

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМ. А.Н. РЫЖИХ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АЛЕКСЕЕВ МИХАИЛ ВЛАДИМИРОВИЧ

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

14.01.17 – Хирургия, 14.01.12 – Онкология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Лауреат премии правительства РФ
в области науки и техники,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН Шельгин Ю.А.

Москва 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ		5
ГЛАВА 1.	Современное состояние проблемы несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы)	19
	1.1 Исторические аспекты и актуальность проблемы несостоятельности анастомоза в колоректальной хирургии.....	19
	1.2 Определение и классификация несостоятельности колоректального анастомоза.....	25
	1.3 Факторы риска несостоятельности анастомоза.....	27
	1.4 Прогнозирование возникновения несостоятельности колоректального анастомоза.....	33
	1.5 Влияние несостоятельности анастомоза на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком.....	37
	1.6 Влияние превентивной стомы на частоту несостоятельности колоректального анастомоза.....	38
	1.7 Другие методы профилактики несостоятельности колоректального анастомоза.....	40
	1.8 Мета-анализ исследований, посвященных флуоресцентной ангиографии, как методу профилактики несостоятельности колоректального анастомоза.....	45
	1.9 Факторы риска, влияющие на отказ от ликвидации превентивной стомы.....	52
	1.10 Заключение.....	56
ГЛАВА 2.	Материалы и методы	57
	2.1 Дизайн диссертационной работы.....	57

2.2	Общая характеристика принципов лечения пациентов в стационаре.....	59
2.3	Характеристика пациентов первого этапа исследования.....	65
2.4	Характеристика пациентов второго этапа исследования	68
2.5	Характеристика пациентов третьего этапа исследования.....	73
2.6	Характеристика пациентов четвертого этапа исследования	76
2.7	Методы исследования.....	80
2.8	Статистическая обработка результатов исследования.....	84
ГЛАВА 3.	Непосредственные результаты пилотного несравнительного проспективного исследования.....	88
ГЛАВА 4.	Непосредственные результаты проспективного рандомизированного исследования.....	101
ГЛАВА 5.	Факторы риска несостоятельности колоректального анастомоза.....	113
ГЛАВА 6.	Факторы риска, влияющие на отказ от ликвидации преентивной стомы.....	135
ГЛАВА 7.	Заключение.....	158
	ВЫВОДЫ.....	171
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	173
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	174

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

ВВЕДЕНИЕ

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% [18, 55, 156]. Несостоятельность может приводить к тяжелому течению послеоперационного периода у пациента, развитию сепсиса, увеличивает необходимость повторного оперативного вмешательства, повышает риск формирования постоянной стомы и уровень послеоперационной летальности. Несмотря на почти столетнюю историю резекций прямой кишки [47, 78] с формированием колоректального анастомоза и многочисленные результаты исследований, посвященные патогенезу и факторам риска возникновения НА, в настоящее время отсутствует четкий алгоритм профилактики НА у конкретного пациента.

Известно, что частота возникновения НА зависит от локализации анастомоза по отношению к анальному каналу, чем «ниже» располагается анастомоз – тем выше частота несостоятельности [13, 136, 170]. Так, в работе Bertelsen et al [50] показано, что при локализации опухоли на 10 см от края ануса риск возникновения НА возрастает в 2 раза (ОШ=2,0; 95%ДИ 1,2-3,1), при локализации на 7 см – более, чем в 3 раза (ОШ=3,6; 95%ДИ 1,8-7,1), а при локализации ниже 5 см – более, чем в 5 раз (ОШ=5,4; 95%ДИ 2,1-13,7). Несмотря на общепризнанный факт, что низкий анастомоз связан с более высокой частотой НА, достоверных данных о механизмах ее развития не имеется. Основными причинами могут быть – технические сложности при создании анастомоза в узком глубоком тазу, что приводит к локальному повреждению тканей, повышенному натяжению или плохому кровоснабжению анастомозируемых участков кишки. Хотя предложенные объяснения кажутся гипотетически возможными, остаются не совсем ясными причины многократного увеличения частоты НА при формировании низкого

колоректального анастомоза по сравнению с незначительными показателями несостоятельности во время вмешательств на ободочной кишке.

