

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Anorektalinės fistulės diagnostika ir gydymas**

**Management of Anorectal Fistula**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Aleksas Lučka** VI kursas, 9 gr.

Katedra/ Klinika, kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos instituto  
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Prof. dr. Tomas Poškus

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-19

Studento elektroninio pašto adresas: [aleksas.lucka@gmail.com](mailto:aleksas.lucka@gmail.com)

## **Turinys**

<b>Santrauka .....</b>	<b>2</b>
<b>Įvadas.....</b>	<b>3</b>
<b>Atvejo aprašymas .....</b>	<b>3</b>
<b>Aptarimas.....</b>	<b>9</b>
Anorektalinė fistulė.....	9
Krono liga .....	15
Išmatų nelaikymas .....	19
<b>Išvados ir rekomendacijos .....</b>	<b>19</b>
<b>Literatūra .....</b>	<b>20</b>
<b>Priedai.....</b>	<b>27</b>

## Santrauka

Anorektaline, arba išangės fistule yra vadinama jungtis, susiformavusi tarp išangės – tiesiosios žarnos kanalo ir aplinkinių audinių, kuri gali atsirasti dėl anorektalinių abscesų, svetimkūnių tiesiojoje žarnoje. Pacientams, sergantiems anorektaline fistule, tai gali būti Krono ligos požymis. Dažniausi pacientų skundai yra niežulys, išskyros, diskomfortas ir galimas skausmas tuštinantis. Fistulių diagnostikai naudojami vaizdiniai tyrimai, tokie kaip endoanalinis ultragarsinis tyrimas, kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tomografija. Gydytas dažniausiai chirurginis kartu su farmakoterapija TNF-alfa inhibitoriais ir, jei reikia, antimikrobiniais vaistais. Šiame darbe aprašomas anorektalinės fistulės atvejis įdomus tuo, kad paciento gydymo eigoje diagnozuota Krono liga. Taip pat išsivystė komplikacijos – žarnos striktūra ir išmatų nelaikymas. Šis atvejis rodo, kad tiriant pacientą dėl anorektalinės fistulės svarbu prisiminti, jog patologijos priežastis gali būti kur kas sudėtingesnė nei atrodo iš pradžių. Atsižvelgiant į tai, reikia kruopščiai sudėlioti diagnostikos ir gydymo planą, kad išeitys būtų kaip įmanoma geresnės.

**Raktažodžiai:** Krono liga, anorektalinių fistulių klasifikacija, anorektalinių fistulių gydymas, anorektalinių fistulių diagnostika, anorektalinių fistulių patofiziologija.

## Summary

Anorectal, or anal fistula, is a connection formed between the anorectal canal and the surrounding tissues, which can occur due to anorectal abscesses, foreign bodies in the rectum. In patients with anorectal fistula, this may be a sign of Crohn's disease. The most common complaints of patients are itching, discharge, discomfort and possible pain during defecation. Imaging tests such as endoanal ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging are used to diagnose fistulas. Treatment is usually surgical in combination with pharmacotherapy with TNF-alpha inhibitors and, if necessary, antimicrobial drugs. The case of anorectal fistula described in this paper is interesting in that the patient was diagnosed with Crohn's disease during treatment. Complications also developed – bowel stricture and fecal incontinence. This case shows that when examining a patient for anorectal fistula, it is important to remember that the cause of the pathology may be much more complex than it seems at first. With this in mind, a careful diagnostic and treatment plan is required to ensure the best possible outcome.

**Keywords:** Crohn's disease, anorectal fistula classification, anorectal fistula treatment, anorectal fistula diagnostics, anorectal fistula pathophysiology.

## **Įvadas**

Anorektaline fistule yra vadinama jungtis, susiformavusi tarp išangės – tiesiosios žarnos kanalo ir aplinkinių audinių, kuri gali atsirasti dėl anorektalinių abscesų, svetimkūnių tiesiojoje žarnoje.(1) Tai iš pradžių gali pasirodyti kaip nesudėtinga patologija. Tačiau neretai už jos slepiasi kur kas rimtesnė liga – anorektalinės fistulės gali kilti ir dėl Krono ligos.(2)

Tikslas: išanalizuoti anorektalinės fistulės – kaip Krono ligos išraiškos – diagnostiką ir gydymą, konkretaus atvejo ir literatūros kontekste.

Pristatome paciento, kuriam diagnozuota anorektalinė fistulė Krono ligos fone, ligos eigos aprašymą.

## **Atvejo aprašymas**

Pacientas vyras, gimęs 1985 m., atvyko Ustekinumabo injekcijai (90 mg) į poodį. Pacientas skundžiasi pablogėjusia savijauta: pasituštinus jaučia skausmą tiesiosios žarnos srityje, išmatose nemažai gleivių. Šiomis dienomis atsirado ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos požymių. Pastaruoju metu savijauta buvo gan stabili: paviduriuodavo epizodiškai, kraujo išmatose nematyti. Pilvo skausmų nejaučia, kartais papučia, pamaudžia. Yra analinės zonos ligatūra, jos srityje pašlapioja. Šeimos gydytojas paskyrė Ciprofloksaciną, pacientas jį vartoja 3 dienas.

Ligos anamnezė:

2011 metų gegužės mėnesį pacientas kreipėsi į VUL SK dėl karščiavimo iki 39°C, protarpinio skausmo išangės srityje. Taip sirgo 2 metus. Tai jau 5 toks skausmo ir karščiavimo epizodas. Apžiūrint ties 6 val. linea dentata srityje stebėta fistulė, per ją išbėgo apie 100 ml pūlių. Buvo atlikti tyrimai:

- Laboratorinis bendrasis kraujo tyrimas: WBC ( $10^9/l$ ) 19,45, NEU ( $10^9/l$ ) 15,67, CRB (mg/l) 190,5.
- Mažojo dubens organų kompiuterinė tomografija (2011-05-12): Išvada: Infiltraciniai tarpvietės pakitimai ir ribota skysčio sanakaupa (abscesas).

Pagal apžiūros ir tyrimų rezultatus nustatyta diagnozė: ūminis paraproktitas, pelviorektalinis abscesas, ekstrasfinkterinė užpakalinė nepilna fistulė, išangės kanalo polipas. Buvo taikytas

gydymas – skubos tvarka atlikta operacija: operatio modo Gabrieli; ligaturae extrasphinctericae. Patologinio tyrimo atsakymas: fibroepitelinis išangės polipas. Lėtinis nespecifinis paraproktitas.

Tą patį mėnesį pacientas buvo hospitalizuotas antrąsyk dėl pasikartojusio karščiavimo, atsiradusio labai skausmingo sukietėjimo dešiniojo sėdmens srityje. Laboratoriniai kraujo tyrimai leido įtarti uždegimą: WBC ( $10^9/l$ ) 21,56, NEU ( $10^9/l$ ) 16,33, CRB (mg/l) 157,3. Hospitalizacijos metu atlikta mažojo dubens organų kompiuterinė tomografija (2011-05-18), kurios išvada – paraproktitas, infiltracija, plintanti į tarpvietės, dešiniojo sėdmens audinius. Diagnozuotas ūminis paraproktitas. Skubos tvarka atlikta operacija – abscessotomia, tamponatio et drainage. Operacijos metu rastas ties 7,8,9 val. „pažliugęs, išgriaužtas pūlių“ dešinės pusės m. sphincter ani.

Praėjus 1 mėnesiui po pirmosios hospitalizacijos pacientas kreipėsi į gydymo įstaigą dėl pasikartojusių simptomų. Operuotas, atlikta revisio vulneris, abscessotomia. Lavatio et drainage abscessi. Ligaturae extrasphinctericae.

2011 metų rugsėjį pacientas kreipėsi dėl skausmų išangės srityje, sekreto tekėjimo iš išangės, subfebrilaus karščiavimo. Ligoninėje atlikta videokolonoskopija ir biopsija, dubens organų magnetinio rezonanso tomografija, histologinis tyrimas, koloskopija ir anoskopija. Tyrimų rezultatai parodė daugybines fistules, neužveržtas ligatūras po paskutinės intervencijos, tačiau be gijimo požymių. Įvertinus atliktų tyrimų duomenis buvo nustatyta klinikinė diagnozė: Krono liga, perianalinė forma. Rekomenduota pradėti gydymą tab. Azathiopriini 50 mg x2k/d, atlikti papildomos ligatūros uždėjimo operaciją. Taip pat atlikti Quantiferono testą dėl TBC, nesant efekto gydant Azatioprinu, spręsti dėl biologinės terapijos skyrimo.

