. Constructing and evaluating the "Sexual Health Inventory for Men: IIEF-5" as a diagnostic tool for erectile dysfunction (ED) / R.C. Rosen [et al.] // Int. J. Impot. Res. – 1998. – Vol. 10, Suppl. 3. – P. S3–S35.
110. Corman, M.L. Colon and Rectal Surgery / M.L. Corman. – 2th ed. – Philadelphia : Lippincott, 2005. – P. 1051.
111. Chronic intestinal pseudo-obstruction. A report of 27 cases and review of the literature / M.D. Schuffler [et al.] // Medicine. – 1981. – Vol. 60, № 3. – P. 173–196.
112. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction / J.E. Maldonado [et al.] // Am. J. Med. – 1970. – Vol. 49, №2. – P. 203–212.

113. Dalla-Valle, A. Contributo alla conoscenza della forma familiare del megacolon congenito / A. Dalla-Valle // *Pediatria*. – 1924. – Vol. 32. – P. 569–599.
114. Dalla-Valle, A. Ricerche istologiche su di un caso megacolon congenito / A. Dalla-Valle // *Pediatria*. – 1920. – Vol. 28. – P. 740–752.
115. David, G. Involvement of interstitial cells of Cajal in the control of smooth muscle excitability / G. David, S. Hirst, H. Suzuki // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 576, Pt. 3. – P. 651–652.
116. Decreased density of interstitial cells of Cajal and neuronal cells in patients with slow-transit constipation and acquired megacolon / J.I. Lee [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 20, № 8. – P. 1292–1298.
117. De la Torre-Mondregon, L. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease / L. de la Torre-Mondregon, J.A. Ortega-Salgado // *J. Pediatr. Surg.* – 1998. – Vol. 33, № 8. – P. 1283–1286.
118. De la Torre, L. Transanal versus open endorectal pull-through for Hirschsprung's disease / L. De la Torre, A. Ortega // *J. Pediatr. Surg.* – 2000. – Vol. 35, № 11. – P. 1630–1632.
119. Denny-Brown, D. An investigation of the nervous control of defecation / D. Denny-Brown, E. Robertson // *Brain*. – 1935. – Vol. 58. – P. 256–310.
120. Di Lorenzo, C. Pseudo-obstruction: current approaches / C. Di Lorenzo // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 116, № 4. – P. 980–987.
121. Diagnostic challenges of motility disorders: optimal detection of CD117+ interstitial cells of Cajal / M.M. Garrity [et. al.] // *Histopathology*. – 2009. – Vol. 54, № 3. – P. 286–294.

122. Diagnostic test in Hirschsprung's disease: A systematic review / F. De Lorijn [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006. – Vol. 42, № 5. – P. 496–505.
123. Distribution of pacemaker function through the tunica muscularis of the canine gastric antrum / K. Horiguchi [et al.] // J. Physiol. – 2001. – Vol. 537, Pt. 1. – P. 237–250.
124. Doodnath, R. A systematic review and meta-analysis of Hirschsprung's disease presenting after childhood / R. Doodnath, P. Puri // Pediatr. Surg. Int. – 2010. – Vol. 26, № 11. – P. 1107–1110.
125. Druckenbrod, N.R. The pattern of neural crest advance in the cecum and colon / N.R. Druckenbrod, M.L. Epstein // Dev. Biol. – 2005. – Vol. 287, № 1. – P. 125–133.
126. Dynamics of neural crest-derived cell migration in the embryonic mouse gut / H.M. Young [et al.] // Dev. Biol. – 2004. – Vol. 270, № 2. – P. 455–473.
127. Duhamel, B. Retrorectal and transanal pull-through procedure for the treatment of Hirschsprung's disease / B. Duhamel // Dis Colon Rectum.-1964.-Vol. 7.-P. 455-458.
128. Endorectal pull-through of transplanted colon as part of intestinal transplantation / A.G. Tzakis [et al.] // Surgery. – 1995. – Vol. 117, № 4. – P. 451–453.
129. Endorectal pull-through without preliminary colostomy in neonates with Hirschsprung's disease / H.B. So [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1980. – Vol. 15, № 4. – P. 470–471.

130. Enzyme histochemistry of classical and ultrashort Hirschsprung's disease / E. Bruder [et al.] // *Pathologie*. – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 105–112.
131. Ehrenpreis, T. Hirschsprung's disease / T. Ehrenpreis. – Chicago : Year Book Medical Publishers, 1970. – 175 p.
132. Ehrenpreis, Th. Megacolon in the newborn. A clinical and roentgenological study with special regard to the pathogenesis / Th. Ehrenpreis // *Acta Chir. Scand.* – 1946. – Vol. 94, Suppl. – P. 112.
133. Fairgrieve, J. Hirschsprung's disease in the adult / J. Fairgrieve // *Br. J. Surg.* – 1963. – Vol. 50. – P. 506–514.
134. Familial aspects of Hirschsprung's disease / S.W. Moore [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 1991. – Vol. 1, № 2. – P. 97–101.
135. Familial Hirschsprung's disease and type D brachydactyly: a report of four affected males in two generations / J.F. Reynolds [et al.] // *Pediatrics*. – 1983. – Vol. 71, № 2. – P. 246–249.
136. Fausone Pellegrini, M.S. Ultrastructure of the tunica muscularis of the cardiac portion of the human esophagus and stomach, with special reference to the so-called Cajal's interstitial cells / M.S. Fausone Pellegrini, C. Cortesini, P. Romagnoli // *Arch. Ital. Anat. Embriol.* – 1977. – Vol. 82, № 2. – P. 157–177.
137. Felman, A.H. Failure to thrive. How about Hirschsprung's disease? / A.H. Felman, J.L. Talbert // *Clin. Pediatr. (Phila)*. – 1971. – Vol. 10, № 2. – P. 125–126.
138. Fishbein, R.N. Surgical treatment of Hirschsprung's disease in adults / R.N. Fishbein, J.C. Handelsman // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1986. – Vol. 163, № 5. – P. 458–464.

