

На правах рукописи

Алексеев Михаил Владимирович

**НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА: ФАКТОРЫ РИСКА,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ**

14.01.17 – Хирургия

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Шельгин Юрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Луцевич Олег Эммануилович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сидоров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий абдоминальным хирургическим отделением хирургического отдела Московского национально-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ларичев Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии №2 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » _____ 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.021.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Несостоятельность колоректального анастомоза (НА) наиболее частое и грозное осложнение в хирургии рака прямой кишки. Несмотря на достижения последних десятилетий в области хирургической техники, в настоящее время частота несостоятельности колоректального анастомоза остается на неизменно высоком уровне, достигая 24% [Branagan G., 2005, Paun B.C., 2010]. Несмотря на почти столетнюю историю резекций прямой кишки [Dixon C.F., 1939] и многочисленные результаты исследований, посвященные патогенезу и факторам риска возникновения НА, в настоящее время отсутствует четкий алгоритм профилактики НА у конкретного пациента.

Существует огромное количество факторов риска НА, которые можно разделить на факторы, связанные с пациентом (сахарный диабет, пол, возраст, ожирение, вредные привычки, наличие той или иной выраженной соматической патологии и другие) и факторы, связанные с заболеванием (локализация опухоли, перенесенная ранее химио- или химиолучевая терапия, распространенный характер, размеры опухоли, наличие осложнений опухоли и другие) [Тарасов М.А., 2016, Котельникова Л.П., 2015]. В различных исследованиях доказывается или опровергается влияние данных факторов на частоту возникновения НА [Черкасов М.Ф., 2019, Попов Д.Е., 2014]. Опиерирующий хирург никак не может повлиять на наличие данных факторов у конкретного пациента, но он может оценить риски возникновения НА. Также хирург может более внимательно отнестись к техническим аспектам формирования анастомоза (определение степени кровоснабжения, отсутствие натяжения низводимой кишки, проведение различных интраоперационных методов профилактики НА) и тем самым попытаться снизить риск возникновения НА.

Наряду с отсутствием натяжения анастомозируемых участков кишки, адекватное кровоснабжение пересеченных кишечных краев также является основой для заживления анастомоза. Однако, определить степень адекватности перфузии кишечной стенки в условиях стерильной операционной достаточно сложно [Липницкий Е.М., 2019]. В настоящее время существуют методы определения кровоснабжения кишечной стенки: лазерная доплеровская флоуметрия, спектроскопия в видимой и ближневолновой инфракрасной области спектра, а также интраоперационная ангиография [Boyle N.H., 2000, Hallbook O., 1996]. Однако, данные методы не применяются в широкой хирургической практике в связи со сложностью использования их в стерильных условиях операционной, необходимостью траты большого количества времени или их дороговизны. Несмотря на наличие данных технологий, для оценки адекватности кровоснабжения большинство хирургов предпочитают использовать визуальный

осмотр для определения кровотока - оценку цвета кишечной стенки, пульсации и степени кровоистечения из краевого сосуда при его пересечении. Этот метод достаточно субъективен, напрямую зависит от опыта хирурга и величины артериального давления.

В последние годы в колоректальной хирургии все чаще используется методика флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым с целью определения в реальном времени степени перфузии тканей [Kudszus S., 2010, Kim J.C., 2016]. Во время проведения данной диагностической процедуры определяется выраженность флуоресценции (свечения) индоцианина зеленого в тканях в ближнем инфракрасном свете. В инфракрасном свете препарат флуоресцирует и позволяет определить в реальном времени перфузию анастомозируемых участков кишки. Интенсивность флуоресценции коррелирует с кровоснабжением тканей и яркое свечение тканей – признак адекватной перфузии. Учитывая возможность объективной оценки кровоснабжения анастомозируемых участков во время операции на толстой кишке, интересным выглядит использование данного метода с целью профилактики НА, при этом для определения эффективности методики необходимо проведение рандомизированного проспективного исследования.

Актуальным также выглядит определение эффективности комплексного применения различных интраоперационных методов профилактики НА, что может привести к снижению частоты возникновения этого жизнеугрожающего осложнения. Также выявление независимых факторов риска на пред- или интраоперационном этапе позволит прогнозировать риск возникновения НА у конкретного пациента, что может помочь при выборе плана операции хирургом и решении вопроса о возможности формирования колоректального анастомоза.

Степень разработанности темы исследования. По данным литературы в настоящее время опубликованы результаты лишь одного рандомизированного исследования [De Nardi P., 2020], посвященного влиянию интраоперационной флуоресцентной ангиографии на частоту возникновения несостоятельности колоректального анастомоза. По результатам данного исследования в связи с небольшим количеством пациентов не была доказана эффективность ФА в виде снижения частоты НА – 5% против 9% ($P>0,05$). Очевидно, что необходимо проведение других рандомизированных исследований с большим количеством пациентов. Также следует отметить, что в различных исследованиях, как правило, изучается влияние конкретного метода профилактики на частоту НА и отсутствуют данные о целесообразности комплексного применения различных методов профилактики несостоятельности анастомоза у конкретного пациента.

Цель исследования

Улучшение непосредственных результатов лечения больных раком прямой или сигмовидной кишки путем снижения частоты несостоятельности колоректального анастомоза.

Задачи исследования

1. Провести мета-анализ исследований, посвященных флуоресцентной ангиографии, как методу профилактики несостоятельности колоректального анастомоза.
2. Оценить безопасность применения методики флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в колоректальной хирургии.
3. Оценить эффективность методики флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым как метода профилактики несостоятельности колоректального анастомоза.
4. Определить независимые факторы риска несостоятельности колоректального анастомоза.
5. Определить эффективность комплексного проведения интраоперационных методов профилактики несостоятельности колоректального анастомоза.
6. Создать номограмму с целью определения вероятности возникновения НА у конкретного пациента.
7. Определить влияние несостоятельности анастомоза на отказ от ликвидации превентивной стомы.

Научная новизна

На большом клиническом материале проведен анализ непосредственных результатов лечения больных раком прямой и сигмовидной кишки и изучена частота возникновения НА.

Проведен мета-анализ исследований, посвященных флуоресцентной ангиографии (ФА), как методу профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, по результатам которого показана эффективность применения интраоперационной флуоресцентной ангиографии в колоректальной хирургии в виде статистически достоверного снижения частоты НА – ОШ=0,58 (95% ДИ, 0,39-0,85, $p=0,006$) и, особенно, в хирургии рака прямой кишки - ОШ=0,28 (95% ДИ, 0,14-0,55, $p=0,0002$). Низкий уровень НА в группе пациентов с ФА можно объяснить лучшим кровоснабжением анастомозируемых участков.

Показано, что применение методики интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в колоректальной хирургии является безопасной для пациента, так как не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений – 12,3% против 13,2%

($p=0,88$), при этом все осложнения имеют специфический для колоректальной хирургии характер.

В рамках данной диссертационной работы было проведено проспективное рандомизированное исследование, по результатам которого выявлено, что проведение интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым позволяет снизить общую частоту НА с 16,3% до 9,1% ($p=0,04$) за счет уменьшения частоты рентгенологической НА с 11% до 3,7% ($p=0,01$). Также отмечается снижение частоты несостоятельности анастомозов при низкой передней резекции прямой кишки с 25,7% до 14,4% ($p=0,04$) за счет снижения частоты несостоятельности степени А - с 18,3% до 6,3% ($p=0,01$).

По результатам проведенного многофакторного анализа выявлено независимое влияние на риск возникновения НА следующих факторов: мужской пол – ОШ=3,8 (95%ДИ: 1,8-8,1), $p=0,001$, локализация анастомоза на высоте менее 6,5 см от края ануса – ОШ=3,1 (95%ДИ: 1,3-7,5), $p=0,01$, возраст моложе 62,5 лет – ОШ=2,1 (95%ДИ: 1,1-4,1), $p=0,03$, проведение интраоперационной флуоресцентной ангиографии – ОШ=0,4 (95%ДИ: 0,2-0,8), $p=0,01$. По результатам данного анализа была создана номограмма, позволяющая определить вероятность возникновения НА у конкретного пациента, при этом риск возникновения НА колеблется от 0% до 58%. Показано, что комплексное применение таких методов профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, как флуоресцентная ангиография, воздушная проба и дополнительное укрепление анастомоза, позволяет снизить частоту НА с 25% до 7% ($p=0,001$).

Также по результатам многофакторного анализа выявлены независимые факторы риска отказа от ликвидации превентивной стомы: возникновение любой степени НА - ОШ=6,5 (95%ДИ: 2,2–18,8), $p=0,001$ и IV стадия рака - ОШ=7,2 (95%ДИ: 1,9–27,6), $p=0,004$.

Теоретическая и практическая значимость работы

Внедрение методики флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в рутинную клиническую практику колопроктологических и онкологических стационаров позволит улучшить непосредственные результаты лечения больных раком прямой и сигмовидной кишки в виде снижения частоты возникновения несостоятельности колоректального анастомоза.

Комплексное применение таких методов интраоперационной профилактики НА, как трансанальное или трансабдоминальное укрепление анастомоза, воздушная проба и флуоресцентная ангиография позволит снизить частоту несостоятельности колоректального анастомоза.

Применение разработанной номограммы на дооперационном этапе позволит определить риск возникновения НА в послеоперационном периоде у конкретного пациента. Учитывая тот факт, что НА является фактором риска отказа в дальнейшем от ликвидации превентивной стомы, при высоком риске возникновения НА по данным номограммы при выборе оперативного вмешательства следует обсуждать с пациентом возможность проведения оперативного вмешательства с постоянной колостомой, особенно у пациентов с IV стадией рака.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде проспективного рандомизированного исследования с набором большого количества пациентов. В рамках работы проведен обзор литературы и мета-анализ данных, в ходе которого были проанализированы все доступные публикации по результатам применения флуоресцентной ангиографии с целью определения кровоснабжения колоректального анастомоза. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. В работе применены современные статистические методики обработки и интерпретации информации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым является безопасным методом профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, так как не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и возникновению специфических осложнений.
2. Проведение интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым позволяет выявить неадекватное кровоснабжение, выбранного хирургом для формирования анастомоза, проксимального участка кишки в 19,3% случаев.
3. Флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым является эффективным методом профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, так как приводит к снижению частоты общей НА с 16,3% до 9,1% ($p=0,04$) за счет снижения рентгенологической НА с 11% до 3,7% ($p=0,01$), при этом не оказывает влияния на частоту клинической НА.
4. Независимыми факторами риска возникновения несостоятельности колоректального анастомоза являются: мужской пол, возраст моложе 62,5 лет, локализация анастомоза на высоте менее 6,5 см от края ануса, отказ от проведения флуоресцентной ангиографии.
5. Комплексное применение таких интраоперационных методов профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, как флуоресцентная ангиография, воздушная

проба и дополнительное укрепление анастомоза, позволяет снизить частоту НА с 25% до 7% ($p=0,001$).