Tą patį mėnesį atliktas ekstrasfinkterinių fistulių drenavimas ligatūromis. Sušauktas konsiliumas su gastroenterologais. Buvo konstatuota, jog yra teigiami lokalūs pokyčiai tarpvietėje – sumažėjusi infiltracija bei pūlinga sekrecija. Indikacijų papildomoms chirurginėms intervencijoms nebuvo, nutarta tęsti konservatyvų ambulatorinį gydymą – padidinti Azatioprino dozę iki 150 mg/d, paskirti Metronidazolio 500 mg 3 kartus per dieną bei rekomenduoti tarpvietės higieną. Po 2 mėnesių kreiptis pakartotinai gastroenterologo bei proktologo konsultacijai gydymo vertinimui ir tolimesnės taktikos parinkimui, neatmetant biologinės terapijos galimybės bei kraštutinės priemonės – laikinos ileostomos suformavimo.

Taip pat šiuo laikotarpiu stebėti ekstraintestiniai Krono ligos sukelti pažeidimai: keratokonjunktivitas, dešinės akies ragenos opa, vidinis miežis, antrinis herpetinis

keratokonjuktyvitas, artritas, mazginė eritema, cholestazinis hepatitas. Pradėjus gydymą azatioprinu, vėliau merkaptopurinu, ligoniui išsivystė jatrogeninis pankreatitas.

2011 spalio mėnesį atliktas dubens organų magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas. Lyginant su ankstesnio tyrimo duomenimis, sumažėjo skysčio sankaupos dydis ir oro kiekis pararektaliai. Rasta transfinkterinė fistulė, atsiverianti į tiesiąją žarną, su susiformavusiu "pasagos" formos ekstrafinkteriniu abscesu, kuris išoriniais fistulių takais atsiveria anokutaniškai. Presakraliai absceso ertmė liečiasi su S5/uodegikaulio riba.

Sušauktas gydytojų konsiliumas. Dėl karščiavimo vakarais iki 38°C, padidėjusių uždegiminių rodiklių (CRB nuo 41 iki 172 mg/l), per fistules besiskiriančių pūlių papildomai rekomenduotas skirti Sol. Tigecyclini 50 mg x2k/d. Dėl įtariamos antrinės herpes infekcijos akyse, rekomenduota papildomai skirti Sol. Acicloviri įv. Kadangi išliko išangės srities skausmai, odos maceracija bei per fistules skyrėsi pūliai, fistulių ir abscesų įvertinimui rekomenduota atlikti mažojo dubens MRT, vertinti dinamikoje. Kadangi atlikto  $\gamma$ -interferono testo rezultatas teigiamas bei plaučių kompiuterinėje tomogramoje matyti smulkūs nespecifiniai subpleuriniai židiniai ir pakitęs dešinės šaknies limfmazgis, rekomenduota atlikti skreplių tyrimą ir paselį dėl TBC. Nustatyta, kad pacientas yra TBC nešiotojas, todėl prieš skiriant gydymą TNF alfa blokatoriais rekomenduotas 3 mėnesių antituberkuliozinis gydymas Rimfampicinu ir Isoniazidu. Prieštuberkulioziniai vaistai pasižymi hepatotoksiniu poveikiu, o pacientas tuo metu sirgo cholestaziniu hepatitu, todėl gydymą nutarta pradėti atsistačius kepenų fermentams. Dėl tuo metu buvusios pūlingos infekcijos išangės srityje ir latentinės TBC gydymas TNF alfa blokatoriais kontraindikuotinas. Gydymas Azatioprinu kontraindikuotinas dėl jatrogeninės kilmės pankreatito.

2011 lapkritį buvo suformuota ileostoma. Baigus prieštuberkuliozinį gydymą pradėtas gydymas Infliksimabu 300 mg.

2012 metų sausio mėnesį pacientas konsultuotas proktologo dėl išliekančių išangės skausmų ir pūliavimo. Ženklių būklės pakitimų nepastebėta. Išangėje buvo matyti dauginės ligatūros, jų angose išvešėjusios granuliacijos, nemažai pūlingų išskyrų. Per rectum galima įtari rauko nelaikymą. Tikslingas ligatūrų keitimas į plonesnes. Todėl atlikta operacija – ligatūros keitimas. Esant nepakankamam biologinės terapijos efektui, bei atsižvelgiant paciento kūno masę, nuspręsta, padidinti Infliksimabo dozę nuo 300 mg iki 400 mg. Taip pat pakartota kolonoskopija, nustatytas Krono ligos paūmėjimas.

Vasarį dėl nepakankamo fistulių gijimo papildomai gydymui skirta tab. Ciprofloxacini 500 mg x 2, bei tab. 6-Mercaptopurini 50 mg x 1 (nes gydant azatioprinu išsivystė ūminis pankreatitas). Tačiau nuo vienos dozės 6-Mercaptopurino išsivystė ūminis pankreatitas ir gydymas nutrauktas. Sprendimas dėl papildomo imunosupresinio gydymo atidėtas pacientui pasveikus.

2012 metų spalio mėnesį pacientui atlikta 8-oji Infliksimabo infuzija. Stebėta sunki ligos eiga, pagal atliktos dubens organų magnetinio rezonanso tomografijos duomenis, išlieka intersfinkterinė fistulė su intersfinkteriniu „pasagos“ formos abscesu, lyginant su ankstesniais duomenimis, nežymiai padidėjo kairioji absceso kišenė. Todėl buvo padidinta Infliksimabo dozė iki 500 mg. Ileostomos uždaryti nebuvo galima. Numatyta po 2-3 mėn. kartoti dubens MRT dėl fistulių dinamikos.

Tų pačių metų gruodį atlikta 9-oji infliximabo infuzija. Pakartota dubens organų MRT – paraproktitas su teigiama dinamika – likutinė siaura dorzalinė intersfinkterinė fistulė (panašu granuliuota, be skysčio kanale) su siauru antriniu fistulės taku, kylančiu intersfinkteriškai palei m. levator ani dex, kuriame buvo nedaug skysčio. Dinamikoje mažesnė išangės infiltracija.

2013 metų liepos mėnesį pakartojus dubens organų MRT ir palyginus su ankstesnio tyrimo duomenimis, buvo stebėta teigiama paraproktito dinamika: intersfinkterinė fistulė sumažėjusi (jos spindis siauresnis), mažesnė aplinkinių audinių infiltracija, nematyti fistulės „kišenės“ link m. levator ani dexter. Pacientas konsultuotas proktologo ambulatoriškai, palikta ileostoma.

2014 vasarį atlikta transrektalinė sonoskopija. Transrektaliniu davikliu apžiūrėtas analinis kanalas. Įvertinimą riboja randiniai pakitimai po operacijų. Galimas įtarti išorinio rauko defektas nuo 11-13 val. Vidinis raukas fragmentuotas keliose vietose, labai netolygus.

2014 metų gegužę pacientas konsultuotas psichiatro. Nustatytas mišrus nerimo ir depresinis sutrikimas. Rekomenduota vartoti Escitalopramo (5 mg ryte, dozę didinti po 5 dienų iki 10 mg ryte), Kvetiapino (12,5-25 mg nakčiai), psichologo konsultacijos.

2015 metų sausį pakartotinai atlikta dubens organų MRT – be ženklesnės dinamikos.

2015 metų kovą pacientas atvyko planinei fistulės likvidavimo operacijai. VUL SK pilvo chirurgijos skyriuje operuotas dėl anokutaninės fistulės, lėtinio paraproktito (m. Gabrieli). Išrašymo iš ligoninės naktį atsirado stiprus pilvo skausmas, todėl kreipėsi į VUL SK PS. Konsultuotas chirurgo, atlikti laboratoriniai tyrimai (WBC ( $10^9/l$ ) 10,12, NEU ( $10^9/l$ ) 6,65, CRB (mg/l) – 168,7,

LDH (U/L) – 157, Alfa-amilazė (U/L) – 474, Lipazė (U/L) – 525) – diagnozuotas ūminis pankreatitas, gydytas hepatologijos ir gastroenterologijos skyriuje.

Rugsėjį atlikus dubens organų MRT intersfinkterinės fistulės nematyti, stebėtas išliekantis vidinio sfinkterio defektas ties 6-7 val. Matomi pararektalinių audinių pooperaciniai pakitimai, audiniai nedaug infiltruoti. Fistulių ar skysčio sankaupų nematyti.

2016 m sausio mėnesį konsultuotas pilvo chirurgo: išangės srities žaizdos yra sugijusios.

2016 m vasarį atlikta videokolonoskopija. Apžiūrėtos žarnos iki aklosios žarnos. Storosios žarnos gleivinė trapesnė, linkusi greitai pakraujuoti dėl žarnos sienelės pertempimo oru ar kontaktiniu būdu. Išvada: endoskopiniai neryškus diversinio kolito požymiai.