139. Friedmann, C.A. The action of nicotine and catecholamines on the human internal anal sphincter / C.A. Friedmann // *Am. J. Dig. Dis.* – 1968. – Vol. 13, № 5. – P. 428–431.
140. Fujimoto, T. Abnormal peptidergic innervation in internal sphincter achalasia / T. Fujimoto, P. Puri, T. Miyano // *Pediatr. Surg. Int.* – 1992. – Vol. 7, № 1. – P. 12–17.
141. Functional implications of circulating muscarinic cholinergic receptor autoantibodies in chagasic patients with achalasia / J.C. Goin [et al.] // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 117, № 4. – P. 798–805.
142. Furness, J.B. The adrenergic innervation of the gastrointestinal tract / J.B. Furness, M. Costa // *Ergeb. Physiol.* – 1974. – Vol. 69. – P. 2–51.
143. Gabra, H.O. Midgut malrotation and associated Hirschsprung's disease: a diagnostic dilemma / H.O. Gabra, R.J. Stewart, S. Wour // *Pediatr. Surg. Int.* – 2007. – Vol. 23, № 7. – P. 703–705.
144. Gagnon, D.J. Intestinal smooth muscle: demonstration of catecholamine induced contraction mediated through alpha adrenergic receptors / D.J. Gagnon // *Eur. J. Pharmacol.* – 1970. – Vol. 10, № 2. – P. 297–300.
145. Garrett, J.R. The internal anal sphincter in the cat: a study of nervous mechanisms affecting tone and reflex activity / J.R. Garrett, E.R. Howard, W. Jones // *J. Physiol.* – 1974. – Vol. 243, № 1. – P. 153–166.
146. Garver, K.L. Hirschsprung's disease: a genetic study / K.L. Garver, J.C. Law, B. Garver // *Clin. Genet.* – 1985. – Vol. 28, № 6. – P. 503–508.
147. Gattuso, J.M. Clinical features of idiopathic megarectum and idiopathic megacolon / J.M. Gattuso, M.A. Kamm // *Gut*. – 1997. – Vol. 41, № 1. – P. 93–99.

148. Geib, D. Unprecedented case of constipation. Long-continued intestinal obstruction in man / D. Geib, J.D. Jones // J. Am. Med. Ass. – 1902. – Vol. 38. – P. 1304–1305.
149. Georgeson, K.E. Primary laparoscopic pull-through for Hirschsprung's disease in infants and children / K.E. Georgeson, M.M. Fuenfer, W.D. Hardin // J. Pediatr. Surg. – 1995. – Vol. 30, № 7. – P. 1017–1021.
150. Germline mutations of the RET ligand GDNF are not sufficient to cause Hirschsprung's disease / R. Solomon [et al.] // Nat. Genet. – 1996. – Vol. 14, № 3. – P. 345–347.
151. Gershon, M.D. Microenvironmental factors in the normal and abnormal development of the enteric nervous system / M.D. Gershon, V.M. Tennyson // Prog. Clin. Biol. Res. – 1991. – Vol. 373. – P. 257–276.
152. Giant fecaloma in a 12-year-old-boy: a case report / J.D. Garisto [et al.] // Cases J. – 2009. – Vol. 2, № 1. – P. 127.
153. Glial-derived neurotrophic factor in human adult and fetal intestine and in Hirschsprung's disease / K.J. [et al.] // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112, № 4. – P. 1381–1385.
154. Goldberg, E.L. An epidemiological study of Hirschsprung's disease / E.L. Goldberg // Int. J. Epidemiol. – 1984. – Vol. 13, № 4. – P. 479–485.
155. Godbole, K. Many faces of Hirschsprung's disease / K. Godbole // Indian Pediatr. – 2004. – Vol. 41, № 11. – P. 1115–1123.
156. Gowers, W. The automatic action of the sphincter ani / W. Gowers // Proc. R. Soc. Lond. – 1877. – Vol. 26. – P. 77–84.
157. Goyal, R.K. The enteric nervous system / R.K. Goyal, I. Hirano // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334, № 17. – P. 1106–1115.

158. Hall, C.M. Werner's mesomelic dysplasia with ventricular septal defect and Hirschsprung's disease / C.M. Hall // *Pediatr. Radiol.* – 1981. – Vol. 10, № 4. – P. 247–249.
159. Hadidi, A. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease: a comparison with the open technique / A. Hadidi // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2003. – Vol. 13, № 3. – P. 176–180.
160. Heald, R.J. A new approach to rectal cancer / R.J. Heald // *Br. J. Hosp. Med.* – 1979. – Vol. 22, № 3. – P. 277–281.
161. Heald, R.J. Sphincter and nerve preserving total mesorectal excision / R.J. Heald // *Acta Chir. Iugosl.* – 2002. – Vol. 49, № 2. – P. 7–8.
162. Heald, R.J. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? / R.J. Heald, E.M. Husband, R.D.H. Ryall // *Br. J. Surg.* – 1982. – Vol. 69, № 10. – P. 613–616.
163. Hiramoto, Y. The response of colonic muscle to drugs: an in vitro study of Hirschsprung's disease / Y. Hiramoto, W.B. Kiesewetter // *J. Pediatr. Surg.* – 1974. – Vol. 9, № 1. – P. 13–20.
164. Hirschsprung's disease in a young adult: report of case and review of the literature / F. Chen [et al.] // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2006. – 10, № 6. – P. 347–351.
165. Hirschsprung's disease in Japan: analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years / S. Suita [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2005. – Vol. 40, № 1. – P. 197–201.
166. Hirschsprung's disease – a survey of the members of the Surgical Section of the American Academy of Pediatrics / S. Kleinhaus [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1979. – Vol. 14, № 5. – P. 588–597.

167. Hirschsprung's Disease and Allied Disorders / eds. A.M. Holschneider, P. Puri. – 3rd ed. – Berlin ; New York : Springer, 2008. – 414 p.
168. Hirschsprung's disease and hypoganglionosis in adults: radiologic findings and differentiation / H.J. Kim [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 247, № 2. – P. 428–434.
169. Hirschsprung's disease and related neuromuscular disorders of the intestine / D.H. Teitelbaum [et al.] // Pediatric surgery / eds.: J.A. O'Neill [et al.]. – 5th ed. – St. Louis, 1998. – P. 1381–1424.
170. Hirschsprung's disease and idiopathic megacolon in adults and adolescents / P.R. Barnes [et al.] // Gut. – 1986. – Vol. 27, № 5. – P. 534–541.
171. Hirschsprung's disease in adolescents and adults / M.J. Wheatley [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 1990. – Vol. 33, № 7. – P. 622–629.
172. Hirschsprung's disease in adults: report of a case and review of the literature / M. Miyamoto [et al.] // J. Nihon Med. Sch. – 2005. – Vol. 72, № 2. – P. 113–120.
173. Hirschsprung's disease: associated abnormalities and demography / E.T. Ryan [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1992. – Vol. 27, № 1. – P. 76–81.
174. Hirschsprung's disease: Diagnosis and Treatment / eds. R.N. Nunez, M. Lopez-Alonso. – New York : Nova Biomedical Books, 2009. – 489 p.
175. Hirst, G.D. Interstitial cells: involvement in rhythmicity and neural control of gut smooth muscle / G.D. Hirst, S.M. Ward // J. Physiol. – 2003. – Vol. 550, Pt. 2. – P. 337–346.