6. Независимыми факторами риска отказа от ликвидации превентивной стомы являются: возникновение НА в послеоперационном периоде и IV стадия рака.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, а также использованием современных методов медицинской статистики. Различия считались статистически значимыми при значении $p<0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, а также закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Предварительные результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены на научных конференциях ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, 2017, 2018, 2020 гг.); научной конференции «Современные технологии в хирургии рака прямой кишки» (Рязань, 2018 г.); научной конференции «Организация колопроктологической службы, вопросы маршрутизации колопроктологических больных в Свердловской области» (Екатеринбург, 2018 г.); Российском колопроктологическом форуме (Суздаль, 2018 г., Москва, 2020 г.); научной конференции «Инновации в эндоскопической хирургии: тренды, которые могут стать стандартами» (Москва, 2018 г.); 30 Anniversary IASGO World Congress (Москва, 2018 г.); 13-th scientific and annual meeting of the European Society of Coloproctology (Nice, France, 2018 г.); 11-th International Congress of the EFR (Vienna, Austria, 2019 г.); 13-th International Conference of Surgery (Лодзь, Польша, 2019); 14-th scientific and annual meeting of the European Society of Coloproctology (Vienna, Austria, 2019 г.); бюро секции клинической медицины отделения медицинских наук РАН, 13.02.20 (Москва, 2020 г.). Результаты исследования опубликованы в 15 печатных работах в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) 02.11.2017 г. Апробация работы состоялась 9 сентября 2020 года на совместной научно-практической конференции с участием сотрудников отдела онкопроктологии и хирургического отделения онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Личный вклад автора

Соискателем выполнен обзор зарубежной и отечественной литературы по теме диссертации и выполнен мета-анализ, разработан дизайн исследования, проведена работа по сбору и статистическому анализу клинического материала. Соискатель непосредственно участвовал в лечении пациентов, включенных в данное исследование, и самостоятельно выполнил 30% хирургических вмешательств, при которых использовались исследуемые методики.

Соответствие диссертационной работы Паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования включает улучшение непосредственных результатов лечения больных раком прямой или сигмовидной кишки путем снижения частоты несостоятельности колоректального анастомоза, что соответствует п. 4 (экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику) Паспорта специальности 14.01.17 — Хирургия, а также п. 4 (дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии) Паспорта специальности 14.01.12 — Онкология.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Минздрава России, ФГАУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России и педагогическую практику кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на 198 страницах машинописного текста в редакторе Microsoft World 2013 for Mac, шрифтом Times New Roman кеглем 14 и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 206 источников, из них 41 – отечественный и 165 зарубежный. Диссертация включает 13 таблиц и иллюстрирована 48 рисунками.

Содержание работы.

Систематический обзор литературы и мета-анализ данных

Систематический обзор и мета-анализ выполнены в соответствии с рекомендациями the preferred reporting items for systematic review sand metaanalyses checklist (PRISMA) [Liberati A.].

Поиск литературы производился в электронных базах медицинской литературы PubMed, eLibrary.ru. Всего было обнаружено 117 исследований, посвященных применению флуоресцентной ангиографии (ФА) в колоректальной хирургии. Далее было исключены 41 неполнотекстовая публикация. Из 76 полнотекстовых публикаций было отобрано 8 исследований (Табл. 1), опубликованных с 2010 по 2019 годы и посвященных применению флуоресцентной ангиографии для определения жизнеспособности толстокишечного анастомоза – семь сравнительных нерандомизированных, из них – шесть ретроспективных, и одно проспективное рандомизированное исследование.

Таблица 1 - Характеристика, включенных в мета-анализ исследований

Автор	Год	Дизайн исследования	Число пациентов (основная: контрольная группы)	Средний возраст (основная: контрольная группы)	Изменение плана операции	Частота НА, % (основная: контрольная группы)
Kudszus et al.	2010	Ретроспективное	402 201:201	69:67,8	16,4%	3,5%:7,5%
Jafari et al.	2013	Ретроспективное	38 6:22	58:63	19%	6%:18%
Kin et al.	2015	Ретроспективное	346 173:173	58,2:58,1	4,6%	7,5%:6,4%
Kim et al.	2016	Проспективное	657 310:347	57:58	Нет данных	0,6%:5,2%*
Boni et al.	2017	Ретроспективное	80 42:38	69:67	4,7%	0%:5%
Dinallo et al.	2019	Ретроспективное	554 320:234	61,5:62,5	5,6%	1,3%:1,3%
Wada et al.	2019	Ретроспективное	149 48:101	66:67	27,1%	10,4%:6,9%
De Nardi et al.	2019	Проспективное рандомизированное	240 118:122	66,1:65,1	11%	5%:9%

Всего в мета-анализ было включено 2 466 пациентов, которым были проведены операции на толстой кишке с формированием межкишечного анастомоза, из них у 1218 пациентов была проведена интраоперационная методика флуоресцентной ангиографии с целью определения адекватности кровоснабжения анастомозируемых участков кишки (основная группа), при этом пациентам контрольной группы ФА не проводилась.

При оценке риска систематических ошибок в нерандомизированных исследованиях была использована шкала Ньюкасл-Оттава (NOS). При этом все работы набрали 6 и более баллов, что говорит о низком риске систематических ошибок в отобранных исследованиях.

По данным мета-анализа – в группе применения ФА в колоректальной хирургии частота НА составила от 0 до 10,4% и от 1,3 до 18% в контрольной группе. При построении forest plot (Рис. 5) выявлено статистически значимое влияние ФА на снижение частоты НА – ОШ=0,58 (95% ДИ, 0,39-0,85) ($p=0,006$).

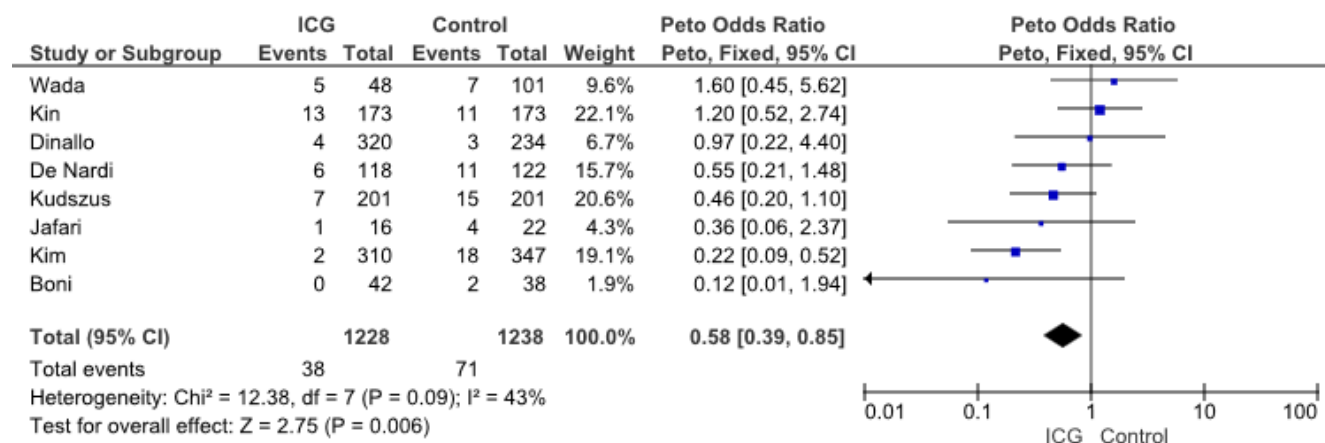


Рисунок 1 - Forest plot, демонстрирующий влияние ФА на частоту НА в колоректальной хирургии

Среди восьми отобранных для мета-анализа исследований, в четырех - пациентам были выполнены резекции прямой кишки с формированием колоректального анастомоза. По данным мета-анализа в группе применения ФА в хирургии рака прямой кишки частота НА колебалась от 0 до 10,4% и от 5 до 18% в контрольной группе. При построении forest plot (Рис. 2) выявлено еще более значимое влияние ФА на снижение частоты несостоятельности анастомозов при низких передних резекциях прямой кишки – ОШ=0,28 (95% ДИ, 0,14-0,55) ($p=0,0002$).

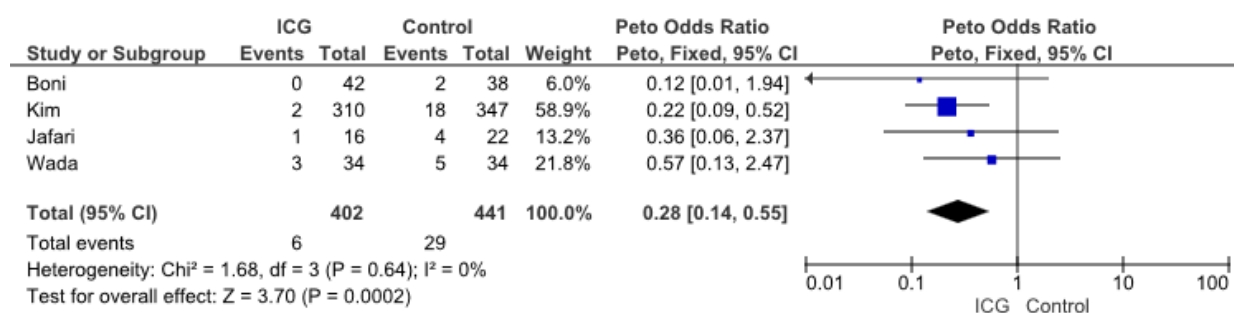


Рисунок 2 - Forest plot, демонстрирующий влияние ФА на частоту НА в хирургии рака прямой кишки

Данный мета-анализ имеет следующие ограничения: все исследования, кроме одного [De Nardi, 2019], носят нерандомизированный характер, что снижает его доказательную ценность. Таким образом, проведенный мета-анализ показал, что применение ФА в колоректальной хирургии по поводу колоректального рака и, особенно, в лечении рака прямой кишки выглядит многообещающей методикой, которая может быть внедрена в клиническую практику для профилактики НА, однако необходимо проведение хорошо спланированных рандомизированных исследований с целью увеличения доказательной базы эффективности данной методики.

Материалы и методы

Данная диссертационное исследование состояло из четырех этапов, на которых были изучены результаты обследования, хирургического лечения и послеоперационного наблюдения у 429 больных с новообразованиями прямой и сигмовидной кишки, которым выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции толстой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза. На первом этапе было проведено пилотное проспективное исследование, объединившее результаты операций у 52 пациентов, которым перед формированием анастомоза была проведена флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым с целью объективной оценки степени кровоснабжения анастомозируемых участков кишки (Табл. 2). Критериями включения в исследование были: формирование колоректального анастомоза циркулярным сшивающим аппаратом и техническая возможность проведения флуоресцентной ангиографии. Критериями исключения были: отказ пациента от участия в исследовании и аллергия на индоцианин зеленый или на препараты йода. Первичной точкой исследования была частота несостоятельности колоректального анастомоза. Вторичными точками исследования были оценка безопасности методики и технические аспекты ее проведения.