2016 metų gegužę pacientas operuotas planine tvarka dėl išangės sfinkterio nepakankamumo, atlikta operacija – sfincterorrhaphia m. sphincter ani (interni et externi). Po operacijos jautėsi patenkinamai.

2017 sausį pašalinta ileostoma. Išsivysčius žarnų nepraeinamumui pacientas hospitalizuotas gydymui į pilvo chirurgijos skyrių. Skubos tvarka atlikta operacija – laparotomia, adhaesiolysis, enterodecompressio. Resectio ilei. Ileoascendostomia.

Po metų pacientas gydytas Hepatologijos ir gastroenterologijos skyriuje dėl pasikartojančių žarnų nepraeinamumo epizodų. Buvo atlikta MRT enterografija: plonosios žarnos sienelės nesustorėjusios, darinių, striktūrų nematyti. Storosios žarnos sienelės nesustorėjusios, bet matytas praplatėjęs plonosios žarnos spindis virš ileocekuminės jungties. Pacientas aptartas su pilvo chirurgo – įtarta šios srities stenozę, todėl atlikta kolonoskopija. Jos metu patvirtinta ileocekuminės jungties srities striktūra, atlikta endoskopinė dilatacija. Po procedūros pilno žarnų nepraeinamumo simptomai nesikartojė.

Savijauta ryškiai pablogėjo 2019 vasarą. Liepos mėnesį pacientas skundėsi apie savaitę laiko besitęsiančiu karščiavimu vakarais iki 39°C, jautė bendrą silpnumą, galvos skausmą. Jokių „peršalimo“ simptomų nebuvo. Skausminga išangės srityje, ypač sėdint, buvo pūlingų išskyrių. Po paskutinės Infliksimabo infuzijos pacientas vartojo Ciprofloksaciną ir Metronidazolį – prieš tai buvęs karščiavimas liovėsi, tačiau normali temperatūra išsilaikė tik apie 2 savaites. Pacientas tapo asteniškas. Pilvas palpuojant minkštas, nežymiai skausmingas dešinėje apatinėje dalyje; pilvaplėvės dirginimo simptomų nestebėta, peristaltika išklausoma. Neįvyko (susilaikyta) planuota 49-oji



Infliksimabo infuzija dėl pasikartojančio ir užsitęsiančio karščiavimo, didėjančių uždegiminių rodiklių. Pacientas hospitalizuotas į Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių stacionariniame gydymui ir ištyrimui dėl įtarimo infekcinio proceso. Atlikta dubens MRT: perianaliai, dešinėje pusėje, ties 6 val. stebėtas intersfinkterinės fistulės kanalas, kylantis į viršų, pasisukantis į dešinę iki 9 val., sienelės pakaupiančios kontrastą, aplinkiniai audiniai kiek edemiški, intensyviau kaupia kontrastą, aiškios fistulės angos išangės srityje nestebėta. Perianaliai skysčio sankaupų nebuvo. Atlikta abscesotomia, drainage ligaturalis dėl ūminio paraproktito. Pirštu čiuoptas infiltratas ties 6-11 val. Ties 6 val vidinė anga. Per ją atvertas pūlinys plačiu, ischiorektaliniu pjūviu. Perverta drenuojanti ligatūra. Komplikacijų pooperaciniame periode nebuvo. Atlikta tiesiosios žarnos ir išangės MRT: rasta intersfinkterinė drenuojama ertmė (abscesas) ties 2 – 10 val. bilateraliai supanti vidinį sfinkterį, su ties 7 val. esančiu, kranialyn į presakralinį tarpą nusitęsiančiu traktu.

2019 metų rugsėjį pacientas konsultuotas chirurgo – naujų infiltracinių židinių nerasta. Numatyta mažojo dubens MRT. Dėl pūlingo proceso Infliksimabo infuzijos buvo sustabdytos 4 mėnesiams, o nuo 2019 rugsėjo biologinė terapija vėl atnaujinta.

2019 spalį po paskutinės Infliksimabo infuzijos savijauta pagerėjo – pilvo beveik visai neskaudėjo, mažiau pūtė, tuštinimasis normalizavosi. Tačiau pacientas skundėsi išliekančiu skausmu fistulės srityje (ypač pasėdėjus), nors šlapiavimas sumažėjo, bei bendru silpnumu. Šio vizito metu atlikta 50-oji Infliksimabo infuzija (400 mg). Po to infuzijos skirtos kas 4 savaites.

Po mėnesio atlikta mažojo dubens MRT. Stebėti pooperaciniai sfinkterio, perianalinių audinių pakitimai, ligatūra. Bilateraliai, dorzaliai tarpsfinkterinis tarpas edemiškas, dešinėje matyti siaura fistulė dorzaliniu kraštu siekianti ligatūrą. Lokalių skysčio sankaupų perianaliai, pararektaliai nematyti.

2019 gruodžio mėnesį po paciento aptarimo nuspręsta tolesniam gydymui skirti Ustekinumabą, nes nuolatinės Infliksimabo terapijos fone pacientui Krono liga paūmėja, kartojasi ir naujai formuojasi fistulės. Skirta pirma dozė 390 mg į/v, po to 90 mg injekcijos į poodį kas 8 savaites.

2020 metų kovą pacientą vargino maudimas perianaliai, labiau dešinėje pusėje. Pilvas neskausmingas. Pakartojus dubens organų MRT rastas nedrenuotas fistulės kanalas. Pacientas hospitalizuotas planinei išangės fistulės revizijai, drenažui ligatūra. VUL SK II pilvo chirurgijos

skyriuje atlikta fistulės revizija. Infiltratų, pūlinių nestebėta, ligatūra drenavo pakankamai. Pakeista ligatūra, kitų intervencijų nedaryta.

2021 metų liepos mėnesį pasikartojo žarnų nepraeinamumo epizodas. Taikytas konservatyvus gydymas. Dėl išliekančio pilvo skausmingumo pacientas papildomai konsultuotas gydytojo gastroenterologo, rekomenduota atlikti MRT enterografiją. Dinamikoje skausmai sumažėjo, tuštinimasis normalizavosi.

Tų pačių metų lapkritį atlikta kontrolinė MRT enterografija: būklė po ileum rezekcijos, ileoascendo anastomozės suformavimo, ties anastomoze darinių nematyti. Išvados: plonosios žarnos ir storosios žarnos sienelėse pataloginių pakitimų nematyti.

2022 sausio mėnesį pasikartojo žarnų nepraeinamumo epizodas. Pilvo apžvalginėje rentgenogramoje stebėti išliekantys žarnų nepraeinamumo požymiai. Atlikta kolonoskopija ir ileoascendo anastomozės plėtimas bei rentgenoskopija ir rentgenografija procedūros metu. Aktyvių Krono ligos požymių nestebėta. Analinės srities ligatūra be pūlingų išskyrių. Po kolonoskopijos ir plėtimo būklė pagerėjo, skausmai regresavo. Ligonis pradėjo tuštintis. Pradėtas maitinti tirštu maistu, nepykino, nevėmė. Žarnų nepraeinamumo klinika regresavo.

## **Aptarimas**

### Anorektalinė fistulė

Aprašytam pacientui pirmosios hospitalizacijos metu nustatyta anorektalinė fistulė. Dažniausia fistulės priežastis yra anorektalinis abscesas, kai įvykus išangės liaukų obstrukcijai prasideda infekcija ir formuojasi pūlinys. Šis procesas vystosi aplink išangės sfinkterius, todėl fistulės kanalas gali eiti per juos ir sukelti išmatų nelaikymą (3,4). Kartais ji išsivysto dėl svetimkūnių tiesiojoje žarnoje, radiacijos.(1) Labai retai anorektalinė fistulė gali būti tuberkuliozės išraiška.(5) Pacientams, sergantiems anorektaline fistule, tai gali būti Krono ligos požymis.(2) Šiuo konkrečiu atveju Krono liga buvo priežastinis faktorius fistulėms atsirasti.