176. Histochemical study of the lumbar colonic nerve supply to the internal anal sphincter and its physiological role in dogs / M. Mizutani [et al.] // Brain Res. – 1992. – Vol. 598, № 1/2. – P. 45–50.
177. Ho, Y.H. The investigation of chronic constipation for surgical management / Y.H. Ho, H.S. Goh // Singapore Med. J. – 1996. – Vol. 37, № 3. – P. 291–294.
178. Howard, E. Electron microscopy of myenteric nerves in Hirschsprung's disease and in normal bowel / E.R. Howard, J.R. Garrett // Gut. – 1970. – Vol. 11, № 12. – P. 1007–1014.
179. Horisawa, M. Distribution of c-Kit immunopositive cells in normal human colon and in Hirschsprung's disease / M. Horisawa, Y. Watanabe, S. Torihashi // J. Pediatr. Surg. – 1998. – Vol. 33, № 8. – P. 1209–1214.
180. Huizinga, J.D. Neural injury, repair, and adaptation in the GI tract. IV. Pathophysiology of GI motility related to interstitial cells of Cajal / J.D. Huizinga // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275, № 3, Pt. 1. – P. G381–G386.
181. Iino, S. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract / S. Iino, K. Horiguchi // Acta Histochem. Cytochem. – 2006. – Vol. 39, № 6. – P. 145–153.
182. Iino, S. Interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal musculature of W(jic) c-kit mutant mice / S. Iino, S. Horiguchi, K. Horiguchi // J. Smooth Muscle Res. – 2011. – Vol. 47, № 3/4. – P. 111–121.
183. Ikeda, K. Diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease in Japan: an analysis of 1628 patients / K. Ikeda, S. Goto // Ann. Surg. – 1984. – Vol. 199, № 4. – P. 400–405.

184. Ileoanal S-pouch reconstruction in patients with total colonic aganglionosis after failed pull-through procedure / D.R. Lal [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 39, № 7. – P. e7–e9.
185. Immunocolocalization of the heme oxygenase-2 and interstitial cells of Cajal in normal and aganglionic colon / A.P. Piotrowska [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 73–77.
186. IND is possible cause of persistent bowel symptoms after pull-through operation for HD / H. Kobayashi [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1995. – Vol. 30, № 2. – P. 253–259.
187. Intestinal pacemaker C-KIT+ cells and synapses in allied Hirschsprung's disorders / A. Yamataka [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1997. – Vol. 32, № 7. – P. 1069–1074.
188. Intestinal cells of Cajal and definition of the new volume of the large bowel resection in the surgery of Hirschsprung's disease in adult / A. Varabei [et al.] // Material of 3rd Central European congress of surgery, Norman Barrett symposium & 5rd Croatian congress of surgery with intern. participation, Dubrovnic, 28.04–1.05.2010 / ed. B. Zupancic. – Dubrovnic, 2010. – P. 18.
189. Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease / J.M. Vanderwinden [et al.] // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 111, № 4. – P. 901–910.
190. Interstitial cells of Cajal are involved in the afferent limb of the rectoanal inhibitory reflex / F. de Lorijn [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 8. – P. 1107–1113.

191. Interstitial cells of Cajal reduce in number in recto-sigmoid Hirschsprung's disease and total colonic aganglionosis / H. Wang [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2009. – Vol. 451, № 3. – P. 208–211.
192. Intestinal neuronal dysplasia is a possible cause of persistent bowel symptoms after pull-through operation for Hirschsprung's disease / H. Kobayashi [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1995. – Vol. 30, № 2. – P. 257–259.
193. Intestinal pseudo-obstruction with deficient smooth muscle α -actin / V.V. Smith [et al.] // *Histopathology.* – 1992. – Vol. 21, № 6. – P. 535–542.
194. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children / G. Iacono [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, № 16. – P. 1100–1104.
195. Irwin, D.A. The anatomy of Auerbach's plexus / D.A. Irwin // *J. Anat.* – 1932. – Vol. 49. – P. 141.
196. Jacobs, M. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy) / M. Jacobs, J.C. Verdeja, H.S. Goldstein // *Surg. Laparosc. Endosc.* – 1991. – Vol. 1, № 3. – P. 144–150.
197. Jarry, J. Laparoscopic rectosigmoid resection with transanal colonic pull-through and delayed coloanal anastomosis: a new approach to adult Hirschsprung disease / J. Jarry, J.L. Faucheron // *Dis. Colon. Rectum.* – 2011. – Vol. 54, № 10. – P. 1313–1319.
198. Kapur, R.P. Colonisation of the murine hindgut by sacral neural crest-derived neural precursors: experimental support for an evolutionarily conserved model / R.P. Kapur // *Dev. Biol.* – 2000. – Vol. 227, № 1. – P. 146–155.

199. Klein Kranenbarg, E. Surgical trials in oncology: the importance of quality control in the TME trial / E. Klein Kranenbarg, C.J.H. van de Velde // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 38, № 7. – P. 937–942.
200. Klingmann, W. The treatment of neurogenic megacolon with selective drugs / W. Klingmann // *J. Pediatr.* – 1938. – Vol. 13, № 6. – P. 805–818.
201. Kimura, K. A new surgical approach to extensive aganglionosis / K. Kimura // *J. Pediatr. Surg.* – 1981. – Vol. 16, № 6. – P. 840–849.
202. Kobayashi, H. Nerve growth factor receptor immunostaining suggests an extrinsic origin for hypertrophic nerves in Hirschsprung's disease / H. Kobayashi, D.S. O'Briain, P. Puri // *Gut.* – 1994. – Vol. 35, № 11. – P. 1605–1607.
203. Kobayashi, H. Lack of expression of NADPH-diaphorase and neural cell adhesion molecule (NCAM) in colonic muscle of patients with Hirschsprung's disease / H. Kobayashi, D.S. O'Briain, P. Puri // *J. Pediatr. Surg.* – 1994. – Vol. 29, № 2. – P. 301–304.
204. Koberle, E. Patagenia da forma digestiva / E. Koberle, F. Gomes Alcantar, R. Ribeiro Santos // *Manifestacoes digestivas da molestia de chagas* / ed. A.A. Raia. – Sarvier, Sro Paulo, 1983. – P. 25–34.
205. Kubota, A. Clinical outcome of laparoscopic assisted endorectal pull-through in Hirschsprung's disease: comparision of abdominal and perineal approaches / A. Kubota, H. Kawahara, H. Okuyama // *J. Pediatr. Surg.* – 2004. – Vol. 39, № 12. – P. 1835–1837.
206. Krishnamurthy, S. Pathology of neuromuscular disorders of the small intestine and colon / S. Krishnamurthy, M.D. Schuffler // *Gastroenterology.* – 1987. – Vol. 93, № 3. – P. 610–639.