Таблица 2 - Характеристика пациентов пилотного исследования (n=52)

Характеристики	n=52
Возраст, лет, Me (min-max)	60 (32-83)
Пол, м/ж	15/37
Рак	52 (100%)
Стадия онкологического заболевания по UICC	
I	10 (19,2%)
II	16 (30,8%)
III	22 (42,3%)
IV	4 (7,7%)
Размер опухоли, мм, Me (min-max)	44 (15-100)
Предоперационная ХЛТ	7 (13,5%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² , Me (min-max)	27 (17-45)
Анестезиологический риск по шкале ASA	
I	22 (42,3%)
II	28 (53,9%)
III	2 (3,8%)
Сахарный диабет	2 (3,8%)
Курение	9/36 (25%)
Вид операции:	
<i>Низкая передняя резекция (НПР)</i>	36 (69,2%)
<i>Передняя резекция (ПР)</i>	12 (23,1%)
<i>Резекция сигмовидной кишки</i>	4 (7,7%)
Комбинированный характер операции	7 (13,5%)
Лапароскопическая резекция	28 (54%)
Мобилизация левого изгиба	16 (31%)
Флуоресцентная ангиография	52 (100%)
Изменение границ резекции	14 (27%)
Высота анастомоза от края ануса, см, Me (min-max)	7 (4-15)
«Высокий» анастомоз (9-15 см от края ануса)	16 (30,8%)
«Низкий» анастомоз (4-8 см от края ануса)	36 (69,2%)
Воздушная проба	40 (76,9%)
Положительная воздушная проба	7/40 (17,5%)
Укрепление анастомоза	20 (38,5%)
Формирование превентивной стомы	40 (76,9%)

Длительность операции, мин, Me (min-max)	201 (120-360)
Интраоперационная кровопотеря, мл, Me (min-max)	107 (50-1100)
R1 резекция	2/52 (3,8%)
Послеоперационный койко-день, дни, Me (min-max)	8 (5-33)

На втором этапе было проведено проспективное сравнительное рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено 377 пациентов (Табл. 3). Пациенты, подходящие под критерии включения, были рандомизированы в две группы - стандартная колоректальная резекция с формированием аппаратного колоректального анастомоза с флуоресцентной ангиографией (основная группа – 187 пациентов) и колоректальная резекция с формированием анастомоза, но без проведения флуоресцентной ангиографии (контрольная группа – 190 пациентов). Критериями включения в исследование были: запланированный степлерный колоректальный анастомоз, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: аллергия или побочные реакции на индоцианин зеленый, йод или йодсодержащие красители. Первичной точкой исследования была частота несостоятельности колоректального анастомоза в обеих группах. Вторичные точки исследования: безопасность методики, частота послеоперационных осложнений. Сгенерированная компьютером рандомизация была использована для создания последовательности распределения пациентов в две группы исследования и контролировалась централизованно. Пациенты были рандомизированы непосредственно перед операцией при помощи закрытых конвертов.

Таблица 3 – Характеристика пациентов рандомизированного исследования (n=377)

Характеристики	Основная	Контрольная	P
Возраст, лет, Me (min-max)	63 (21-86)	63 (26-85)	0,57
Пол, м/ж	92/95	92/98	0,92
Аденома	4 (2,1%)	6 (3,2%)	n.s
Рак	183 (97,9%)	184 (96,8%)	n.s
Стадия онкологического заболевания по UICC:			
<i>0</i>	3 (1,6%)	7 (3,8%)	n.s
<i>I</i>	37 (20,2%)	25 (13,6%)	n.s
<i>II</i>	49 (26,8%)	46 (25%)	n.s
<i>III</i>	77 (42,1%)	87 (47,3%)	n.s
<i>IV</i>	17 (9,3%)	19 (10,3%)	n.s

Размер опухоли, мм, Me (min-max)	42 (10-85)	45 (7-150)	0,13
Предоперационная ХЛТ	20 (10,7%)	19 (10%)	0,87
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² , Me (min-max)	27 (18-43)	27 (17-42)	0,83
Физический статус пациента по шкале ASA:			
<i>I</i>	18 (9,6%)	22 (11,6%)	n.s
<i>II</i>	145 (77,6%)	143 (75,3%)	n.s
<i>III</i>	24 (12,8%)	25 (13,1%)	n.s
Сахарный диабет	15 (8%)	17 (8,9%)	0,85
Курение	37/143(25,9%)	25/138 (18,1%)	0,15
Вид операции:			
<i>Низкая передняя резекция (НПР)</i>	111 (59,4%)	105 (55,3%)	0,41
<i>Передняя резекция (ПР)</i>	59 (31,5%)	60 (31,6%)	n.s
<i>Резекция сигмовидной кишки</i>	17 (9,1%)	25 (13,1%)	n.s
Комбинированный характер операции	24 (12,8%)	35 (18,4%)	0,16
Лапароскопическая резекция	87 (46,5%)	77 (40,5%)	0,25
Мобилизация левого изгиба	51 (27,3%)	48 (25,3%)	0,73
Флуоресцентная ангиография	187 (100%)	-	-
Изменение границ резекции	36 (19,3%)	-	-
Высота анастомоза от края ануса, см, Me (min-max)	7 (4-15)	8 (4-15)	n.s
«Высокий» анастомоз (9-15 см от края ануса)	76 (40,6%)	85 (44,7%)	n.s
«Низкий» анастомоз (4-8 см от края ануса)	111 (59,4%)	105 (55,3%)	n.s
Воздушная проба	163 (87,2%)	157 (82,6%)	n.s
Положительная воздушная проба	24/163(14,7%)	23/157 (14,6%)	n.s
Укрепление анастомоза	101 (54%)	102 (53,7%)	n.s
Формирование превентивной стомы	133 (71,1%)	134 (70,5%)	n.s
Длительность операции, мин, Me (min-max)	176 (80-400)	185 (75-360)	n.s
Интраоперационная кровопотеря, мл, Me (min-max)	107 (50-1100)	103 (50-800)	n.s
R1 резекция	12 (6,4%)	12 (6,3%)	n.s
Послеоперационный койко-день, дни, Me (min-max)	8 (4-32)	8 (4-32)	n.s

На третьем этапе был проведен ретроспективный анализ результатов двух описанных выше проспективных исследований (всего 429 пациентов) с выявлением факторов риска и методов профилактики несостоятельности колоректального анастомоза посредством проведения унивариантного анализа и логистического регрессионного анализа (Табл. 4).

Таблица 4 - Общая характеристика всех пациентов, включенных в исследования (n=429)

Характеристики	n=429
Возраст, лет, Me (min-max)	62 (21-86)
Пол, м/ж	199/230
Аденома	10 (2,3%)
Рак	419 (97,7%)
Стадия онкологического заболевания по UICC:	
<i>0</i>	10 (2,4%)
<i>I</i>	72 (17,2%)
<i>II</i>	111 (26,5%)
<i>III</i>	186 (44,4%)
<i>IV</i>	40 (9,5%)
Размер опухоли, мм, Me (min-max)	43 (7-143)
Предоперационная ХЛТ	46 (10,7%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² , Me (min-max)	27 (17-45)
Физический статус пациента по шкале ASA:	
<i>I</i>	62 (14,5%)
<i>II</i>	316 (73,7%)
<i>III</i>	51 (11,9%)
Сахарный диабет	35 (8,2%)
Курение	71/317 (22,4%)
Вид операции:	
<i>Низкая передняя резекция (НПР)</i>	252 (58,7%)
<i>Передняя резекция (ПР)</i>	131 (30,6%)
<i>Резекция сигмовидной кишки</i>	46 (10,7%)
Комбинированный характер операции	66 (15,4%)
Лапароскопическая резекция	192 (44,8%)
Мобилизация левого изгиба	115 (26,8%)
Флуоресцентная ангиография	239 (55,7%)
Изменение границ резекции	50/239 (20,9%)
Высота анастомоза от края ануса, см, Me (min-max)	8 (4-15)
«Высокий» анастомоз (9-15 см от края ануса)	177 (41,3%)
«Низкий» анастомоз (4-8 см от края ануса)	252 (58,7%)
Воздушная проба	360 (83,9%)
Положительная воздушная проба	54/360 (15%)

Укрепление анастомоза	223 (52%)
Формирование превентивной стомы	307 (71.6%)
Длительность операции, мин, Me (min-max)	182 (75-400)
Интраоперационная кровопотеря, мл, Me (min-max)	106 (50-1100)
R1 резекция	26 (6,1%)
Послеоперационный койко-день, дни, Me (min-max)	9 (4-32)

На четвертом этапе был проведен анализ отдаленных результатов лечения пациентов с превентивными стомами из двух описанных выше проспективных исследований (всего 246 пациентов) с определением сроков ликвидации превентивных стом и выявлением факторов риска отказа от восстановительной операции посредством проведения унивариантного анализа и логистического регрессионного анализа (Табл. 5).

Таблица 5 - Общая характеристика пациентов с превентивной стомой, включенных в исследование (n=246)

Характеристики	n=246
Возраст, лет, Me (min-max)	62 (26-86)
Пол, м/ж	123/123
Аденома	6 (2,4%)
Рак	240 (97,6%)
Стадия онкологического заболевания по UICC:	
<i>0</i>	7 (2,9%)
<i>I</i>	47 (19,6%)
<i>II</i>	67 (27,9%)
<i>III</i>	99 (41,3%)
<i>IV</i>	20 (8,3%)
Размер опухоли, мм, Me (min-max)	44 (12-138)
Предоперационная ХЛГ	33 (13,4%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² , Me (min-max)	27 (17-45)
Физический статус пациента по шкале ASA:	
<i>I</i>	47 (19%)
<i>II</i>	172 (70%)
<i>III</i>	27 (11%)
Сахарный диабет	19 (7,7%)

Курение	57/198 (28,8%)
Вид операции:	
<i>Низкая передняя резекция (НПР)</i>	203 (82,5%)
<i>Передняя резекция (ПР)</i>	39 (15,9%)
<i>Резекция сигмовидной кишки</i>	4 (1,6%)
Комбинированный характер операции	38 (15,4%)
Лапароскопическая резекция	95 (38,6%)
Мобилизация левого изгиба	68 (27,6%)
Флуоресцентная ангиография	145 (58,9%)
Изменение границ резекции	37/145 (25,5%)
Высота анастомоза от края ануса, см, Ме (min-max)	7 (4-15)
«Высокий» анастомоз (9-15 см от края ануса)	43 (17,5%)
«Низкий» анастомоз (4-8 см от края ануса)	203 (82,5%)
Воздушная проба	187 (76%)
Положительная воздушная проба	38/187 (20,3%)
Укрепление анастомоза	87 (35,4%)
Формирование превентивной стомы	246 (100%)
Длительность операции, мин, Ме (min-max)	188 (90-400)
Интраоперационная кровопотеря, мл, Ме (min-max)	110 (50-1100)
R1 резекция	21 (8,5%)
Послеоперационный койко-день, дни, Ме (min-max)	10 (5-32)
Частота послеоперационных осложнений	36 (14,6%)
Частота любой НА	39 (15,9%)
Частота рентгенологической НА	26 (10,6%)
Частота клинической НА	13 (5,3%)

Следует отметить, что в данной работе мы использовали определение и классификацию НА International Study Group of Rectal Cancer (2010г.), в которой под несостоятельностью анастомоза понимается дефект целостности кишечной стенки в области анастомоза или резервуара, приводящий к сообщению просвета кишки с внекишечным компонентом (полостью или органом), абсцесс рядом с анастомозом также считается его несостоятельностью. При этом предлагается делить несостоятельность анастомоза на 3 степени – рентгенологическую бессимптомную, выявляемую при проктографии (степень А), клинически симптомную (степень

В) и клинически выраженную, требующую выполнения повторного оперативного вмешательства (степень С).