Anorektalinių fistulių paplitimas Europoje - 1,69 atvejo 10 000 gyventojų. Dažniausios yra infekcijų sukeltos (0,86 atvejų 10 000 gyventojų) ir su Krono liga susijusios (0,76 atvejų 10 000 gyventojų).(6) Vyrams anorektalinės fistulės išsivysto dvigubai dažniau nei moterims.(7) Nutukimas, cukrinis diabetas, hiperlipidemija, rūkymas bei alkoholio vartojimas yra keli iš šios ligos rizikos veiksnių.(8) O po anorektalinės fistulės operacijos, ligos pasikartojimo dažnis svyruoja

apie 19%.(9) Pristatomas pacientas serga reumatoidiniu artritu. Kaip aprašoma literatūroje, pacientams, sergantiems uždegiminėmis žarnų ligomis, šiuo atveju, Krono liga, kyla didesnė rizika susirgti reumatoidiniu artritu.(10)

Anorektalinei fistulei, kuri yra epitelizuota jungtis tarp analinio kanalo ir išorinės perianalinės srities, būdingas uždegiminis ir granuliacinis audinys. Distalinio fistulės kanalo galo obstrukcija neleidžia fistulei užgyti. Kadangi ląstelės nuolat atsinaujina, fistulės kanale nuolat yra senų ląstelių, kurios sukelia obstrukciją ir trukdo gijimo procesui. Tai įrodo setono naudojimas ir tai, kaip jis leidžia fistulei gyti – vyksta nuolatinis jos drenavimas ir paprastai dėl to fistulė migruoja ir užgyja.(1)

Dažniausi pacientų skundai yra niežulys, išskyros, diskomfortas ir galimas skausmas tuštinantis. Apžiūrint pacientą galima matyti minkštą, uždegimišką išorinę fistulės angą, esančią 2-3 cm atstumu nuo išangės krašto, su pūlingo arba serosangvininio sekreto ištekėjimu suspaudus; kuo didesnis atstumas nuo išangės krašto, tuo didesnė komplikuoto išsiplėtimo į viršų tikimybė.(7) Mūsų pristatomas pacientas pirmojo vizito metu pasakojo apie pasituštinus jaučiamą skausmą tiesiosios žarnos srityje, gleivingas išmatas, o apžiūros metu stebėta šlapiuojanti analinės zonos ligatūra. Tai svarbus radinys, nes anksčiau atliktos chirurginės intervencijos turi įtakos anorektalinės fistulės išsivystymui. Taip pat, netinkamai drenavus abscesą, gali atsirasti fistulė ir pasikartoti perianalinis abscesas.(1)

Pagal dažnu atveju tebenaudojamą Parks klasifikaciją, išskiriami šie fistulių tipai:(11)

1. Intersfinkterinės (40 – 50%)
  - 1.1. Paprastosios su žemu kanalu
  - 1.2. Su aukštu aklinu galu
  - 1.3. Su aukštu kanalu, atsiveriančiu į tiesiąją žarną
  - 1.4. Aukštos fistulės, neatsiveriančios į tarpvietę
  - 1.5. Aukštos fistulės, prasitęsiančios į mažąjį dubenį
  - 1.6. Fistulės, kilusios dėl mažojo dubens ligos
2. Transsfinkterinės (20 – 40%)
  - 2.1. Nekomplikuotos
  - 2.2. Su aukštu aklinu kanalu
3. Suprasfinkterinės (1,5 – 3%)
  - 3.1. Nekomplikuotos

- 3.2. Su aukštu aklinu kanalu
4. Ekstrasfinkterinės (1,5 – 3%)
  - 4.1. Antrinės dėl transsfinkterinės fistulės
  - 4.2. Antrinės dėl traumos
  - 4.3. Antrinės dėl anorektalinės ligos (pvz.: Krono liga)
  - 4.4. Antrinės dėl uždegiminio proceso mažajame dubenyje

### Diagnostika

Laboratoriniai tyrimai. Specifinių tyrimų nėra, tačiau bendraklinikinis kraujo tyrimas gali rodyti leukocitozę, C reaktyvusis baltymas gali būti padidėjęs. (1,7)

Vaizdiniai tyrimai. Endoanalinis ultragarsinis tyrimas. Šis tyrimas yra geras sfinkterių struktūrai ir vientisumui įvertinti.(12) Jis taip pat naudingas nustatant fistulių kanalų išorines ir vidines angas, tikslumas siekia 91%. Tyrimo metodo vertę padidina vandenilio peroksido naudojimas.(13,14)

Kompiuterinė tomografija ir kompiuterinės tomografijos fistulograma. Kompiuterinė tomografija padeda aptikti uždegimą ar abscesą, esantį tarp sfinkterinėje srityje, tačiau šio tyrimo tikslumas klasifikuojant fistules mažesnis nei magnetinio rezonanso tyrimo.(15) Esant urgentinei situacijai, ūmiai atsiradus simptomams ir kai yra svarbu kuo greičiau išaiškinti diagnozę, kompiuterinė tomografija gali būti tinkamiausias tyrimas dėl savo prieinamumo.(16) Būtent šis tyrimas buvo pasirinktas pristatomo paciento atveju pradinei diagnostikai. Kompiuterinės tomografijos fistulografija padeda iširti fistulės traktus, leidžia parinkti tinkamiausią chirurginį gydymą ir taip iki minimumo sumažinti fistulės recidyvavimą.(17)

Magnetinio rezonanso tomografija. Mažojo dubens MRT laikomas geriausiu metodu neinvazyvioje perianalinės fistulės diagnostikoje, šio tyrimo jautrumas yra 0.87, o specifiskumas 0.59.(18) Šio tyrimo privalumai yra galimybė vizualizuoti pagrindinio fistulės kanalo atsišakojimus, sužinoti, kokia yra tiriama fistulė sfinkterių atžvilgiu – tai leidžia tinkamai suplanuoti operacinį gydymą.(19) Naudojant MRT ir pagal jos išvadas planuojant gydymą mažėja fistulių recidyvų skaičius.(20) Postoperaciniu laikotarpiu MRT taip pat naudingas, ypač po pirmų 12 savaičių, tiriant dėl galimų komplikacijų, tokių kaip abscesai, negyjantys fistulių kanalai.(21) Šiuo atveju magnetinio rezonanso tyrimas pasirinktas pasikartojus simptomams po 3 mėnesių nuo pirminės diagnostikos, bei naudotas pakartotinai toliau sekant paciento būklės dinamiką.

Lyginant MRT su KT fistulografija, MRT yra tikslesnis tyrimas fistulių vidinių angų aptikimui – kaip parodė atvejo – kontrolės studija iš 41 paciento, MRT tikslumas buvo 85,3%, o KT fistulografijos 68,2%.(15)

Tiriant pacientą dėl anorektalinės fistulės, jo būklę reikia diferencijuoti su:

- Išangės karpomis
- Išangės opa arba įtrūkimu
- Akląja kondiloma (Condyloma acuminata)
- Hemorojumi
- Perianaliniu abscesu
- Pavienės tiesiosios žarnos opos sindromu
- Pilonidiniu sinusu
- Bartolino liaukos abscesu arba sinusu
- Infekuotomis perianalinėmis riebalinėmis cistomis
- Taip pat su kitomis būklėmis: Krono liga, Hidradenitis suppurativa, išangės vėžiu,

Kapoši sarkoma ar limfoma ŽIV sergantiems pacientams.(1,3,4,7)

#### Gydymas

Pacientams, kuriems yra susiformavusi fistulė be pūlinio, uždegimo požymių, galima skirti nuskausminamuosius trumpam laikotarpiui bei rekomenduoti koreguoti gyvenimo būdą. Jei apžiūros metu randamas nekomplikuotas pūlinys, jį reiktų drenuoti bei rekomenduoti chirurgo ar gastroenterologo konsultaciją. Pacientams su aktyvaus uždegimo simptomais reiktų skirti intraveninę antibiotikoterapiją ir skysčių infuzijas bei organizuoti chirurgo konsultaciją (galimai taikant nejautrą).(22)

Gydymo pasirinkimas priklauso nuo fistulės etiologijos, tačiau kalbant bendrai:

Farmakologinis gydymas: imunomoduliatoriais (infliksimabu, azatioprinu).(7) Bei antimikorbinė terapija, taikytina po anorektalinio absceso drenavimo fistulių formavimosi prevencijai. Pagal šią meta-analizę, pooperaciniu laikotarpiu antibiotikus gavę pacientai turėjo 36% mažesnę tikimybę susirgti anorektaline fistule. Fistulės dažnis antibiotikus gaunančiųjų grupėje buvo 16%, o negaunančiųjų – 24%.(23)

Ūmiais atvejais: operacinis gydymas, plataus spektro antibiotikai skiriami kai yra celiulitas, imunosupresuotas pacientas ar sergantis širdies vožtuvų liga, turi protezę, taip pat pridedami preparatai vidurių užkietėjimui mažinti.

Lėtiniais atvejais: chirurginis gydymas.

Chirurgijos tikslai yra šie (7):

- Pašalinti fistulę
- Užkirsti kelią ligos pasikartojimui
- Išsaugoti sfinkterio funkciją
- Sumažinti gijimo laiką

Lentelėje pateiktos operacijos konkrečioms fistulių tipams.