207. Kunze, W.A. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility / W.A. Kunze, J.B. Furness // *Annu Rev. Physiol.* – 1999. – Vol. 61. – P. 117–142.
208. Komuro, T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract / T. Komuro // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 576, Pt. 3. – P. 653–658.
209. Kusafuka, T. Altered RET gene mRNA expression in Hirschsprung's disease / T. Kusafuka, P. Puri // *J. Pediatr. Surg.* – 1997. – Vol. 32, № 4. – P. 600–604.
210. Kusafuka, T. The RET proto-oncogene: a challenge to understanding of disease pathogenesis / T. Kusafuka, P. Puri // *Pediatr. Surg. Int.* – 1997. – Vol. 12, № 1. – P. 11–18.
211. Lake, B.D. Acetylcholinesterase in the diagnosis of Hirschsprung's disease and other gastrointestinal disorders / B.D. Lake // *Histochemistry in pathology* / eds. M.I. Filipe, B.D. Luke. – Edinburgh ; New York, 1983. – P. 145–149.
212. Langer, J.C. Persistent obstructive symptoms after surgery for Hirschsprung's disease: development and diagnostic and therapeutic algorithm / J.C. Langer // *J. Pediatr. Surg.* – 2004. – Vol. 39, № 10. – P. 1458–1462.
213. Langer, J.C. One-stage Soave pull-through for Hirschsprung's disease: a comparison of the transanal and open approaches / J.C. Langer, M. Seifert, R.K. Minkes // *J. Pediatr. Surg.* – 2000. – Vol. 35, № 6. – P. 820–822.
214. Larsson, L.T. Defects in peptidergic innervation in Hirschsprung's disease / L.T. Larsson, G.F. Malmfors, F. Sundler // *Pediatr. Surg. Int.* – 1988. – Vol. 3. – P. 147–155.

215. Laparoscopic rectosigmoid resection with transanal colonic pull-through and delayed coloanal anastomosis: a new approach to adult Hirschsprung disease / J. Jarry, J.L. Faucheron // *Dis. Colon. Rectum.* – 2011. – Vol. 54, № 10. – P. 1313–1319.
216. Laparoscopic-assisted modified Soave procedures for adult Hirschsprung disease / G.X. Han [et al.] // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2010. – Vol. 13, № 11. – P. 839–841.
217. Lowenstein, C. Uber Hirschsprungsche Kranklielt / C. Lowenstein // *Zbl. Allg. Path.* – 1907. – Vol. 18. – P. 929–949.
218. Le Douarin, N.M. The migration of neuralcrest cells to the wall of the digestive tract in avian embryo / N.M. Le Douarin, M.A. Teillet // *J. Embryol. Exp. Morphol.* – 1973. – Vol. 30, № 1. – P. 31–48.
219. Lee, C.M. Jr. The selective management of megacolon in infants and children / C.M. Jr. Lee, K.C. Bebb, J.R. Brown // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1950. – Vol. 91, № 3. – P. 281–295.
220. Lennander, K.G. Fall av medfodd (?) dilatation och hypertrofi av flexura simoides hos ett barn (malade de Hirschsprung?) / K.G. Lennander // *Nord Med. Ark.* – 1900. – Vol. 11. – P. 1.
221. Loop ileostomy for temporary fecal diversion / R.E.H. Khoo [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1994. – Vol. 167, № 5. – P. 519–522.
222. Louhimo, I. Operations for HD / I. Louhimo, R. Rintala // *Ann. Chir. Gynaecol.* – 1986. – Vol. 75. – P. 127–134.
223. Lynn, N.B. Rectal myectomy for aganglionic megacolon / N.B. Lynn // *Mayo Clin. Proc.* – 1966. – Vol. 41, № 5. – P. 289–295.

224. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control / I.D. Nagtegaal [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20, № 7. – P. 1729–1734.
225. Martin, L.W. Surgical management of Hirschsprung's disease involving the small intestine / L.W. Martin // Arch. Surg. – 1968. – Vol. 97, № 2. – P. 183–189.
226. Maturation of the rectoanal inhibitory reflex in very premature infants / F. de Lorijn [et al.] // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 143, № 5. – P. 630–633.
227. Megacolon in adulthood after surgical treatment of Hirschsprung's disease in early childhood / C.R. Werner [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 36. – P. 5742–5745.
228. Megacolon in adults- the spectrum of underlying intestinal innervations disorders / T. Wedel [et al.] // Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd. – 1998. – Vol. 115. – P. 979–981.
229. Megacolon in an Adult Case of Hypoganglionosis, a Pseudo-Hirschsprung's disease: An autopsy study / T. Ito [et al.] // Inter. Med. – 2008. – Vol. 47, № 5. – P. 421–425.
230. Meier-Ruge, W. How to improve histopathological results in the biopsy diagnosis of gut dysganglionosis / W. Meier-Ruge, A.F. Scharli, F. Stoss // Pediatr. Surg. Int. – 1995. – Vol. 10. – P. 454–458.
231. Meier-Ruge, W. Morphometric assessment of Hirschsprung's disease associated hypoganglionosis of the colonic myenteric plexus / W. Meier-Ruge, L.A. Brunner // Pediatr. Dev. Pathol. – 2001. – Vol. 4, № 1. – P. 53–61.