Результаты исследования

На первом этапе исследования 52 пациентам проведена интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым с целью объективного определения жизнеспособности анастомозируемых участков кишки после мобилизации толстой кишки, пересечения и перевязки сосудов брыжейки толстой кишки, выбора оперирующим хирургом оптимального места для формирования колоректального анастомоза, перед пересечением кишки и формированием анастомоза. Длительность флуоресцентной ангиографии составила 2-4 минуты и состояла из в/в введения препарата флуоресцента (индоцианин зеленый), распределения его по кровотоку и определения флуоресценции (свечения) в анастомозируемых участках кишки. При этом у 14 из 52 пациентов (27%) по данным флуоресцентной ангиографии отмечено отсутствие флуоресценции в выбранном для формирования анастомоза участке и наличие препарата в кровотоке лишь на 2-5 см проксимальнее. Данная ситуация была расценена как неадекватное кровоснабжение выбранного участка кишки, при этом производилось перемещение границы резекции в проксимальном направлении к зоне адекватного кровоснабжения. Далее формировали аппаратный колоректальный анастомоз.

Следует отметить безопасность данной методики, так как ни у одного пациента не наблюдалось каких-либо побочных или аллергических реакций на в/в введение препарата индоцианина зеленого. Так же не наблюдалось каких-либо сложностей у медицинского персонала при проведении методики. Готовый стерильный порошок индоцианина зеленого разводился в 5 мл физиологического раствора медицинской сестрой-анестезисткой, затем 1-1,5 мл готового раствора вводилось внутривенно через венозный катетер. Флуоресцентная ангиография осуществлялась оперирующим хирургом, при этом длительность проведения методики составила 2-4 минуты.

С целью определения безопасности методики в послеоперационном периоде проведена оценка частоты послеоперационных осложнений. Всего в послеоперационном периоде осложнения были выявлены у 5 (9,6%) из 52 пациентов, при этом все осложнения имели специфический для колоректальной хирургии характер, летальности не было.

По результатам пилотного исследования несостоятельность колоректального анастомоза выявлена у 4 (7,7%) пациентов, из них три пациента мужского пола 51, 62 и 73 лет и одна женщина 54 лет. Следует отметить, что данные НА не имели клинических проявлений, выявлены по данным проктографии и были рентгенологическими (степень А).

На втором этапе было проведено рандомизированное исследование определения влияния интраоперационной флуоресцентной ангиографии на частоту несостоятельности колоректального анастомоза. Триста семьдесят семь пациентов, подписавших информированное согласие, были включены в данное исследование. Перед операцией пациентов рандомизировали в две группы – основную, 187 пациентам которой выполнена резекция прямой и/или сигмовидной кишки с формированием аппаратного анастомоза и интраоперационная флуоресцентная ангиография, и контрольную, 190 пациентам которой была выполнена только резекция прямой и/или сигмовидной кишки с формированием анастомоза.

При выполнении ФА у 36 (19,3%) из 187 пациентов по данным флуоресцентной ангиографии отмечено неадекватное кровоснабжение 2-5 см выбранного для формирования анастомоза проксимального участка кишки, при этом выполнено изменение границ резекции в проксимальном направлении к зоне адекватного кровоснабжения. Не отмечено каких-либо побочных или аллергических реакций на в/в введение препарата индоцианина зеленого, также не наблюдалось каких-либо сложностей у медицинского персонала при проведении методики. В послеоперационном периоде осложнения были выявлены у 48 (12,7%) из 377 пациентов – у 23 (12,3%) и 25 (13,2%) пациентов основной и контрольной групп ($p=0,88$), соответственно, летальности не было.

С целью оценки эффективности исследуемой методики в качестве метода профилактики несостоятельности анастомоза была определена частота как клинической, так и рентгенологической НА в обеих группах (Табл. 6).

Таблица 6 - Частота несостоятельности анастомоза у пациентов рандомизированного исследования ($n=377$)

	Всего, n(%)	Основная группа, n(%)	Контрольная группа, n(%)	P
Общая НА	48 (12,7%)	17 (9,1%)	31 (16,3%)	0,04
Степень А	28 (7,4%)	7 (3,7%)	21 (11%)	0,01
Степень В	13 (3,4%)	6 (3,2%)	7 (3,7%)	1,0
Степень С	7 (1,9%)	4 (2,1%)	3 (1,6%)	0,72
НА, высокие анастомозы	5/162 (3,1%)	1/76 (1,3%)	4/86 (4,6%)	0,37
Степень А	2 (1,2%)	0 (0%)	2 (2,3%)	0,5
Степень В	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Степень С	3 (1,9%)	1 (1,3%)	2 (2,3%)	0,6
НА, низкие анастомозы	43/215 (20%)	16/111 (14,4%)	27/104 (25,7%)	0,04
Степень А	26 (12,1%)	7 (6,3%)	19 (18,3%)	0,01
Степень В	13 (6,1%)	6 (5,4%)	7 (6,7%)	0,78
Степень С	4 (1,9%)	3 (2,7%)	1 (1%)	0,62

По результатам проспективного рандомизированного исследования несостоятельность колоректального анастомоза выявлена у 48 (12,7%) пациентов, из них у 17 (9,1%) пациентов основной и 31 (16,3%) пациентов контрольной групп ($p=0,04$). Следует отметить, что в 13 (3,4%) наблюдений НА были степени В – 6 (3,2%) и 7 (3,7%) в основной и контрольной группах ($p=1,0$), соответственно. Несостоятельность анастомоза степени С, потребовавшая выполнения повторного оперативного вмешательства, развилась у 7 (1,9%) пациентов – у 4 (2,1%) и 3 (1,6%) в основной и контрольной группах ($p=0,72$), соответственно. Таким образом, статистически значимые различия между группами по частоте общей НА получены за счет возникновения НА степени А (рентгенологической). Данная НА была выявлена в 30-дневный период после операции по результатам рентгенологического исследования (проктография). При этом НА степени А была выявлена у 28 (7,4%) пациентов – у 7 (3,7%) и 21 (11%) в основной и контрольной группах ($p=0,01$), соответственно. Следует отметить, что проведение флуоресцентной ангиографии не позволяет полностью исключить НА, так как на возникновение данного осложнения влияет большое количество факторов и нарушение кровоснабжения – только один из них.

Дополнительно был проведен анализ частоты НА в зависимости от высоты расположения анастомоза, при этом пациенты были разделены на две группы – с высокими (9-15 см от края ануса, 162 пациента) и низкими (4-8 см от края ануса, 215 пациентов) анастомозами. В группе «высоких» анастомозов НА была выявлена у 5 (3,1%) пациентов – у 1 (1,3%) и у 4 (4,6%) в основной и контрольной группе ($p=0,37$), соответственно. Статистически значимых различий между различными степенями НА в обеих группах также не было. В группе «низких» анастомозов частота НА была ожидаемо выше и составила 20% - у 16 (14,4%) и 27 (25,7%) пациентов основной и контрольной групп ($p=0,04$), соответственно. Важно подчеркнуть, что нами не выявлено статистически значимых различий в частоте клинической (степени В и С) НА. В то же время рентгенологическая НА в основной группе встречалась существенно реже, чем в контрольной и составила 6,3% против 18,3% ($p=0,01$). Таким образом, по данным проведенного нами рандомизированного исследования установлено, что применение интраоперационной флуоресцентной ангиографии приводит к снижению частоты НА, особенно у пациентов, перенесших низкую переднюю резекцию прямой кишки.

На **третьем этапе** был проведен ретроспективный анализ результатов двух описанных выше проспективных исследований для выявления факторов риска и определения степени влияния методов профилактики на развитие несостоятельности колоректального анастомоза. Полученные результаты оценены с помощью унивариантного и логистического регрессионного

анализа. Всего в анализ было включено 429 пациентов (199 мужчин и 230 женщин), медиана возраста составила 62 (21-86) года.

Были исследованы следующие потенциальные факторы риска несостоятельности колоректального анастомоза: шкала анестезиологического риска по ASA, курение, размеры опухоли, индекс массы тела (ИМТ), комбинированный характер операции, сахарный диабет, лапароскопическая резекция, длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, мобилизация левого изгиба, изменение границы резекции после проведенной флуоресцентной ангиографии, позитивная воздушная проба, возраст, пол, предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ), тип операции – низкая передняя резекция или передняя резекция (ПР)/резекция левых отделов (РЛО), высота расположения анастомоза от края ануса, формирование превентивной стомы, циторедуктивный характер операции (R1 резекция), проведение воздушной пробы, трансанальное или трансабдоминальное укрепление анастомоза, проведение флуоресцентной ангиографии. Таким образом, всего в анализ было включено 22 фактора.

По результатам унивариантного анализа были определены факторы риска, которые не приводят к увеличению риска возникновения НА (Рис. 3).