Fistulės tipas	Fistulotomija	Setonas*	LIFT	Gleivinės lopas (Advancement flap)	Fibrino klėjai	Kolageno kamštis	Intraabdominalinis arba dubens šaltinis
Paviršinė/intersfinkterinė	•						
Žema transfinkterinė	•	•	•	•	•	•	
Aukšta transfinkterinė		•	•	•	•	•	
Suprasfinkterinė		•		•		•	•
Ekstrasfinkterinė						•	•

*LIFT*, Tarpsfinkterinės fistulės trakto ligavimas. Advancement flap – paslankusis lopas.

\* Setonas gali būti kaip pirmo pasirinkimo metodas arba taikomas vėlesniuose etapuose.

Esant paprastai fistulei pacientams su normalia sfinkterio funkcija gali būti taikoma fistulotomija. Šis būdas efektyvus, visiškai pasveiksta per 90% pacientų, o išmatų nelaikymo rizika minimali, žymesnis nelaikymas gali pasireikšti 6-10% atvejų.(24) Fistulotomijos gali neduoti norimo efekto dėl vidinės fistulės kanalo angos nesuradimo, kompleksinių fistulių, ar Krono ligos.

(25)

Taip pat fistulėms gydyti rekomenduojamas būdas – endoanalinis paslankusis lopas (angl. endoanal advancement flap). Tai sfinkterį išsaugantis metodas, kai atliekamas fistulės kanalo kiuretažas, vidinės angos uždarymas siūlais ir mobilizuojama proksimalinė sveika anorektalinė gleivinė, pogleivis ir raumens segmentas, kad būtų uždengta operuota vieta.(25) Pirmą kartą operuojant kompleksines fistules, teigiamas efektas svyruoja tarp 50% ir 97% atvejų, jei pirmoji operacija neduoda norimų rezultatų, pakartotinės sėkmė siekia 90%.(26) Nesėkmingas gydymas gali būti susijęs su anksčiau taikytu spinduliniu gydymu, Krono liga, proktitu, rektovaginaline fistule, piktybiniais navikais, nutukimu ir praicityje taikytu operaciniu gydymu. (25) Pagal Goos et al, sfinkterio funkcijos būklė priklauso nuo to, kokia ji buvo prieš operaciją ir jos neveikia fistulės recidyvai ar pakartotinės manipuliacijos.(27)

Tarpsfinkterinės fistulės trakto ligavimas – paprastųjų ir kompleksinių fistulių gydymui. Aprašomu atveju pirmosios hospitalizacijos metu atlikta ši procedūra. Jos metu siūlais uždaromas fistulės traktas ir padalinamas tarpsfinkterinėje plokštumoje. Papildomai gali būti naudojamas drenavimo setonas trakto fibrozės skatinimui, tačiau nenustatyta, kad tai veiktų operacijos rezultata.(25) Emile et al, meta-analizės duomenimis vidutiniškai apie 76% atvejų šis metodas pasiteisino, o vidutinis išmatų nelaikymo dažnis – 0,6%.(28). Toje pačioje publikacijoje teigiama, kad pasagos formos fistulės, Krono liga bei ankstesnės fistulės operacijos blogina gydymo rezultatus.

Gydant kompleksines kriptoglandulines išangės fistules su atsarga gali būti naudojamas pjaunantis (angl. cutting) setonas. Jo tikslas – kontroliuoti septinį procesą. Po to atliekama fistulės pašalinimo procedūra. Priklausomai nuo pasirinktos fistulės šalinimo taktikos, gijimo rezultatai svyruoja tarp 62% ir 100%. Setoną galima palikti ir tam tikrais intervalais įtempti, kad sfinkteris palaipsniui atsiskirtų.(25) Taip galima tikėtis gijimo tikimybės virš 90%.(29) Išmatų nelaikymo tikimybė gali siekti 12%,(30) ar net apie 50%(31) todėl pjaunantis setonas turėtų būti taikomas ne kaip pirmo pasirinkimo gydymo būdas.

Fistulės kamštis. Tai bioprotezinis kamštis – beląstelinis kolageno matiksas, naudojamas uždaryti vidinę fistulės angą ir leisti proliferuoti aplinkiniams audiniams, kas panaikintų fistulės traktą.(25) Taikant šį būdą kompleksinių fistulių gydymui, nustatytas iki 50% efektyvumas, išmatų nelaikymo dažnio mažėjimas bei pagerėjusi gyvenimo kokybė.(32). Iškritęs kamštis ir vietinis infekcinis procesas įvardyti kaip nesėkmingo gydymo veiksniai.(33) Tai sfinkterį išsaugantis metodas, todėl turėtų būti apsvarstytas sprendžiant dėl fistulės gydymo.

Fibrino klėjai – santykinai neefektyvus gydymo būdas. Štai, nedidelės studijos duomenimis, naudojant fibrino klėjus, tik 10% atvejų kompleksinės fistulės užgijo visiškai.(34) Kiek anksčiau atliktame tyrime lyginant aukštų transsfinkterinių fistulių gydymą kamščiu su gydymu fibrino klėjais, pastarieji davė prastesnius rezultatus.(35) Fibrino klėjai kaip gydymo būdas išlieka dėl sfinkterį išsaugojančio poveikio, tačiau tvirtų įrodymų dėl šio metodo efektyvumo trūksta.(36)

### Krono liga

Aprašomam pacientui gydymo eigoje diagnozuota Krono liga. Jos metu vyksta lėtinis intermituojantis uždegimas, paveikiami visi žarnos sienos sluoksniai, o histologiškai matomos granulomos. Liga gali paveikti bet kurią virškinamojo trakto dalį, visgi dažniausiai pasireiškia plonojoje, storiojoje žarnoje, arba abiejose kartu. Krono liga gali komplikotis uždegimu, striktūromis, fistulėmis, pūliniais – pastarieji trys variantai yra indikacijos chirurgijai. Mūsų pacientui uždegimai, pūliniai ir fistulės pasireiškė gan anksti ir buvo vieni pirmųjų ligos požymių. Literatūroje rašoma, jog striktūros atsiranda Krono liga sergant ilgiau nei 10 metų, jos gali būti uždegiminės, fibrozinės ar mišrios (dažniausiai) ir 5-27% atvejų tai būna pirmasis ligos simptomas. Šiuo konkrečiu atveju atlikus deileostomiją išsivystė žarnų nepraeinamumas, dėl kurio atlikta plonosios žarnos rezekcija bei suformuota ileoascendoanastomozė. Striktūra anastomozės vietoje išsivystė praėjus 6 metams ir 5 mėnesiams po Krono ligos diagnozės nustatymo bei 1 metams po ileocekuminės jungties suformavimo. Striktūrų gydymo būdai yra keli – galimas endoskopinis plėtimas, plastika ar rezekcija, o šiam pacientui buvo pasirinktas endoskopinis plėtimas, po kurio simptomai regresavo, savijauta pagerėjo. Striktūrai pasikartojus po 4 metų, šis procedūra sėkmingai pakartota dar kartą. Tai saugus metodas, kurį taikant simptomų pagerėjimo galima tikėtis 60 – 78% atvejų, tačiau ilgalaikis efektas ar kurioms striktūroms jis tinkamesnis, nėra aišku.(37) Iš kitų variantų – plastikos ir rezekcijos – pranašesnė yra rezekcija dėl mažesnio recidyvų skaičiaus.(38) Atvirai ar laparoskopiskai operuojant nesiskiria recidyvų ir sąaugiminio nepraeinamumo skaičius, tačiau laparoskopijos atveju mažesnė ventralinių išvaržų bei komplikacijų tikimybė (tyrimai, iš kurių paimti duomenys, nėra atsitiktinės atrankos).(39)

Sunkesnę Krono ligos eigą lemiantys veiksniai yra jaunas amžius, rūkymas, ilgesnė ligos trukmė, ankstyvas steroidų poreikis, išangės fistulės. (40–43) Išangės Krono ligos paplitimas siekia 18,7%, 11,5% atvejų nustatoma diagnostikos eigoje. Išangės operacijos reikia 63.3% pacientų, pilvo operacijos reikia 6.4% pacientų.(44) Išangės Krono liga gali pirmiausiai pasireikšti daugybinėmis fistulėmis, šoninėmis įplėšomis, giliomis įplėšomis, mažiau skausmingais, negu atrodo, defektais, išangės striktūromis. Taigi tiriant pacientą būtinas kolonoskopinis tyrimas bei biopsija.(44)



Sergančiojo ištyrimo planas: endoskopija, ištyrimas taikant anesteziją (examination under anesthesia - EUA), MRT, endorektalinis ultragarsas (EUS), kiti radiologiniai tyrimai. Endoskopija tinkama vertinti uždegimo laipsnį ir išplitimą, nustatyti striktūras, vidines fistulių angas, leidžia įtarti vėžį, tyrimo metu galima paimti biopsiją.(45) Tiriant taikant anesteziją (EUA), diagnozuojama fistulės anatomija – tikslumas siekia apie 90%. Tyrimo metu galima taikyti gydymą – drenuoti pūlinius bei fistules. Šis būdas pirmo pasirinkimo prioritetinis, jei MRT tyrimo tenka laukti ilgai. Taip pat pastebimi sėkmingesni gydymo Infliksimabu rezultatai prieš gydymą atlikus EUA.(46) Dubens MRT – šis tyrimas laikomas „Auksiniu standartu“ – T1 režime su gadolinio kontrastu galima gerai atskirti pūlius nuo granuliacijų, matomi išangės raumenys, fistulių takai ir pūliniai.(45)

Su Krono liga susijusių fistulių gydymas

Gydymo tikslai:

- Trumpalaikiai: pūlinio atvėrimas bei simptomų sumažinimas
- Ilgalaikiai: išskyrų iš fistulių išnykimas, gyvenimo kokybės pagerėjimas, fistulės užgydymas, kontinencijos išlaikymas, tiesiosios žarnos išsaugojimas.