232. Meier-Ruge, W. Pathology of chronic constipation in pediatric and adult coloproctology / W. Meier-Ruge, E. Bruder // Pathobiology. – 2005. – Vol. 72, № 1/2. – P. 1–102.
233. Meier-Ruge, W.A. Desmosis of the colon a working hypothesis of primary chronic constipation / W.A. Meier-Ruge // Eur. J. Pediatr. Surg. – 1998. – Vol. 8, № 5. – P. 299–303.
234. Meier-Ruge, W. Causistic of colon disorder with symptoms of Hirschsprung's disease / W. Meier-Ruge // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. – 1971. – Vol. 55. – P. 506–510.
235. Meier-Ruge, W. Histological diagnosis and differential diagnosis / W. Meier-Ruge // Hirschsprung's disease and allied disorders / eds.: A.M. Holschneider, P. Puri. – Harwood ; Amsterdam, 2000. – P. 252–265.
236. Meza-Valencia, B.E. Hirschsprung disease in the U.S. associated Pacific Islands: more common than expected / B.E. Meza-Valencia, A.J. de Lorimier, D.A. Person // Hawaii Med. J. – 2005. – Vol. 64, № 4. – P. 96–98, 100–101.
237. Miles, W.E. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon / W.E. Miles // Lancet. – 1908. – Vol. 2. – P. 1812–1813.
238. Montgomery, R.K. Development of the human gastrointestinal tract: twenty years of progress / R.K. Montgomery, A.E. Mulberg, R.J. Grand // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116, № 3. – P. 702–731.
239. Munakata, K. Histologic studies of rectocolic aganglionosis and allied diseases / K. Munakata, J. Okabe, K. Morita // J. Pediatr. Surg. – 1978. – Vol. 13, № 1. – P. 67–75.

240. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine / S.M. Ward [et al.] // J. Physiol. – 1994. – Vol. 480, Pt. 1. – P. 91–97.
241. Mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease / P. Edery [et al.] // Nature. – 1994. – Vol. 367, № 6461. – P. 378–380.
242. Natural history of adult Hirschsprung's disease / S. Anuras [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 1984. – Vol. 6, № 3. – P. 205–210.
243. Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer / Y. Moriya [et al.] // Eur. J. Cancer. – 1995. – Vol. 31A, № 7/8. – P. 1229–1232.
244. Neuronal intestinal dysplasia. Critical 10-years' analysis of clinical and biopsy diagnosis / B. Fadda [et al.] // Z. Kinderchir. – 1983. – Vol. 38, № 5. – P. 305–311.
245. Newgreen, D. Enteric nervous system: development and developmental disturbances – part 1. / D. Newgreen, H.M. Young // Pediatr. Dev. Pathol. – 2002. – Vol. 5, № 3. – P. 224–247.
246. Newgreen, D. Enteric Nervous System: Development and developmental disturbances- Part 2 / D. Newgreen, H.M. Young // Pediatr. Dev. Pathol. – 2002. – Vol. 5, № 4. – P. 329–349.
247. Nitric oxide synthase distribution in the enteric nervous system of Hirschsprung's disease / J.M. Vanderwinden [et al.] // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 105, № 4. – P. 969–973.
248. Nitric oxide synthase distribution is deficient in the aganglionic colon of patients with Hirschsprung's disease / J.F. Bealer [et al.] // Pediatrics. – 1994. – Vol. 93, № 4. – P. 647–651.

249. Nitric-oxide-containing nerves in bowel segments of patients with Hirschsprung's disease / M. Hanani [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1995. – Vol. 30, № 6. – P. 818–822.
250. Novel classification and pathogenetic analysis of hypoganglionosis and adult-onset Hirschsprung's disease / M.Y. Do [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2011. – Vol. 56, № 6. – P. 1818–1827.
251. Nurko, S. Role of neuropeptide Y in opossum internal anal sphincter / S. Nurko, S. Rattan // Am. J. Physiol. – 1990. – Vol. 258, № 1, Pt. 1. – P. G59–G64.
252. Okamoto, E. Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease / E. Okamoto, T. Ueda // J. Pediatr. Surg. – 1967. – Vol. 2, № 1. – P. 437–443.
253. Origin and morphology of nerve fibers in the aganglionic colon of the lethal spotted (ls/ls) mutant mouse / R.F. Payette [et al.] // J. Comp. Neurol. – 1987. – Vol. 257, № 2. – P. 237–252.
254. Orr, J.D. Presentation and incidence of Hirschsprung's disease / J.D. Orr, W.G. Scobie // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed). – 1983. – Vol. 287, № 6406. – P. 1671.
255. Oue, T. Altered intramuscular innervation and synapse formation in internal sphincter achalasia / T. Oue, P. Puri // Pediatr. Surg. Int. – 1999. – Vol. 15, № 3/4. – P. 192–194.
256. Passarge, E. The genetics of Hirschsprung's disease. Evidence for heterogeneous etiology and a study of sixtythree families / E. Passarge // N. Engl. J. Med. – 1967. – Vol. 276, № 3. – P. 138–143.
257. Pellegrini, F. Ultrastructure of the tunica muscularis of the cardiac portion of the human esophagus and stomach, with special reference to the

- so-called Cajal's interstitial cells / F. Pellegrini, C. Cortesini, P. Romagnoli // Arch. Ital. Anat. Embriol. – 1977. – Vol. 82, № 5. – P. 157–177.
258. Penninckx, F. Pharmacological characteristics of the non-striated anorectal musculature in cats / F. Penninckx, R. Kerremans, J. Beckers // Gut. – 1973. – Vol. 14, № 5. – P. 393–398.
259. Piotrowska, A.P. Distribution of ICC in the internal anal sphincter achalasia and HD / A.P. Piotrowska, V. Solari, P. Puri // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2003. – Vol. 127, № 9. – P. 1191–1195.
260. Point mutations affecting the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease / G. Romeo [et al.] // Nature. – 1994. – Vol. 367, № 6461. – P. 377–378.
261. Powel, R.W. Hirschsprung's disease in adolescent: misadventures in diagnosis and management / R.W. Powel // Am. Surg. – 1989. – Vol. 55, № 4. – P. 212–218.
262. Predictive factors for faecal incontinence after third or fourth degree obstetric tears: a clinico-physiologic study / J.J. Tjandra [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 1. – P. 77–80.
263. Preliminary investigation of the pharmacology of the human internal sphincter / A.G. Parks [et al.] // Gut. – 1969. – Vol. 10. – P. 674–677.
264. Primary pull-through with modified Duhamel technique: 1-institution's experience / P. Chiengkrivate [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2007. – Vol. 42, № 6. – P. 1075–1080.
265. Primary laparoscopic-assisted endorectal colon pull-through for Hirschsprung's disease: a new gold standard / K.E. Georgeson [et al.] // Ann. Surg. – 1999. – Vol. 229, № 5. – P. 678–682.