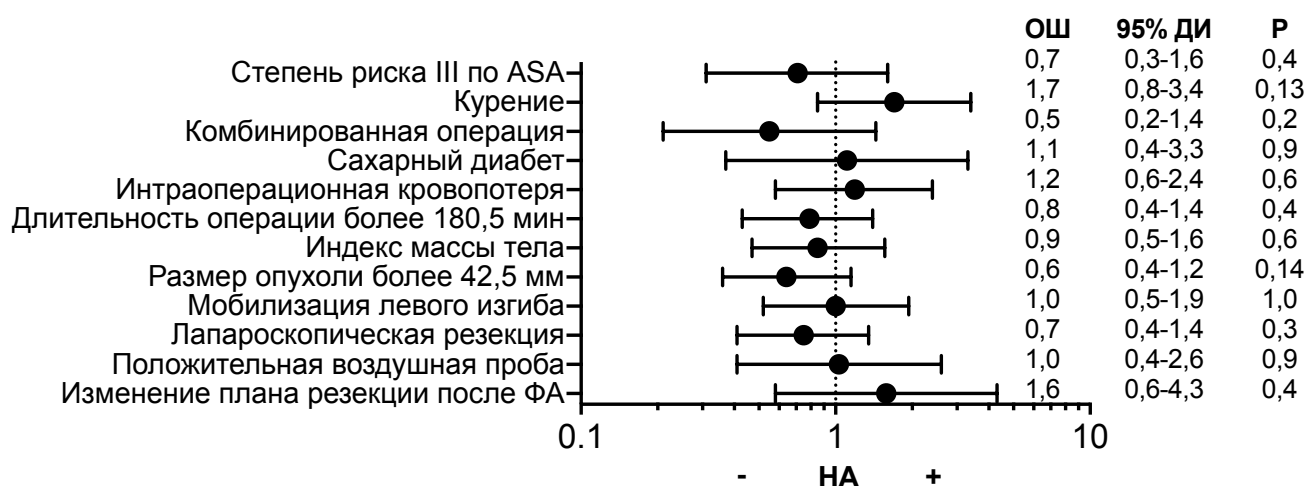


Рисунок 3 - Факторы риска, не влияющие на частоту несостоятельности анастомоза (унивариантный анализ)

Показатели отношения шансов демонстрируют, что такие факторы риска, как: степень анестезиологического риска III по ASA – ОШ=0,7 (95% ДИ 0,3-1,6, p=0,4), курение – ОШ=1,7 (95% ДИ 0,8-3,4, p=0,13), комбинированная операция – ОШ=0,5 (95% ДИ 0,2-1,4, p=0,2), сахарный диабет – ОШ=1,1 (95% ДИ 0,4-3,3, p=0,9), интраоперационная кровопотеря – ОШ=1,2 (95% ДИ 0,6-2,4, p=0,6), длительность первичной операции более 180,5 минут – ОШ=0,8 (95% ДИ 0,4-1,4, p=0,4), индекс массы тела – ОШ=0,9 (95% ДИ 0,5-1,6, p=0,6), размер опухоли более

42,5 мм – ОШ=0,6 (95% ДИ 0,4-1,2, p=0,14), мобилизация левого изгиба – ОШ=1,0 (95% ДИ 0,5-1,9, p=1,0), лапароскопическая резекция – ОШ=0,7 (95% ДИ 0,4-1,4, p=0,3), положительная воздушная проба – ОШ=1,0 (95% ДИ 0,4-2,6, p=0,9), изменение плана резекции после ФА – ОШ=1,6 (95% ДИ 0,6-4,3, p=0,4), не оказывают влияния на частоту развития несостоятельности колоректального анастомоза.

Вместе с тем, выявленные по результатам унивариантного анализа, показатели отношения шансов продемонстрировали, что такие факторы как: возраст менее 62,5 лет повышает риск НА в 1,9 раза (95% ДИ 1,03-3,4, p=0,04), R1 резекция - в 2,9 раза (95% ДИ 1,1-7,3, p=0,02), необходимость формирования превентивной стомы - в 7,5 раз (95% ДИ 2,3-24,7, p=0,001), высота анастомоза менее 6,5 см от края ануса - в 5,7 раз (95% ДИ 2,9-11,1, p=0,001), проведение предоперационной ХЛТ - в 3,0 раза (95% ДИ 1,4-6,3, p=0,003), мужской пол - в 4,1 раза (95% ДИ 2,1-7,9, p=0,001), выполнение низкой передней резекции - в 7,9 раз (95% ДИ 3,1-20,3, p=0,001). С другой стороны, следующие методы профилактики снижают частоту НА: укрепление анастомоза при помощи формирования дополнительных швов - ОШ=0,4 (95% ДИ 0,2-0,8, p=0,01), проведение воздушной пробы - ОШ=0,5 (95% ДИ 0,3-1,04, p=0,06), и флуоресцентная ангиография - ОШ=0,5 (95% ДИ 0,3-0,9, p=0,02), оказывают достоверное влияние на риск развития несостоятельности анастомоза (Рис. 4).

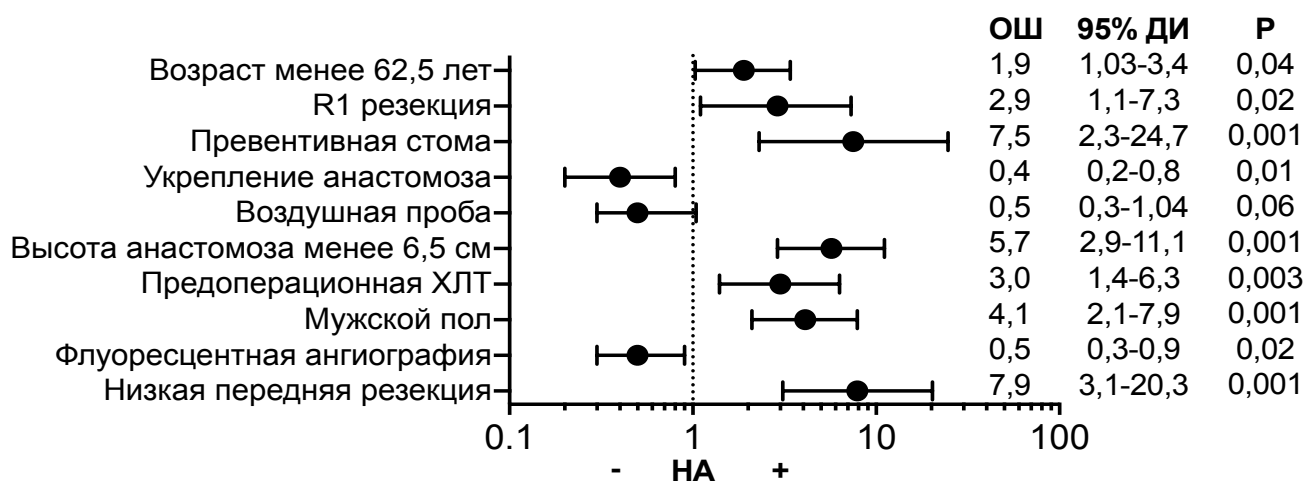


Рисунок 4 - Факторы риска, оказывающие влияние на частоту несостоятельности анастомоза (унивариантный анализ)

При проведении мультивариантного анализа посредством логистической регрессии только 4 фактора показали свое независимое влияние на частоту НА (Табл. 7). Это мужской пол – ОШ=3,8 (95%ДИ: 1,8-8,1), p=0,001, локализация анастомоза на высоте менее 6,5 см от края ануса – ОШ=3,1 (95%ДИ: 1,3-7,5), p=0,01, возраст моложе 62,5 лет – ОШ=2,1 (95%ДИ: 1,1-4,1), p=0,03,

и проведение интраоперационной флуоресцентной ангиографии – ОШ=0,4 (95%ДИ: 0,2-0,8), p=0,01.

Таблица 7 - Факторы риска, оказывающие влияние на возникновение несостоятельности анастомоза (унивариантный и мультивариантный анализы)

Факторы риска	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Предоперационная ХЛТ нет да	1,0 3,0 (1,4-6,3)	0,003	1,0 1,2 (0,5-2,8)	0,6
Тип операции ПР НПР	1,0 7,9 (3,1-20,3)	<0,001	1,0 2,6 (0,6-12,3)	0,2
Воздушная проба нет да	1,0 0,5 (0,3-1,04)	0,06	1,0 1,1 (0,5-2,3)	0,9
Укрепление анастомоза нет да	1,0 0,4 (0,2-0,8)	0,01	1,0 1,1 (0,5-2,3)	0,7
R1-резекция нет да	1,0 2,9 (1,1-7,3)	0,02	1,0 1,6 (0,6-4,5)	0,3
Превентивная стома нет да	1,0 7,5 (2,3-24,7)	<0,001	1,0 1,2 (0,2-6,8)	0,8
Пол женский мужской	1,0 4,1 (2,1-7,9)	<0,001	1,0 3,8 (1,8-8,1)	<0,001
Высота анастомоза от края ануса > 6,5 см ≤ 6,5 см	1,0 5,7 (2,9-11,1)		1,0 3,1 (1,3-7,5)	
Возраст > 62,5 лет ≤ 62,5 лет	1,0 1,9 (1,03-3,4)	0,04	1,0 2,1 (1,1-4,1)	0,03
Флуоресцентная ангиография нет да	1,0 0,5 (0,3-0,9)		1,0 0,4 (0,2-0,8)	

Следует отметить, что по результатам мультивариантного анализа три показателя являются независимыми факторами риска несостоятельности колоректального анастомоза – мужской пол, возраст моложе 62,5 лет и локализация анастомоза на высоте менее 6,5 см, с другой стороны методика интраоперационной флуоресцентной ангиографии является методом профилактики данного осложнения.

В результате проведенной логистической регрессии была создана номограмма для предсказания возникновения НА у конкретного пациента (Рис. 5). В номограмму были включены четыре независимых фактора риска возникновения НА.

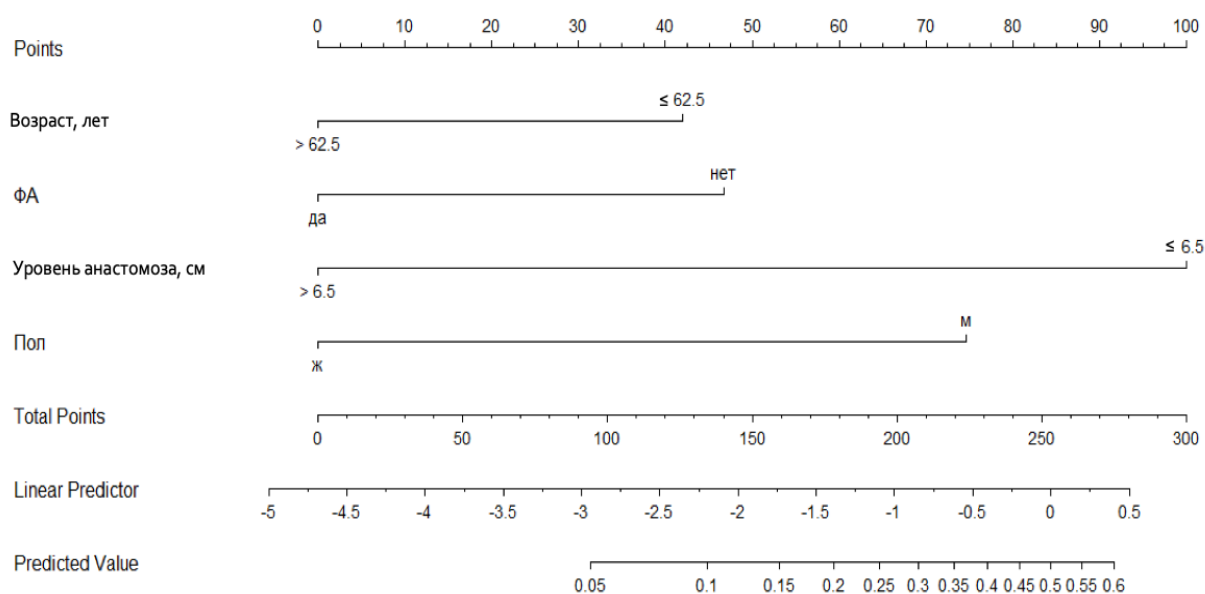


Рисунок 5 - Номограмма прогнозирования возникновения НА (n=429)

Каждому фактору были назначены следующие баллы: возраст моложе 62,5 лет – 42 балла, локализация анастомоза на высоте менее 6,5 см от края ануса – 100 баллов, мужской пол – 75 баллов, проведение флуоресцентной ангиографии – 0 баллов, а отказ данной методики – 47 баллов. При сочетании всех 4 факторов риска (мужчина моложе 62,5 лет с локализацией колоректального анастомоза на высоте менее 6,5 см от края ануса, которому не была проведена ФА) сумма баллов составляет 264 балла и вероятность развития НА в послеоперационном периоде составляет 58%. При отсутствии сочетания всех четырех факторов риска (женщина старше 62,5 лет с локализацией анастомоза выше 6,5 см от края ануса, которой интраоперационно перед формированием анастомоза выполнена флуоресцентная ангиография) сумма баллов равна нулю и соответственно риск развития НА был минимальным.