Medikamentinis gydymas.

Medikamentinio gydymo tikslas – sukelti klinikinę remisiją.(47) Kalbant apie su Krono liga susijusias fistules, TNF-alfa antagonistai yra vienintelė vaistų klasė, veiksminga sukeliant remisiją ir palaikant atsaką į fistulių gydymą. Pagal efektyvumą rikiuojasi: infliksimabas, adalimumabas ir certolizumab-pegolis. Kartu su tiopurinais šie vaistai veikia sinergistiškai, rezultatai geresni nei taikant monoterapiją. Infliksimabo efektyvumas užgydant fistules yra 38-55%. Adalimumabo efektyvumas, kai infliksimabas neveikia – 23-29%.(45) Taip pat, palyginus TNF alfa antagonistų monoterapiją ir TNF alfa antagonistų skyrimą kartu su antibiotikais, šis poveikis yra stipresnis.(2) Iš antibiotikų galima skirti metronidazolį ar ciprofloksaciną, pastarąjį skiriant nuo 4 iki 10 savaičių gaunamas geresnis atsakas nei vaistą skiriant ilgiau nei 10 savaičių.(48) Taigi infliksimabas, azatioprinas ir adalimumabas – kaip pirmo pasirinkimo medikamentai remisijai sukelti. O adalimumabas (jei nuslopsta infliksimabo poveikis) arba risankizumabas – kaip antro pasirinkimo.(47) Pacientams, gydomiems ustekinumabu ir nesant atsako į gydymą standartinėmis dozėmis, dozės padidinimas gali sukelti ligos remisiją.(49) Azatioprinas buvo pirmasis paskirtas vaistas nustačius Krono ligą aprašomam pacientui, tačiau išsivysčius jatrogeniniam pankreatitui vaisto vartojimą teko nutraukti. Azatioprinas pakeistas Infliksimabu. Gydymo eigoje pastebėta, kad skiriama Infliksimabo dozė neduoda norimo efekto, todėl ji buvo padidinta. Ligos simptomams kartojantis net ir skiriant Infliksimabą, šis pakeistas į Ustekinumabą – būklės kontrolė pagerėjo.

Šiam konkrečiam pacientui fistulės gydymo eigoje taip pat buvo paskirta Metronidazolio 500 mg 3 kartus per dieną, tačiau norimo efekto tai nedavė.

#### Chirurginis gydymas

Besimptomės fistulės Krono liga sergantiems pacientams nereikalauja chirurginio gydymo. Šiuo atveju fistulės susiformuoja dėl pačios Krono ligos arba yra kriptoglandulinės kilmės ir jei nesukelia simptomų ar nėra infekcijos, intervencija nereikalinga.(25)

Simptominės, paprastosios, žemos fistulės gali būti gydomos fistulotomija. Šios fistulės dažniausiai paviršinės, išorinis sfinkteris neįtraukiamas arba įtraukiamas labai ne daug.(50) Prieš pasirenkant fistulotomiją svarbu įvertinti anorektalinės ligos mastą, sfinkterio vientisumą, išmatų laikymą, tiesiosios žarnos būklę, aktyvaus proktito buvimą, ankstesnes anorektalines operacijas ir išmatų konsistenciją – tinkamai atrinktiems pacientams sėkmingas gijimas svyruoja nuo 62% iki 100% su 6%-12% nelaikymu.(25) Fistulotomijų negalima taikyti transsfinkterinėms fistulėms – išmatų nelaikymas.

Laisvi (angl. loose) setonai (drenuojančios ligatūros) yra naudingi taikant Krono ligos sukeltų kompleksinių perianalinių fistulių gydymą ir gali būti naudojami ilgalaikiai ligos kontrolei. Dažniausiai naudojami prieš skiriant biologinę terapiją – ilgalaikio drenavimo setonai, neleisdami užgyti išorinei fistulės angai, užtikrina drenažą ir leidžia uždegimui nurimti – mažesnė perianalinio absceso pasikartojimo tikimybė.(25,50) Tačiau sepsio rizika išlieka. Ginčijamasi dėl to, kada pašalinti drenuojantį setoną pacientams, gaunantiems gydymą Infliksimabu, bet priimant tokį sprendimą reikia įvertinti, kad ilgalaikis gijimas tokiu būdu yra apie 40% pacientų (27); o viena prospektyvinė studija parodė 0% naujų pūlinių dažnį, kai setonai buvo palikti ilgesniam laikui.(52) Rekomenduojama setoną ištraukti po to, kai gautas gydymo TNF-alfa antagonistais patikimas efektas.(31) Setonas nėra pranašesnis už radikalų gydymą – lyginant setonus (drenuojančias ligatūras) su TNF-alfa inhibitoriais ir su TNF-alfa inhibitoriais kombinuotais su operacija, reintervencijų procentas yra atitinkamai 66%, 40% ir 20%.(31)

Endoanalinis paslankusis lopas (EAF) (angl. endoanal advancement flap), fistulės kamštis, tarpšfinkterinės fistulės trakto ligavimas (LIFT) taip pat gali būti taikomi esant šiai būklei. Prieš operaciją reikalingas kruopštus paciento ištyrimas ir įspėjimas, kad operacija gali nebūti sėkminga, ypač Krono ligos fone. Naudojant endoanalinio paslankaus lopo techniką gydymas sėkmingas 45%-76% atveju (53), išmatų nelaikymas siekia 9,4%, o reintervencijų reikia iki 50% pacientų. Vienintelis nesėkmės faktorius – Krono liga: recidyvai 57% pacientų Krono ligos fistulėms ir 33%

kriptoglandulinėms. LIFT – vienos perspektyvinės studijos duomenimis – 67% gijimas po 12 mėnesių nuo operacijos.(54) Kito tyrimo duomenimis, pirmą kartą atliekamos operacijos sėkmė – 51%, o pakartotinos – 74%.(55) EAF ir LIFT teigiamo efekto tikimybė panaši, bet LIFT pasižymi mažesniu pooperaciniu išmatų nelaikymo procentu.(53) Fibrino klizai nepasitvirtino kaip tinkamas gydymo būdas.(50) Fistulės kamštis – apie 50% pacientų gydymas sėkmingas, bet dar nėra pakankamai išsamiai ištirtas.

Sudėtingoms Krono ligos fistulėms gali prireikti nuolatinių fistulės kanalo operacijų arba proktotomijos dėl nevaldomų simptomų. Kai nepavyksta kontroliuoti ligos, galimi variantai yra stomos suformavimas arba proktotomija perianalinio sepsio kontrolei.(25) Mūsų pristatomam pacientui dėl besikartojančių simptomų buvo atliekamos pakartotinės fistulių operacijos bei suformuota ileostoma. Taikant stomos suformavimą išangės Krono ligai gydyti ligos pagerėjimas stebimas 63% pacientų, 41% atvejų prireikia proktotomijos, 16.6% pacientų pavyksta atkurti žarnyno vientisumą.(56) Literatūroje minima, kad ileostoma žymiai nepagerina operacinio gydymo išeičių, bet gali būti svarstoma taikyti individualiai.(25)

Dažnai išangės Krono liga sergantiems pacientams prireikia pakartotino operacinio gydymo, o tai didina sfinkterio pažeidimo tikimybę. Siekiant to išvengti diegiama nauja technologija – FiLaC (angl. Fistula tract Laser Closure) – fistulės kanalas uždaromas fototerminiu poveikiu.(57) Cao et al. duomenimis, šį gydymo būdą pritaikius išangės Krono liga sergantiems pacientams, sėkmingas pirminis gijimas stebėtas 68% atvejų, o inkontinencijos po procedūros nestebėta.(57) Sluckin et al. lygino FiLaC su MAF/LIFT – gijimas buvo panašus (pirminis – FiLaC – 55,6% ir MAF/LIFT – 58,7%; antrinis – 70,0% ir 69,2% atitinkamai), recidyvai taip pat panašaus dažnio (FiLaC – 49,5% ir MAF/LIFT – 54%).(58) Kito tyrimo duomenimis, sėkmingas gijimas buvo 44,1% atvejų, nelaikymo nestebėta ir tik vienam pacientui išsivystė abscesas.(59) Taigi nors FiLaC gijimo rezultatai per daug nesiskiria nuo įprastų chirurginių būdų, šio metodo didžiausias privalumas – sfinkterio išsaugojimas.