266. Prospective comparison of faecal incontinence grading systems / C.J. Vaizey [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 1. – P. 77–80.
267. Puri, P. Diagnosis of allied functional bowel disorders using monoclonal antibodies and electromicroscopy / P. Puri, T. Fujimoto // J. Pediatr. Surg. – 1988. – Vol. 23, № 6. – P. 546–554.
268. Puri, P. Variant Hirschsprung's disease / P. Puri // J. Pediatr. Surg. – 1997. – Vol. 32, № 2. – P. 149–157.
269. Quality of life in adults operated on for Hirschsprung disease in childhood / A. Gunnarsdóttir [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 160–166.
270. Rajab, A. Hirschsprung's disease in Oman / A. Rajab, N.V. Freeman, M.A. Patton // J. Pediatr. Surg. – 1997. – Vol. 32, № 5. – P. 724–727.
271. Ramosa, J.A. Hirschsprung Disease of the Adult Mimicked by Chronic Constipation or Vice Versa? / J.A. Ramosa, G. Stallingsa // J. Med. Cases. – 2012. – Vol. 3, № 5. – P. 277–279.
272. Rattan, S. Human recombinant hemoglobin (rHb1.1) inhibits nonadrenergic noncholinergic (NANC) nerve-mediated relaxation of internal anal sphincter / S. Rattan, G.J. Rosenthal, S. Chakder // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1995. – Vol. 272, № 3. – P. 1211–1216.
273. Rattan, S. Nitric oxide pathway in rectoanal inhibitory reflex of opossum internal anal sphincter / S. Rattan, A. Sarkar, S. Chakder // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 103, № 1. – P. 43–50.
274. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997 / R.J. Heald [et al.] // Arch. Surg. – 1998. – Vol. 133, № 8. – P. 894–899.

275. Rehabilitation of fecal incontinence after sphincter-saving surgery for rectal cancer: encouraging results / F. Pucciani [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 2008. – Vol. 51, № 10. – P. 1552–1558.
276. Rehbein, F. Intraabdominale Resektion oder rectosigmoidektomie (Swenson) bei der Hirschsprungschen Krankheit? / F. Rehbein // Chirurg. – 1958. – Vol. 29. – P. 366–369.
277. Rehbein, F. Result with abdominal resection in Hirschsprung's disease / F. Rehbein, S. Von, H. Zimmermann // Arch. Dis. Child. – 1960. – Vol. 35. – P. 29–37.
278. Reoperation for Hirschsprung's disease / T.R. Weber [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1999. – Vol. 34, № 1. – P. 153–157.
279. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system / H. Maeda [et al.] // Development. – 1992. – Vol. 116, № 2. – P. 369–375.
280. RET and neuroendocrine tumors / Y. Murakumo [et al.] // Pituitary. – 2006. – Vol. 9, №. – P. 179–192.
281. Rintala, R.J. Proctocolectomy and Jpouch ileo-anal anastomosis in children / R.J. Rintala, H.G. Lindahl // J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 37, № 1. – P. 66–70.
282. Rolle, U. Nitroergic innervation of the normal gut and in motility disorders of childhood / U. Rolle, L. Nemeth, P. Puri // J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 37, № 4. – P. 551–567.
283. Rudolph, C.D. Diagnosis of pseudo-obstruction in children / C.D. Rudolph // Am. J. Gastroenterol. – 1993. – Vol. 88, № 6. – P. 802–806.

284. Rosin, J.D. Congenital megacolon of a man 54 years of age. Report of case / J.D. Rosin, J.A. Bagen, J.M. Waugh // Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. – 1950. – Vol. 25, № 26. – P. 710–715.
285. Russell, M.B. An epidemiological study of Hirschsprung's disease and additional anomalies / M.B. Russell, C.A. Russell, E. Niebuhr // Acta Paediatr. – 1994. – Vol. 83, № 1. – P. 68–71.
286. Sandegard, E. Hirschsprung's disease with ganglioncell aplasia of the colon and terminal ileum. Report of a case treated with total colectomy and ileoanostomy / E. Sandegard // Acta Surg. Scand. – 1953. – Vol. 106, № 5. – P. 369–376.
287. Sanders, K.M. Interstitial cells of Cajal at the clinical and scientific interface / K.M. Sanders // J. Physiol. – 2006. – Vol. 576, Pt. 3. – P. 683–687.
288. Sanders, K.M. Neuroeffector apparatus in gastrointestinal smooth muscle organs / K.M. Sanders, S.J. Hwang, S.M. Ward // J. Physiol. – 2010. – Vol. 588, Pt. 23. – P. 4621–4639.
289. Schaerli, A.F. Neuronal intestinal dysplasia / A.F. Schaerli // Pediatr. Surg. Int. – 1992. – Vol. 27, № 1. – P. 2–7.
290. Schemann, M. The human enteric nervous system / M. Schemann, M. Neunlist // Neurogastroenterol. Motil. – 2004. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 55–59.
291. Schuffler, M.D. Chronic intestinal pseudo-obstruction progress and problems (editorial) / M.D. Schuffler // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1990. – Vol. 10, № 2. – P. 157–160.

292. Sean, M.W. Involvement of intramuscular interstitial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract / M.W. Sean, M.S. Kenton // J. Physiol. – 2006. – Vol. 576, Pt. 3. – P. 675–682.
293. Selective demonstration of mural nerves in ganglionic and aganglionic colon by immunohistochemistry for glucosetransporter-1: prominent extrinsic nerve pattern staining in Hirschsprung disease / Y. Kakita [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2000. – Vol. 124, № 9. – P. 1314–1319.
294. Shuttleworth, C.W.R. Evidence that nitric oxide participates in non-adrenergic inhibitory transmission to intestinal muscle in the guinea pig / C.W.R. Shuttleworth, R. Murphy, V.B. Furness // Neurosci. Lett. – 1991. – Vol. 130, № 1. – P. 77–80.
295. Smith, B. Myenteric plexus in Hirschsprung's disease / B. Smith // Gut. – 1967. – Vol. 8, № 3. – P. 308–312.
296. Soave, F. A new surgical technique for treatment of Hirschsprung's disease / F. Soave // Surgery. – 1964. – Vol. 56. – P. 1007–1014.
297. Some observations on the intrinsic nervous mechanism in Hirschsprung's disease / G.M. Frigo [et al.] // Gut. – 1973. – Vol. 14, № 1. – P. 35–40.
298. Spatial distribution and pattern of extrinsic nerve strands in the aganglionic segment of congenital aganglionosis: stereoscopic analysis in spotting lethal rats / Y. Watanabe [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1995. – Vol. 30, № 10. – P. 1471–1476.
299. Spouge, D. Hirschsprung disease in a large birth cohort / D. Spouge, P.A. Baird // Teratology. – 1985. – Vol. 32, № 2. – P. 171–177.
300. Staquet, M. Quality of life assessment in clinical trials / M. Staquet. – Oxford ; New York ; Tokyo : Oxford University Press, 1998. – 360 p.