Для определения качества созданной номограммы посредством построения ROC-кривой была вычислена площадь под кривой, которая была равна 0,81 (95%ДИ 0,75-0,87, $p=0,0001$), что соответствует номограмме высокой предсказательной точности. При этом отрицательная прогностическая ценность (вероятность отрицательного результата при отрицательном тесте) – 90%, положительная прогностическая ценность (вероятность положительного результата при положительном тесте) – 58%, критерий Хосмера-Лемешоу 0,51, то есть данная модель номограммы хорошо согласована.

Для облегчения применения созданной номограммы в практической медицине были рассчитаны вероятности возникновения НА при сочетании различных факторов риска как у мужчин (Рис. 6), так и у женщин (Рис. 7).

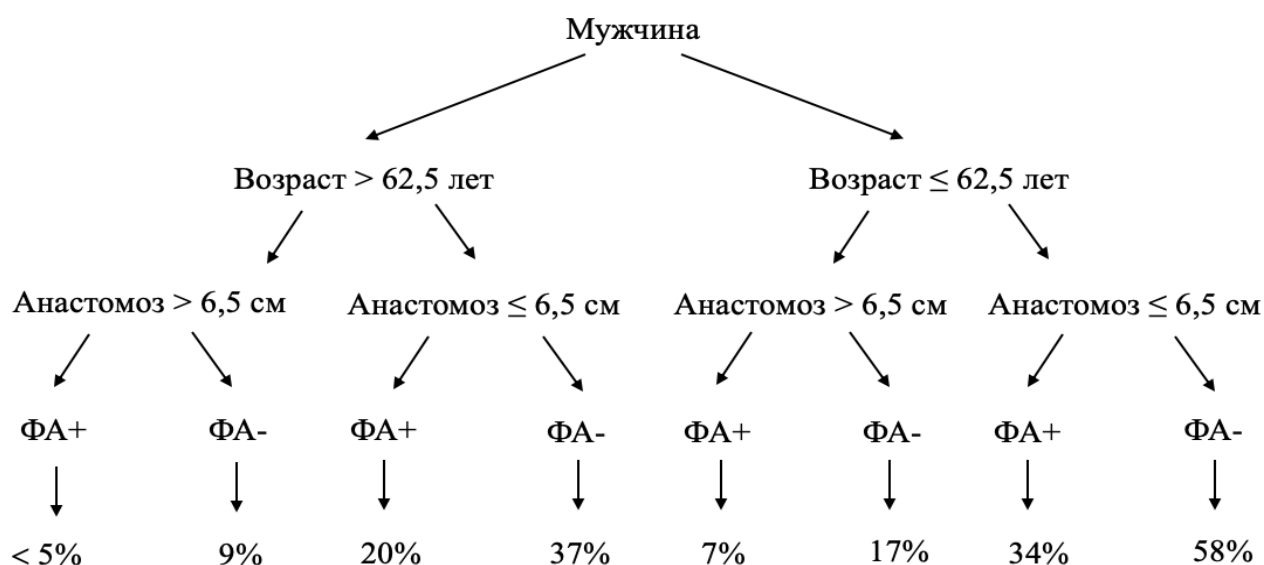


Рисунок 6 - Вероятность возникновения НА при сочетании различных факторов риска у мужчин (ФА – флуоресцентная ангиография)

Применение данных расчетов возможно при выборе плана операции хирургом с целью определения риска возникновения НА у конкретного пациента и решения вопроса о возможности формирования колоректального анастомоза. При этом стоит отметить, что при минимальном риске возникновения НА – прогностическая значимость номограммы составляет 90%, а при максимальном риске – 58%. По данным номограммы самый высокий риск развития НА – 58% наблюдается у мужчин моложе 62,5 лет, с локализацией колоректального анастомоза ниже 6,5 см от края ануса, которым не выполнялась интраоперационная флуоресцентная ангиография.

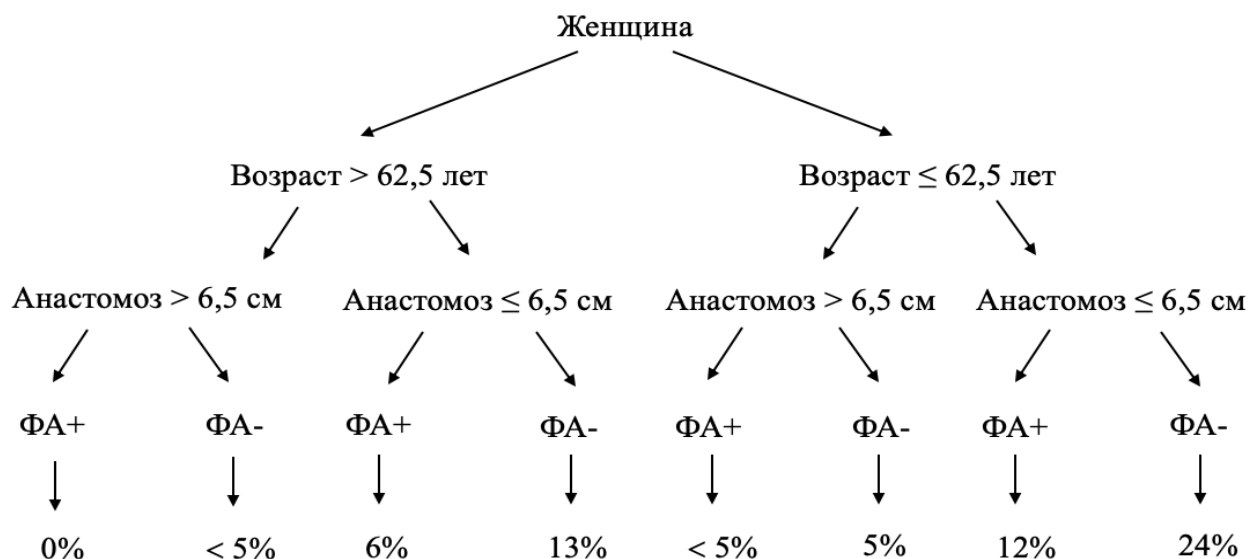


Рисунок 7 - Вероятность возникновения НА при сочетании различных факторов риска у женщин (ФА – флуоресцентная ангиография)

Также с целью определения влияния нескольких интраоперационных методов профилактики несостоятельности анастомоза на частоту ее возникновения и необходимость их рутинного применения, из 429 пациентов были отобраны пациенты, которым проведены все три метода профилактики НА (флуоресцентная ангиография, воздушная проба и дополнительное укрепление анастомоза). Всего таких пациентов оказалось 115, результаты лечения данной категории были сравнены с результатами лечения пациентов, которым не был проведен ни один из методов – 28 пациентов. При этом частота НА при проведении комплекса профилактических мер составила 7% (8 из 115 пациентов), а при их отсутствии – 25% (7 из 28 пациентов), $p=0,001$. Следует отметить, что предлагаемые методы профилактики достаточно просты, недорогостоящи и их проведение не приводит к значительному увеличению длительности операции. Комплексное применение этих методов позволяет снизить частоту возникновения НА в 3,5 раза с 25% до 7%.

На **четвертом этапе** исследования был проведен анализ факторов риска, влияющих на отказ от ликвидации превентивной стомы. Всего проанализировано 246 пациентов с превентивной стомой. Нами были определены сроки ликвидации превентивных стом и, посредством проведения унивариантного и логистического регрессионного анализа, выявлены факторы риска отказа от восстановительной операции.

При сроках наблюдения в среднем 18,3 (4,6-34,1) месяца с момента выполнения первичной операции стомы были закрыты у 210 (85,4%) пациентов, в среднем через 7,5 (2-26,5) месяцев. У 36 (14,6%) пациентов стомы не были закрыты по разным причинам при сроках наблюдения в среднем 14,7 (4,6-25,2) месяца. Причинами отказа от восстановительной операции были:

прогрессирование рака – 12 (4,9%), наличие несостоятельности анастомоза - 17 (6,9%) (степень А – 8 пациентов, степень В – 5, ранее выполненное разобщение анастомоза по поводу клинически выраженной НА степени С – 4) и отказ пациента от закрытия стомы по личным мотивам – 7 (2,8%). Следует отметить, что по результатам данного аудита в течение 12 месяцев после операции стомы были закрыты у 76,5% пациентов, при этом общая частота проведения восстановительных операций в рамках данного исследования составила 85,4%. При этом, можно предположить, что через 18 месяцев стомы будут закрыты у 88,6%, а в дальнейшем у 9,5% пациентов стомы не будут ликвидированы вовсе (Рис. 8).