Chirurginis gydymas yra efektyvesnis, jeigu papildomas TNF-alfa inhibitoriais.(45) Lyginant chirurginį gydymą su kombinuotu chirurginiu ir medikamentiniu gydymu TNF-alfa inhibitoriais, chirurginis gydymas nusileidžia kombinuotam – 53% prieš 66%.(60) Taip pat, operacija kombinuota su TNF-alfa inhibitoriais taip pat pranašesnė už konservatyvų gydymą vien tik Infliksimabu.(61) Kombinuoto chirurginio ir medikamentinio gydymo Infliksimabu rezultatai: trumpalaikio gydymo rezultatai geri ir toks gydymas tinka, tačiau ilgalaikiam gydymui ne toks efektyvus, nes visiškai fistulės sugyja tik 18% pacientų.(52) Šiuo konkrečiu atveju net ir padidinus

Infliximabo dozę nuo 300 mg iki 400 mg ilgaiui norimo atsako negauta, todėl šis preparatas pakeistas į Ustekinumabą.

### Išmatų nelaikymas

Aprašomam pacientui buvo diagnozuota inkontinencija ir vėliau atlikta sfinkteroplastika. Išmatų nelaikymas – nevalingas pasituštinimas (62) – yra viena iš galimų Krono ligos komplikacijų.(63) Tai opi problema, paveikianti sergančiųjų uždegiminėmis žarnų ligomis gyvenimo kokybę, apribojanti veiklą, judėjimo laisvę.(64) Bendroje populiacijoje išmatų nelaikymas pasitaiko 2,2% – 15% atvejų,(64) o tarp sergančių išangės fistulėmis ar turinčių plonosios žarnos – išangės anastomozę, šis skaičius siekia apie 30%.(65) Sergantys ilgiau nei 15 metų, vyresnio amžiaus ir kurių liga yra aktyvi, turi reikšmingą riziką atsirasti išmatų nelaikymui.(66) Galimi gydymo būdai yra kryžmens nervų stimuliacija, dirbtinio sfinkterio suformavimas, transkutaninė užpakalinio n. tibialis stimuliacija, autologiniai mioblastai bei cinkas su aliuminiu, ne gyvulinės kilmės stabilizuota hialurono rūgštis/dekstranomer, tačiau nei vienas ryškiai neišsiskiria savo efektu lyginant su placebo.(67) Chirurginis gydymo būdas – sfinkteroplastika. Atliekant sfinkteroplastiką iškart po fistulotomijos galima pasiekti sėkmingo gijimo 93% atvejų su 11% tepimo tikimybe pasituštinus.(68)

### Išvados ir rekomendacijos

Anorektalinė fistulė gali atrodyti nesudėtinga patologija, ypač kai nėra jokių šalutinių simptomų. Tačiau ji gali būti kur kas sunkesnės ligos išraiška. Šiame darbe aprašomas atvejis, kai fistulė išsivystė dėl Krono ligos. Tiriant pacientą dėl anorektalinės fistulės derėtų prisiminti uždegimines žarnų ligas kaip fistulių priežastį, tai padėtų tiksliau sudaryti diagnostikos planą ir greičiau pradėti tinkamą gydymą. Taip pat, iš anksto apsvarsčius galimus scenarijus, galima efektyviau valdyti gretutines uždegiminių žarnų ligų komplikacijas ir taip pagerinti paciento gyvenimo kokybę.

## Literatūra

1. Jimenez M, Mandava N. Anorectal Fistula. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Feb 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560657/>
2. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan BG, Lobo AJ, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;16(12):1879–92.
3. Carr S, Velasco AL. Fistula In Ano. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Feb 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557517/>
4. Cohee MW, Hurff A, Gazewood JD. Benign Anorectal Conditions: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2020 Jan 1;101(1):24–33.
5. Favuzza J, Brotman S, Doyle DM, Counihan TC. Tuberculous fistulae in ano: a case report and literature review. *J Surg Educ*. 2008;65(3):225–8.
6. García-Olmo D, Van Assche G, Tagarro I, Diez MC, Richard MP, Khalid JM, et al. Prevalence of Anal Fistulas in Europe: Systematic Literature Reviews and Population-Based Database Analysis. *Adv Ther*. 2019 Dec;36(12):3503–18.
7. Anorectal Fistula - ClinicalKey [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Available from: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/derived\\_clinical\\_overview/76-s2.0-B9780323755733000706#hl0000200%5C](https://www.clinicalkey.com/#!/content/derived_clinical_overview/76-s2.0-B9780323755733000706#hl0000200%5C)
8. Wang D, Yang G, Qiu J, Song Y, Wang L, Gao J, et al. Risk factors for anal fistula: a case-control study. *Tech Coloproctol*. 2014 Jul;18(7):635–9.
9. Mei Z, Wang Q, Zhang Y, Liu P, Ge M, Du P, et al. Risk Factors for Recurrence after anal fistula surgery: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2019 Sep 1;69:153–64.
10. Chen Y, Chen L, Xing C, Deng G, Zeng F, Xie T, et al. The risk of rheumatoid arthritis among patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020 Jun 17;20(1):192.

11. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *British Journal of Surgery*. 1976 Jan 1;63(1):1–12.
12. Truong A, Zaghiyan K, Fleshner P. Anorectal Crohn's Disease. *Surgical Clinics of North America*. 2019 Dec;99(6):1151–62.
13. Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China, Li J, Chen SN, Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China, Lin YY, Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China, et al. Diagnostic Accuracy of Three-Dimensional Endoanal Ultrasound for Anal Fistula: A Systematic Review and Meta-analysis. *Turk J Gastroenterol*. 2021 Nov 29;32(11):913–22.
14. Ratto C, Grillo E, Parello A, Costamagna G, Doglietto GB. Endoanal Ultrasound-Guided Surgery for Anal Fistula. *Endoscopy*. 2005 Aug;37(08):722–8.
15. Soker G, Gulek B, Yilmaz C, Kaya O, Arslan M, Dilek O, et al. The comparison of CT fistulography and MR imaging of perianal fistulae with surgical findings: a case-control study. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Aug;41(8):1474–83.
16. Khati NJ, Sondel Lewis N, Frazier AA, Obias V, Zeman RK, Hill MC. CT of acute perianal abscesses and infected fistulae: a pictorial essay. *Emerg Radiol*. 2015 Jun;22(3):329–35.
17. Liang C, Jiang W, Zhao B, Zhang Y, Du Y, Lu Y. CT imaging with fistulography for perianal fistula: does it really help the surgeon? *Clinical Imaging*. 2013 Nov 1;37(6):1069–76.
18. Kelley KA, Kaur T, Tsikitis VL. Perianal Crohn's disease: challenges and solutions. *CEG*. 2017 Feb 8;10:39–46.
19. Liang C, Lu Y, Zhao B, Du Y, Wang C, Jiang W. Imaging of Anal Fistulas: Comparison of Computed Tomographic Fistulography and Magnetic Resonance Imaging. *Korean J Radiol*. 2014;15(6):712–23.
20. Buchanan G, Halligan S, Williams A, Cohen CRG, Tarroni D, Phillips RK, et al. Effect of MRI on clinical outcome of recurrent fistula-in-ano. *The Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1661–2.