301. State, D. Surgical treatment for idiopathic congenital megacolon (Hirschsprung's disease) / D. State // Surg. Gynecol. Obstet. – 1952. – Vol. 95, № 2. – P. 201–212.
302. Stewart, D.B. Total mesorectal excision: what are we doing? / D.B. Stewart, D.W. Dietz // Clin. Colon. Rectal. Surg. – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 190–202.
303. Study of Hirschsprung's disease patient cohort using multiplex ligation-dependent probe amplification / R. Smigiel [et. al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 83–88.
304. Subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectal anastomosis / L. Sarli [et al.] // Tech. Coloproctol. – 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 23–26.
305. Summers, R.W. Patterns of spike burst spread and flow in the canine small intestine / R.W. Summers, N.S. Dusdieker // Gastroenterology. – 1981. – Vol. 81, № 4. – P. 742–750.
306. Swenson, O. Hirschsprung's disease – a complicated therapeutic problem: some thoughts and solutions based on data and personal experience over 56 years / O. Swenson // J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 39, № 10. – P. 1449–1453.
307. Swenson, O. How the cause and cure of Hirschsprung's disease was discovered / O. Swenson // J. Pediatr. Surg. – 1999. – Vol. 34, № 10. – P. 1580–1581.
308. Swenson, O. New concepts of the etiology, diagnosis and treatment of congenital megacolon (Hirschsprung's disease) / O. Swenson, E.B. Neuhauser, L.K. Pickett // Pediatrics. – 1949. – Vol. 4, № 2. – P. 201–209.

309. Swenson, O. Partial internal sphincterectomy in the treatment of Hirschsprung's disease / O. Swenson // *Ann. Surg.* – 1964. – Vol. 160. – P. 540–550.
310. Systematic review of surgical options for idiopathic megarectum and megacolon / M.A. Gladman [et al.] // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 241, № 4. – P. 562–574.
311. Takaki, M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC) / M. Takaki // *J. Smooth Muscle Res.* – 2003. – Vol. 39, № 5. – P. 137–161.
312. Talbot, I.C. *Biopsy Pathology in Colorectal Disease* / I.C. Talbot, A.B. Price, M. Salto-Tellez. – 2nd ed. – London : Hodder Arnold ; New York ; Distributed in the United States of America by Oxford University Press, 2006. – 407 p.
313. Tam, P.K. Genetic basis of Hirschsprung's disease / P.K. Tam, M. Garcia-Barceló // *Pediatr. Surg. Int.* – 2009. – Vol. 25, № 7. – P. 543–558.
314. Tam, P.K. Origin, course, and endings of abnormal enteric nerve fibres in Hirschsprung's disease defined by whole-mount immunohistochemistry / P.K. Tam, G.P. Boyd // *J. Pediatr. Surg.* – 1990. – Vol. 25, № 4. – P. 457–461.
315. Taraviras, S. Development of the mammalian enteric nervous system / S. Taraviras, V. Pachnis // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 1999. – Vol. 9, № 3. – P. 321–327.
316. Teitelbaum, D.H. Hirschsprung's disease and related neuromuscular disorders of the intestine / D.H. Teitelbaum, A.G. Coran // *Pediatric surgery* / eds.: O'Neill JA [et al.]. – 6th ed. – Philadelphia, 2006. – Vol. 2. – P. 1514–1559.

317. Temporary loop ileostomy for restorative proctocolectomy / A. Senapati [et al.] // Br. J. Surg. – 1993. – Vol. 80, № 5. – P. 628–630.
318. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction / R.C. Rosen [et al.] // Urology. – 1997. – Vol. 49, № 6. – P. 822–830.
319. The interstitial cells of Cajal and a gastroenteric pacemaker system / I. Takayama [et al.] // Arch. Histol. Cytol. – 2002. – Vol. 65, № 1. – P. 1–26.
320. The neuropathological diagnosis of neuronal intestinal dysplasia (NID B) / W. Meier-Ruge [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. – 1994. – Vol. 4, № 5. – P. 267–273.
321. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction / E.L. Rhoden [et al.] // Int. J. Impot. Res. – 2002. – Vol. 14, № 4. – P. 245–250.
322. Thuneberg, L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells / L. Thuneberg // Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. – 1982. – Vol. 71. – P.1–130.
323. Thomas, C.G. Jr. Posterior sphincterotomy in Hirschsprung's disease / C.G. Jr. Thomas // Surg. Gynecol. Obstet. – 1967. – Vol. 124, № 2. – P. 365–366.
324. Thomas, C.G. Jr. Posterior sphincterotomy and rectal myotomy in the management of Hirschsprung's disease / C.G. Jr. Thomas, C.A. Bream, P. DeConnick // Ann. Surg. – 1970. – Vol. 171, № 5. – P. 796–810.
325. Tittel, K. Über eine angeborene Missbildung des Dickdarmes / K. Tittel // Wien Klin. Wochenschr. – 1901. – Vol. 14. – P. 903–907.

326. Todd, I.P. Discussion on megacolon and megarectum with the emphasis on conditions other than Hirschsprung's disease / I.P. Todd // Proc. R. Soc. Med. – 1961. – Vol. 54. – P. 1035–1040.
327. Torfs, C. An epidemiological study of Hirschsprung's disease in a multiracial California population / C. Torfs // Proceedings of the Third International Meeting: Hirschsprung's Disease and Related Neurocristopathies. – Evian, 1998. – P. 93.
328. Touloukian, R.J. Adrenergic hyperactivity of the aganglionic colon / R.J. Touloukian, G. Aghajanian, R.H. Roth // J. Pediatr. Surg. – 1973. – Vol. 8, № 2. – P. 191–195.
329. Transanal endorectal pull-through for classic segment Hirschsprung's disease: with or without laparoscopic mobilization of the rectosigmoid? / T.J. van de Ven [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2013. – Vol. 48, № 9. – P. 1914–1918.
330. Treves, F. Idiopathic dilatation of the colon / F. Treves // Lancet. – 1898. – Vol. 1. – P. 276–279.
331. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal in myenteric plexus of human colon / J.J. Rumessen [et al.] // Cell Tissue Res. – 2009. – Vol. 337, № 2. – P. 197–212.
332. Updated results on intestinal neuronal dysplasia (IND B) / W.A. Meier-Ruge [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 14, № 6. – P. 384–391.
333. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery / M.M. Lange [et al.] // Br. J. Surg. – 2008. – Vol. 95, № 8. – P. 1020–1028.