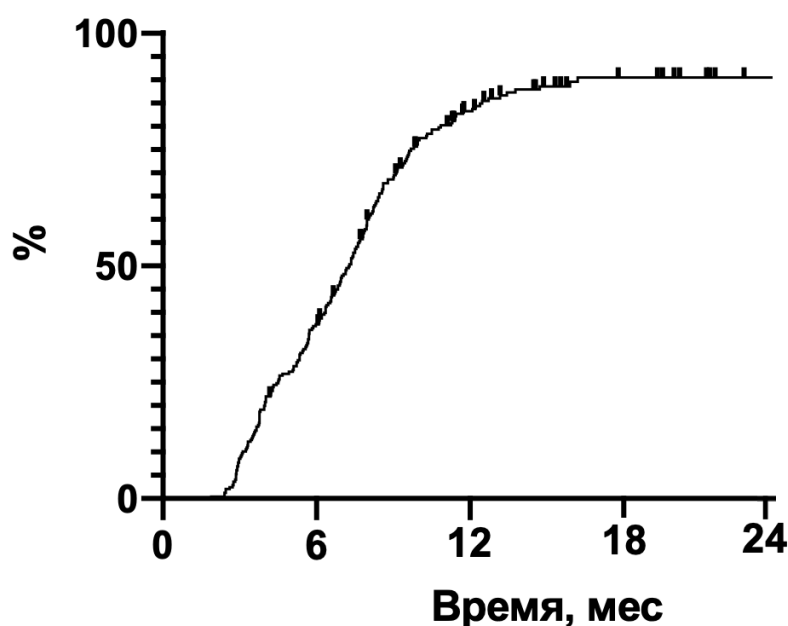


Рисунок 8 – 2-х летняя актуриальная динамика ликвидации превентивной стомы

При проведении унивариантного анализа были исследованы 27 потенциальных факторов риска, которые могут оказывать влияние на отказ от закрытия временной стомы: возраст, пол, курение, проведение предоперационной химиолучевой терапии, индекс массы тела, наличие сахарного диабета, III или IV стадия рака прямой кишки. Также оценены следующие параметры первичной операции по поводу рака прямой кишки и интраоперационные методы профилактики НА: длительность вмешательства, кровопотеря, размер первичной опухоли, радикальность по данным патоморфологического исследования, расстояние анастомоза от края ануса, проведение флуоресцентной ангиографии с ICG, изменение плана резекции после ФА, проведение воздушной пробы на герметичность анастомоза, положительная воздушная проба, характер первичной операции (передняя или низкая передняя резекция прямой кишки, лапароскопическим методом или нет, с резекцией соседних органов или нет), дополнительное укрепление анастомоза трансабдоминальным или трансанальным способом, мобилизация левого изгиба, возникновение

послеоперационных осложнений, послеоперационный койко-день. Также оценивалось возникновение общей или клинической НА, длительность наличия превентивной стомы.

По результатам унивариантного анализа такие показатели как: возраст менее 62,5 лет (ОШ = 1,6; 95%ДИ: 0,8–3,3; $p=0,2$), мужской пол (ОШ = 1,3; 95%ДИ: 0,6–2,6; $p=0,5$), курение (ОШ = 1,4; 95%ДИ: 0,7–3,2; $p=0,4$), III класс физического статуса по шкале ASA (ОШ = 2,3; 95%ДИ: 0,9–5,9; $p=0,08$), проведение предоперационной химиолучевой терапии (ОШ = 0,8; 95%ДИ: 0,3–2,4; $p=0,7$), индекс массы тела более 27,5 кг/м² (ОШ = 1,5; 95%ДИ: 0,7–3,0; $p=0,3$), наличие сахарного диабета (ОШ = 2,3; 95%ДИ: 0,8–6,7; $p=0,13$), длительность первичной операции более 182 мин (ОШ = 1,3; 95%ДИ: 0,6–2,6; $p=0,5$) и кровопотеря во время нее более 105 мл (ОШ = 1,4; 95%ДИ: 0,7–3,1; $p=0,3$), проведение флуоресцентной ангиографии с ICG (ОШ = 0,6; 95%ДИ: 0,3–1,3; $p=0,2$), изменение плана резекции после ФА (ОШ = 0,5; 95%ДИ: 0,2–2,0; $p=0,4$), проведение воздушной пробы на герметичность анастомоза (ОШ = 1,5; 95%ДИ: 0,7–3,2; $p=0,3$), положительная воздушная проба (ОШ = 1,0; 95%ДИ: 0,3–2,8; $p=1,0$), характер первичной операции - низкая передняя резекция прямой кишки (ОШ = 0,9; 95%ДИ: 0,3–2,1; $p=0,7$) и лапароскопический метод ее проведения (ОШ = 0,6; 95%ДИ: 0,3–1,2; $p=0,15$), дополнительное укрепление анастомоза трансабдоминальным или трансанальным способом (ОШ = 0,9; 95%ДИ: 0,4–1,9; $p=0,8$), мобилизация левого изгиба (ОШ = 1,6; 95%ДИ: 0,8–3,4; $p=0,2$), не являются факторами, препятствующими ликвидации превентивной стомы (Рис. 9).

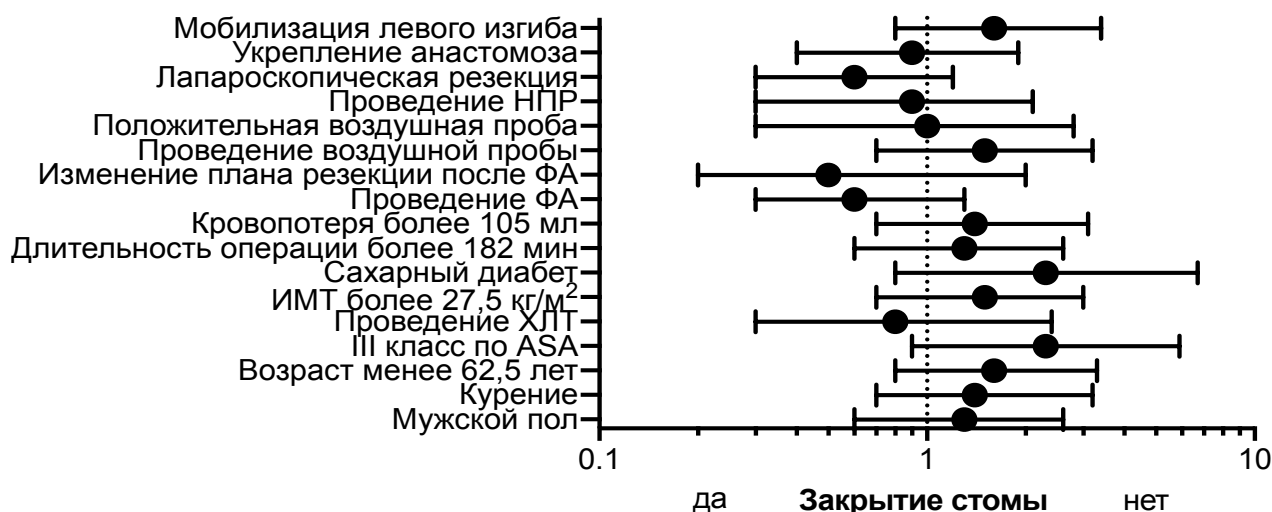


Рисунок 9 - Факторы риска, не оказывающие влияние на отказ от закрытия превентивной стомы (унивариантный анализ)

Таким образом, по данным унивариантного анализа следует отметить, что несмотря на снижение частоты НА при применении методов профилактики (флуоресцентная ангиография,

воздушная проба и укрепление анастомоза) они не оказывают влияния на вероятность ликвидации превентивной стомы в дальнейшем.

Вместе с тем, такие показатели, как: размер опухоли более 45,5 мм (ОШ = 2,3; 95%ДИ: 1,1–4,8, $p=0,02$), выполнение комбинированной операции (ОШ = 2,5; 95%ДИ: 1,1–5,7, $p=0,03$), выполнение циторедуктивной операции (R1-резекция) (ОШ = 2,6; 95%ДИ: 0,9–7,2, $p=0,06$), локализация анастомоза ниже 6,5 см от края ануса (ОШ = 2,1; 95%ДИ: 0,9–4,6, $p=0,06$), возникновение осложнений в послеоперационном периоде (ОШ = 3,9; 95%ДИ: 1,7–8,7, $p=0,001$), продолжительность послеоперационного койко-дня более 9,5 дней (ОШ = 2,4; 95%ДИ: 1,2–4,9, $p=0,02$), возникновение клинической НА (ОШ = 17,2; 95%ДИ: 4,9–59,6, $p=0,001$), возникновение любой степени НА (ОШ = 7,6; 95%ДИ: 3,5–16,8, $p=0,001$), III стадия рака (ОШ = 2,3; 95%ДИ: 1,1–5,2, $p=0,03$) и IV стадия рака (ОШ = 3,4; 95%ДИ: 1,2–9,2, $p=0,01$), являются факторами риска отказа от ликвидации превентивной стомы (Рис. 10).

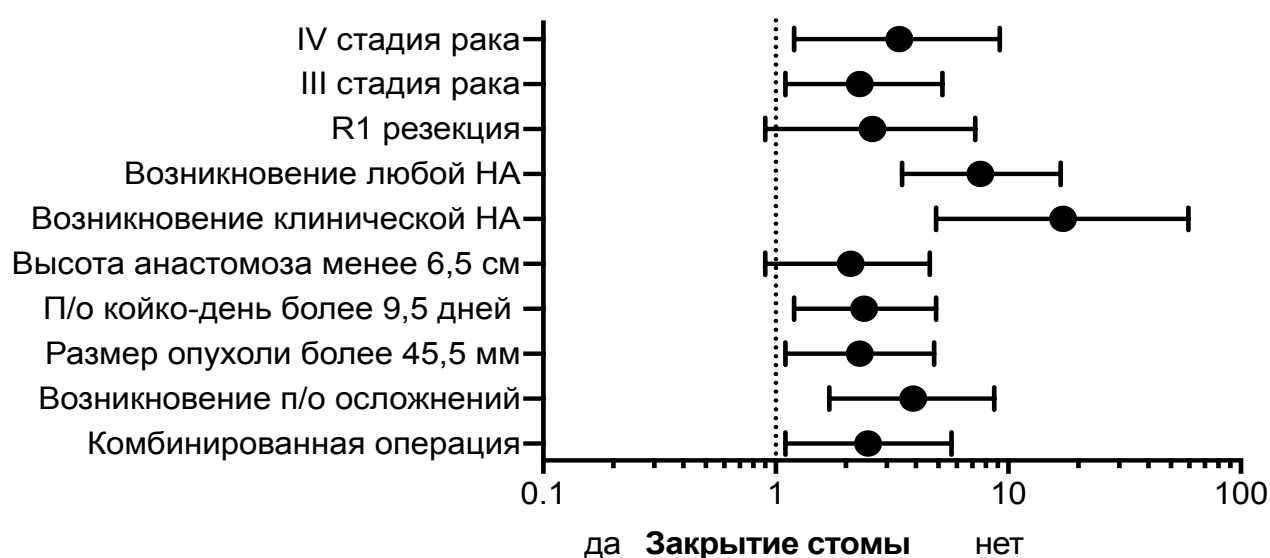


Рисунок 10 - Факторы риска, оказывающие влияние на отказ от закрытия превентивной стомы (унивариантный анализ)

По итогам мультивариантного анализа (Табл. 8) только два фактора оказали свое независимое влияние на отказ от ликвидации превентивной стомы: возникновение любой степени НА (ОШ = 6,5; 95%ДИ: 2,2–18,8, $p=0,001$) и IV стадия рака (ОШ = 7,2; 95%ДИ: 1,9–27,6, $p=0,004$).

В данном исследовании стоит отметить высокую частоту ликвидации временных стом – 85,4%. Следует отметить, что при рентгенологической НА у 69% пациентов удается ликвидировать стому, при этом увеличивается срок ее существования с 7 до 10 месяцев ($p=0,006$).