21. Garg P. Comparison of Preoperative and Postoperative MRI After Fistula-in-Ano Surgery: Lessons Learnt from An Audit of 1323 MRI At a Single Centre. *World J Surg.* 2019 Jun 1;43(6):1612–22.
22. Hubbard Y, Rizzolo D. What every PA needs to know about anorectal pain. *JAAPA.* 2019 Jan;32(1):1–7.
23. Mocanu V, Dang JT, Ladak F, Tian C, Wang H, Birch DW, et al. Antibiotic use in prevention of anal fistulas following incision and drainage of anorectal abscesses: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Surgery.* 2019 May;217(5):910–7.
24. Atkin GK, Martins J, Tozer P, Ranchod P, Phillips RKS. For many high anal fistulas, lay open is still a good option. *Tech Coloproctol.* 2011 Jun 1;15(2):143–50.
25. Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, Paquette IM, Saclarides TJ, Feingold DL, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum.* 2016 Dec;59(12):1117–33.
26. Pommaret E, Benfredj P, Soudan D, de Parades V. Sphincter-sparing techniques for fistulas-in-ano. *Journal of Visceral Surgery.* 2015 Apr 1;152(2, Supplement):S31–6.
27. Goos M, Manegold Ph, Grüneberger M, Thomusch O, Ruf G. Long-term results after endoanal advancement flap repair for fistulas-in-ano. How important is the aetiology? *Int J Colorectal Dis.* 2015 Mar 1;30(3):413–9.
28. Emile SH, Khan SM, Adejumo A, Koroye O. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) in treatment of anal fistula: An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the predictors of failure. *Surgery.* 2020 Feb 1;167(2):484–92.
29. Kelly ME, Heneghan HM, McDermott FD, Nason GJ, Freeman C, Martin ST, et al. The role of loose seton in the management of anal fistula: a multicenter study of 200 patients. *Tech Coloproctol.* 2014 Oct 1;18(10):915–9.
30. Ritchie RD, Sackier JM, Hodde JP. Incontinence rates after cutting seton treatment for anal fistula. *Colorectal Disease.* 2009;11(6):564–71.
31. Wasmann KA, de Groof EJ, Stellingwerf ME, D’Haens GR, Ponsioen CY, Geese KB, et al. Treatment of Perianal Fistulas in Crohn’s Disease, Seton Versus Anti-TNF Versus Surgical

- Closure Following Anti-TNF [PISA]: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020 Aug 1;14(8):1049–56.
32. Adamina M, Ross T, Guenin MO, Warschkow R, Rodger C, Cohen Z, et al. Anal fistula plug: a prospective evaluation of success, continence and quality of life in the treatment of complex fistulae. *Colorectal Disease*. 2014;16(7):547–54.
  33. Tao Y, Zheng Y, Han JG, Wang ZJ, Cui JJ, Zhao BC, et al. Long-Term Clinical Results of Use of an Anal Fistula Plug for Treatment of Low Trans-Sphincteric Anal Fistulas. *Med Sci Monit*. 2020 Dec 6;26:e928181.
  34. Damin DC, Rosito MA, Contu PC, Tarta C. Fibrin glue in the management of complex anal fistula. *Arq Gastroenterol*. 2009 Dec;46:300–3.
  35. Johnson EK, Gaw JU, Armstrong DN. Efficacy of Anal Fistula Plug vs. Fibrin Glue in Closure of Anorectal Fistulas. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2006 Mar;49(3):371.
  36. Ciocchi R, Farinella E, La Mura F, Cattorini L, Rossetti B, Milani D, et al. Fibrin glue in the treatment of anal fistula: a systematic review. *Ann Surg Innov Res*. 2009 Nov 14;3:12.
  37. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, Brown S, Cohen R, Hind D, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(10):1137–48.
  38. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, Von Roon A, Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Disease*. 2007;9(8):686–94.
  39. Patel SV, Patel SV, Ramagopalan SV, Ott MC. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC Surgery*. 2013 May 24;13(1):14.
  40. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002 Apr 1;122(4):875–80.
  41. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J, Cosnes J. Predictors of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar 1;130(3):650–6.



42. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2008 Jan 1;43(8):948–54.
43. Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World Journal of Gastroenterology*. 2012 Aug 7;18(29):3806–13.
44. Tsai L, McCurdy JD, Ma C, Jairath V, Singh S. Epidemiology and Natural History of Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022 Oct 1;28(10):1477–84.
45. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2014 Sep 1;63(9):1381–92.
46. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2001 Nov 1;121(5):1064–72.
47. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec;6(12):1002–14.
48. Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Digestive Diseases*. 2015;16(2):58–66.
49. Meserve J, Ma C, Dulai PS, Jairath V, Singh S. Effectiveness of Reinduction and/or Dose Escalation of Ustekinumab in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Dec;20(12):2728-2740.e1.
50. Lightner AL, Ashburn JH, Brar MS, Carvello M, Chandrasinghe P, van Overstraeten A de B, et al. Fistulizing Crohn's disease. *Current Problems in Surgery*. 2020 Nov;57(11):100808.
51. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2004 Feb 26;350(9):876–85.

52. Hyder SA, Travis SPL, Jewell DP, McC Mortensen NJ, George BD. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum*. 2006 Dec;49(12):1837–41.
53. Stellingwerf ME, van Praag EM, Tozer PJ, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open*. 2019 Jun;3(3):231–41.
54. Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR. A Prospective Evaluation of the Ligation of the Intersphincteric Tract Procedure for Complex Anal Fistula in Patients With Crohn's Disease. *Annals of Surgery*. 2014 Dec;260(6):1057.
55. Lynn PB, Carrano FM, Grieco M, Carter J, Grucela A, Bernstein MA. Ligation of the Intersphincteric Fistula Tract (LIFT) as a first approach in the surgical treatment of transsphincteric anal fistula is associated with modest initial success rates. *Surgery Open Digestive Advance*. 2023 Mar;9:100077.
56. Singh S, Ding NS, Mathis KL, Dulai PS, Farrell AM, Pemberton JH, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(7):783–92.
57. Cao D, Li W, Ji Y, Wang X, Cui Z. Efficacy and safety of FiLaC™ for perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2022 Oct 1;26(10):775–81.
58. Sluckin TC, Gispen WH, Jongenotter J, Hazen SJA, Smeets S, van der Bilt JDW, et al. Treatment of cryptoglandular fistulas with the fistula tract laser closure (FiLaC™) method in comparison with standard methods: first results of a multicenter retrospective comparative study in the Netherlands. *Tech Coloproctol*. 2022 Oct 1;26(10):797–803.
59. Nordholm-Carstensen A, Perregaard H, Hagen KB, Krarup PM. Fistula Laser Closure (FiLaC™) for fistula-in-ano—yet another technique with 50% healing rates? *Int J Colorectal Dis*. 2021 Sep 1;36(9):1831–7.
60. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RKS, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;40(7):741–9.

61. Meima-van Praag EM, van Rijn KL, Wasmann KATGM, Snijder HJ, Stoker J, D'Haens GR, et al. Short-term anti-TNF therapy with surgical closure versus anti-TNF therapy in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease (PISA-II): a patient preference randomised trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022 Jul 1;7(7):617–26.
62. Gu P, Kuenzig ME, Kaplan GG, Pimentel M, Rezaie A. Fecal Incontinence in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018 May 18;24(6):1280–90.
63. Kotze PG, Shen B, Lightner A, Yamamoto T, Spinelli A, Ghosh S, et al. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. *Gut*. 2018 Jun 1;67(6):1181–94.
64. Norton C, Dibley LB, Bassett P. Faecal incontinence in inflammatory bowel disease: Associations and effect on quality of life☆. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013 Sep 1;7(8):e302–11.
65. Chang S, Shen B, Remzi F. When Not to Pouch: Important Considerations for Patient Selection for Ileal Pouch–Anal Anastomosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017 Aug;13(8):466–75.
66. Kamal N, Motwani K, Wellington J, Wong U, Cross RK. Fecal Incontinence in Inflammatory Bowel Disease. *Crohns Colitis* 360. 2021 Feb 24;3(2):otab013.
67. Simillis C, Lal N, Pellino G, Baird D, Nikolaou S, Kontovounisios C, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing treatments for faecal incontinence. *International Journal of Surgery*. 2019 Jun 1;66:37–47.
68. Iqbal N, Dilke SM, Geldof J, Sahnun K, Adegbola S, Bassett P, et al. Is fistulotomy with immediate sphincter reconstruction (FISR) a sphincter preserving procedure for high anal fistula? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease*. 2021;23(12):3073–89.

## Priedai

ORIGINALAS NEBŪS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA  
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ  
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Dekanui prof. D. Jatužiui

2023-05-18 Nr. SR- 3438  
| 2023-05- Nr. GR-

[aleksas.lucka@gmail.com](mailto:aleksas.lucka@gmail.com)

### DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentas **Aleksas Lučka** rengdamas mokslinį darbą „Anorektinės fistulės diagnostika ir gydymas“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakingas darbo vadovas T. Poškus.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorius valdymui pavaduotoja  
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaite

M. Skardžiūtė [klinikiniai.tyrimai@santa.lt](mailto:klinikiniai.tyrimai@santa.lt)