334. Vanderwinden, J.M. Interstitial cells of Cajal in human gut and gastrointestinal disease / J.M. Vanderwinden, J.J. Rumessen // *Microsc. Res. Tech.* – 1999. – Vol. 47, № 5. – P. 344–360.
335. Vanderwinden, J-M. Role of Interstitial Cells of Cajal and their Relationship with the Enteric Nervous System / J-M. Vanderwinden // *Eur. J. Morphol.* – 1999. – Vol. 37, № 4/5. – P. 250–256.
336. Vrsansky, P. Principal modifications of the Duhamel procedure in the treatment of HD. Analysis based on results of an international retrospective study of 20430 patients / P. Vrsansky, D. Bourdelat, R. Pages // *Pediatr. Surg. Int.* – 1998. – Vol. 13, № 2/3. – P. 125–132.
337. Ware, J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual / J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller ; The Health Institute, New England Medical Center. – Boston : Mass, 1994. –158 p.
338. Weinberg, A.G. Hirschsprung`s disease – a pathologist`s view / A.G. Weinberg // *Perspect. Pediatr. Pathol.* – 1975. – Vol. 2. – P. 207–239.
339. Weitzmann, J.J. Svenson's procedure / J.J. Weitzmann // *Pediatric Surgery* / K.L. Welch [et al.]. – Fourth Edition. – Vol. 2. – Chicago, 1986. – P. 1016–1017.
340. What is the impact of fecal incontinence on quality of life? / J. Rothbarth [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* – 2001. – Vol. 44, № 1. – P. 67–71.
341. Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? / D. Moszkowicz [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2011. – Vol. 13, № 12. – P. 1326–1334.
342. Wright, P.G. Some observations on the response of normal human sigmoid colon to drugs in vitro / P.G. Wright, J.J. Shepherd // *Gut.* – 1966. – Vol. 7, № 1. – P. 41–51.

343. Yntema, C.L. The origin of intrinsic ganglia of trunk viscera from vagal neural crest in the chick embryo / C.L. Yntema, W.S. Hammond // J. Comp. Neurol. – 1954. – Vol. 101, № 2. – P. 515–541.
344. Zonal adult Hirschsprung's disease / C.G. Fu [et al.] // Gut. – 1996. – Vol. 39, № 5. – P. 765–767.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений	3
Предисловие	4
Глава 1. Болезнь Гиршпрунга: исторические аспекты.....	6
1.1. Основные этапы в развитии представлений о болезни Гиршпрунга	6
1.2. Общие сведения о болезни Гиршпрунга у взрослых	12
Глава 2. Патогенез Болезни Гиршпрунга.....	14
2.1. Эмбриогенез энтеральной нервной системы и развитие болезни Гиршпрунга	14
2.2. Интерстициальные клетки Кахаля и их роль в патогенезе болезни Гиршпрунга	16
Глава 3. Эпидемиология и классификация.....	23
3.1. Распространенность болезни Гиршпрунга	23
3.2. Классификация болезни Гиршпрунга	23
Глава 4. Диагностика болезни Гиршпрунга	28
4.1. Клинические признаки	28
4.2. Общая характеристика клинических наблюдений.....	31
4.3. Алгоритм обследования взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга	36
4.4. Рентгенодиагностика	37
4.5. Аноректальная манометрия	41
4.6. Гистохимическая диагностика	43
4.7. Варианты болезни Гиршпрунга.....	46
Глава 5. Хирургическое лечение БГ и ее эффективность	52
5.1. Основные операции в лечении болезни Гиршпрунга	52
5.2. Мезоректумэктомия — нервосберегающая технология резекции прямой кишки.....	56

Глава 6. Верификация диагноза у взрослых пациентов с прогрессирующими с детства запорами.....	58
6.1 Анамнестические данные	58
6.2 Характеристика рентгенологических форм болезни Гиршпрунга в нашей серии взрослых пациентов.....	61
6.3 Диагностическая эффективность ректоанального ингибиторного рефлекса (РАИР).....	72
6.4 Результаты предоперационной морфогистохимической диагностики активности ацетилхолинэстеразы.....	76
Глава 7. Обоснование современной хирургической тактики при БГ у взрослых	80
7.1 Анализ ранних послеоперационных и отдаленных функциональных результатов резекции аганглионарной зоны и мегаколона в ретроспективных группах исследования.....	80
7.2 Патоморфология нейроструктур стенки толстой кишки при болезни Гиршпрунга у взрослых.....	85
7.3 Количественное распределение интерстициальных клеток Кахаля в стенке толстой кишки в норме и у взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга по результатам иммуногистохимических исследований.....	105
7.4 Результаты электронной микроскопии.....	113
7.5 Ультраструктурная организация клеток Кахаля в стенке ободочной кишки в норме и при БГ у взрослых.....	117
7.6 Патогенетическое и технологическое обоснование дистальной субтотальной колэктомии, мезоректумэктомии по Хилду и степлерного цекорезервуарно-анального анастомоза.....	122
7.7 Возможности эндовидеохирургического выполнения предложенной операции.....	132
7.8 Этапность хирургического лечения болезни Гиршпрунга у взрослых.	138

7.9 Показания к проксимальной петлевой илеостомии в проспективной группе пациентов.....	139
Глава 8. Анализ исходов хирургического лечения БГ у взрослых.....	144
8.1 Непосредственные результаты лечения в основной группе пациентов.....	144
8.2 Качество жизни пациентов после операции.....	146
8.3. Влияние традиционной передней резекции прямой кишки и мезоректумэктомии по Хилду на функции тазовых органов.....	148
Заключение	163
Литература.....	169

Научное издание

Воробей Александр Владимирович
Махмудов Анвар Магомедович
Новаковская Светлана Алексеевна

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ВЗРОСЛЫХ
МОНОГРАФИЯ

Ответственный за выпуск А.В. Воробей

Подписано в печать 23. 12. 2013. Формат 60х84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 13,38. Уч.- изд. л. 13,10. Тираж 100 экз. Заказ 326.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