Однако, при сроке наблюдения 14 (7-24) месяцев у каждого третьего пациента (31%) с данной степенью НА стому закрыть не удастся, и она может стать постоянной.

Таблица 8 - Факторы риска, влияющие на ликвидацию превентивной стомы, по данным унивариантного и мультивариантного анализа

Фактор риска	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
	ОШ (95%ДИ)	P	ОШ (95%ДИ)	P
Размер опухоли ≤ 45,5 мм > 45,5 мм	1,0 2,3 (1,1-4,8)	0,02	1,0 2,2 (0,9-5,3)	0,07
Клиническая НА нет да	1,0 17,2 (4,9-59,6)	0,001	1,0 4,3 (0,5-33,7)	0,16
Любая степень НА нет да	1,0 7,6 (3,5-16,8)	0,001	1,0 6,5 (2,2-18,8)	0,001
Послеоперационный койко-день ≤ 9,5 > 9,5	1,0 2,4 (1,2-4,9)	0,02	1,0 1,2 (0,4-3,1)	0,83
Развитие послеоперационных осложнений нет да	1,0 3,9 (1,7-8,7)	0,001	1,0 0,6 (0,1-2,9)	0,53
Комбинированная операция нет да	1,0 2,5 (1,1-5,7)	0,03	1,0 1,7 (0,6-5,1)	0,34
III стадия нет да	1,0 2,3 (1,1-5,2)	0,03	1,0 1,9 (0,7-5,1)	0,18
IV стадия нет да	1,0 3,4 (1,2-9,2)	0,01	1,0 7,2 (1,9-27,6)	0,004
R1 резекция нет да	1,0 2,6 (0,9-7,2)	0,06	1,0 1,8 (0,5-6,2)	0,4
Высота анастомоза ≤ 6,5 см > 6,5 см	1,0 2,1 (0,9-4,6)	0,06	1,0 1,6 (0,6-4,0)	0,3

В результате проведенного четвертого этапа исследования можно сделать заключение, что IV стадия рака наряду с возникновением НА, являются факторами риска отказа от ликвидации превентивной стомы. Так, при IV стадии рака каждая третья временная стома становится постоянной, при возникновении любой степени НА – не ликвидируется практически каждая вторая стома, а при клинически значимой НА стома остается постоянной у 2/3 пациентов. При этом проведение интраоперационных методов профилактики НА (флуоресцентная ангиография, воздушная проба и укрепление анастомоза) влияет на снижение частоты НА, но не оказывает влияния на вероятность ликвидации превентивной стомы в дальнейшем. В связи с этим практическую значимость имеет номограмма прогнозирования риска возникновения НА. Так, при высоком риске возникновения НА в послеоперационном периоде при выборе объема оперативного вмешательства следует обсуждать с пациентом высокую вероятность отказа от закрытия временной стомы в дальнейшем и предлагать выполнение оперативного вмешательства с формированием постоянной колостомы.

Выводы

1. Проведенный мета-анализ показал эффективность применения интраоперационной флуоресцентной ангиографии в колоректальной хирургии в виде статистически достоверного снижения частоты НА – ОШ=0,58 (95% ДИ, 0,39-0,85) ($p=0,006$) и, особенно, в хирургии рака прямой кишки - ОШ=0,28 (95% ДИ, 0,14-0,55) ($p=0,0002$).

2. Применение методики интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в колоректальной хирургии является безопасным для пациента, так как не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений – 12,3% против 13,2% ($p=0,88$), при этом все осложнения имели специфический для колоректальной хирургии характер, а побочных или аллергических реакций выявлено не было.

3. В результате проведенного рандомизированного исследования установлено, что флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым является эффективным методом профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, так как приводит к снижению частоты НА с 16,3% до 9,1% ($p=0,04$) и позволяет выявить неадекватное кровоснабжение, выбранного хирургом для формирования анастомоза, участка кишки в 19,3% случаев.

4. Независимыми факторами риска возникновения несостоятельности колоректального анастомоза являются: мужской пол – ОШ=3,8 (95%ДИ: 1,8-8,1), $p=0,001$, локализация анастомоза на высоте менее 6,5 см от края ануса – ОШ=3,1 (95%ДИ: 1,3-7,5), $p=0,01$, возраст моложе 62,5 лет – ОШ=2,1 (95%ДИ: 1,1-4,1), $p=0,03$, а проведение интраоперационной

флуоресцентной ангиографии является методом профилактики НА – ОШ=0,4 (95%ДИ: 0,2-0,8), $p=0,01$.

5. Комплексное применение таких методов профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, как флуоресцентная ангиография, воздушная проба и дополнительное укрепление анастомоза, позволяет снизить частоту НА с 25% до 7% ($p=0,001$).

6. Созданная номограмма позволяет определить вероятность возникновения НА у конкретного пациента, при этом риск колеблется от 0% до 58%. При минимальном риске возникновения НА – прогностическая значимость номограммы составляет 90%, а при максимальном – 58%.

7. Независимыми факторами риска, влияющими на отказ от закрытия превентивной стомы, являются: IV стадия рака - ОШ=7,2 (95%ДИ: 1,9–27,6), $p=0,004$ и возникновение любой степени НА - ОШ=6,5 (95%ДИ: 2,2–18,8), $p=0,001$.

Практические рекомендации

1. Рутинное интраоперационное применение методики флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в лечении больных раком прямой и сигмовидной кишки рекомендуется проводить всем пациентам при формировании анастомоза, так как это позволяет снизить частоту возникновения НА.

2. Предлагаемую номограмму следует применять на дооперационном этапе с целью определения степени риска возникновения несостоятельности колоректального анастомоза в послеоперационном периоде у конкретного пациента.

3. При высоком риске возникновения НА по данным номограммы и/или наличии IV стадии рака при выборе оперативного вмешательства следует обсуждать с пациентом предпочтительность оперативного вмешательства с постоянной колостомой, так как велик шанс НА и отказа от ликвидации превентивной стомы у данной категории больных в послеоперационном периоде.

4. Для профилактики несостоятельности колоректального анастомоза рекомендуется комплексное применение таких интраоперационных методов, как трансанальное или трансабдоминальное укрепление анастомоза, воздушная проба и флуоресцентная ангиография.

Список сокращений

ФА – флуоресцентная ангиография

ICG – англ. «indocyanine green» - индоцианин зеленый

НА – несостоятельность анастомоза

Гр – Грэй, единица поглощенной дозы ионизирующего излучения (СИ)

КТ - компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПР – низкая передняя резекция прямой кишки

ПР – передняя резекция прямой кишки

РМЕ – англ. «partial mesorectal excision» - частичная мезоректумэктомия

СОД – суммарная очаговая доза

ТМЕ – англ. «total mesorectal excision» - тотальная мезоректумэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЭРУЗИ – эндоректальное ультразвуковое исследование

ОШ (OR) – англ. «Odds ratio» - отношение шансов

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Alekseev, M.V. A study investigating the perfusion of colorectal anastomoses using FLuorescence AnGiography: results of FLAG randomized trial / M.V. Alekseev, E.G. Rybakov, Yu.A. Shelygin et al // *Colorectal Disease*. – 2020. – 22(9). – P.1147-1153.
2. Arezzo, A. Intraoperative use of fluorescence with indocyanine green reduces anastomotic leak rates in rectal cancer surgery: an individual participant data analysis / A. Arezzo, E. Rybakov, M. Alekseev et al // *Surgical Endoscopy*. – 2020. – 34. – P.4281–4290.
3. Алексеев, М.В. Может ли флуоресцентная ангиография снизить частоту несостоятельности толстокишечных анастомозов (мета-анализ) / М.В. Алексеев, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // *Колопроктология*. – 2019. – Т.4. - №18. - С. 139-150.
4. Алексеев, М.В. Диагностическая ценность применения номограмм в прогнозировании возникновения несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы) / М.В. Алексеев, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // *Тазовая хирургия и онкология*. – 2019. - №9-3. - С. 27-33.
5. Балкаров, А.А. Роль укрепления колоректального анастомоза для профилактики его несостоятельности: систематический обзор литературы и метаанализ / А.А. Балкаров, А.А. Пономаренко, М.В. Алексеев и соавт. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2019. - №8. - С. 53-58.
6. Балкаров, А.А. Трансанальное и трансабдоминальное укрепление колоректального аппаратного анастомоза как метод профилактики несостоятельности: обзор литературы / А.А. Балкаров, М.В. Алексеев, Е.Г. Рыбаков, С.И. Севостьянов // *Онкологическая колопроктология*. – 2019. – Т.2. - №9. - С. 40-45.
7. Rybakov, E. Risk factors and inflammatory predictors for anastomotic leakage following total mesorectal excision with defunctioning stoma / E. Rybakov, Y. Shelygin, M. Alexeev et al // *Pol Przegl Chir*. – 2018. - 90(3). – P.25-32.
8. Шельгин, Ю.А. Мета-анализ методов лечения несостоятельности колоректального анастомоза / Ю.А. Шельгин, М.А. Нагудов, А.А. Пономаренко, М.В. Алексеев и соавт. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2018. - №8-2. - С. 30-41.
9. Алексеев, М.В. Применение интраоперационной флуоресцентной ангиографии в качестве метода профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, результаты проспективного исследования / М.В. Алексеев, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2018. - №8-2. - С. 47-51.

10. Балкаров, А.А. Укрепление колоректального анастомоза как метод профилактики его несостоятельности / А.А. Балкаров, Е.Г. Рыбаков, М.В. Алексеев и соавт. // Колопроктология. – 2018. – Т.66. - №4. - С. 16-24.
11. Рыбаков, Е.Г. Влияние несостоятельности анастомоза на онкологические результаты лечения больных раком прямой кишки / Е.Г. Рыбаков, Ю.А. Шельгин, М.В. Алексеев и соавт. // Онкологическая колопроктология. – 2018. – Т.2. - №8. - С.18-23.
12. Шельгин, Ю.А. Роль нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в диагностике несостоятельности низких колоректальных анастомозов / Ю.А. Шельгин, М.А. Тарасов, М.В. Алексеев и соавт. // Колопроктология. – 2017. – Т.62. - №4. - С. 74-81.
13. Алексеев, М.В. Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым – метод профилактики несостоятельности колоректального анастомоза (систематический обзор литературы) / М.В. Алексеев, Е.Г. Рыбаков, С.И. Севостьянов // Колопроктология. – 2017. – Т.62. - №4. - С.82-87.
14. Алексеев, М.В. Трансанальное укрепление низкого колоректального анастомоза: первый опыт и перспективы / М.В. Алексеев, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // Колопроктология. – 2016. – Т.4. - №58. - С.15-22.
15. Алексеев, М.В. Методы профилактики несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы) / М.В. Алексеев, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // Колопроктология. - 2015. – Т.54. - №4. - С. 46-56.