Возникновение несостоятельности анастомоза имеет значительные негативные последствия для пациента. Развитие данного осложнения приводит к возникновению абсцесса в полости малого таза, перитониту и сепсису у каждого второго больного [156], что увеличивает сроки пребывания пациента в стационаре, резко повышает стоимость лечения и приводит к гибели пациента в 10-16% случаев [5, 58, 142]. Чтобы избежать тяжелых последствий несостоятельности колоректального анастомоза, большинство хирургов формируют отключающую стому во время первичной операции или при возникновении НА [4, 28]. Считается, что данная мера не предотвращает возникновение НА, но приводит к снижению частоты возникновения сепсиса и перитонита [191]. Однако, несмотря на временный характер данной стомы у значительной части пациентов (19-40%) реконструктивные операции по ее ликвидации не выполняются по разным причинам [74, 154]. Кроме того, у пациентов, перенесших НА, отмечается плохая функция анального держания вследствие фиброза тканей в малом тазу, что также способствует отказу от ликвидации превентивной стомы у части пациентов.

Несостоятельность анастомоза влияет не только на непосредственные результаты лечения, но и, по данным некоторых авторов, может ухудшать отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки. Возникновение НА может повышать риск возникновения местного рецидива в 3-4 раза и снижать 5-летнюю безрецидивную выживаемость даже при 2 стадии рака до 58% [48, 120]. Предполагается, что возможный механизм, с помощью которого НА способствует возникновению местного рецидива, связан с наличием свободных жизнеспособных раковых клеток, присутствующих внутри просвета кишки, которые могут имплантироваться в зоне анастомоза [92, 180]. Этому может способствовать местная иммуносупрессия, связанная с воспалительным процессом в полости малого

таза, связанная с НА [79, 121]. Кроме того, задержка начала проведения или отказ от адъювантной химиотерапии у пациентов с НА, связаны с ухудшением выживаемости пациентов [51].

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) [25, 31, 37]. В различных исследованиях доказывается или опровергается влияние данных факторов на частоту возникновения НА [20, 27]. Оперирующий хирург никак не может повлиять на наличие данных факторов у конкретного пациента, он может только оценить риски возникновения НА. С другой стороны, хирург может повлиять на технические аспекты формирования анастомоза (определение степени кровоснабжения, отсутствие натяжения низводимой кишки, проведение различных интраоперационных методов профилактики НА) и тем самым снизить частоту возникновения НА.

Отсутствие натяжения анастомоза является одним из основополагающих аспектов правильной хирургической техники. Гипотетически, наличие данного фактора может увеличить риск возникновения НА [10, 29]. Доказать данный факт при помощи проведения клинических исследований достаточно сложно в связи с этическими нормами. Однако, по данным экспериментальных исследований, проведенных на животных, показано влияние натяжения анастомоза на увеличение частоты его несостоятельности [149, 186].

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 [3, 22]. В настоящее время существуют методы определения кровоснабжения кишечной стенки: лазерная доплеровская флоуметрия, спектроскопия в видимой и ближневолновой инфракрасной области спектра, а также интраоперационная ангиография [54, 102, 119]. Однако, данные методы не применяются в широкой хирургической практике в связи со сложностью использования их в стерильных условиях операционной, необходимостью траты большого количества времени во время операции 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. 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 свете 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 в лечении больных раком с целью профилактики НА.

Несмотря на проведение огромного количества научных исследований в течение последних десятилетий, совершенствование хирургической техники и инструментов, частота несостоятельности колоректального

анастомоза не снижается и остается на том же уровне [175]. Неспособность хирурга предсказать, у какого пациента может возникнуть НА, связана с тем фактом, что фундаментальный патогенез НА остается неизвестным.

Вышеперечисленные обстоятельства свидетельствуют об актуальности настоящего исследования, отражая нерешенные на сегодняшний день проблемы, связанные с несостоятельностью колоректального анастомоза. Определение эффективности применения различных интраоперационных методов профилактики НА могут позволить снизить частоту возникновения этого жизнеугрожающего осложнения. С другой стороны, выявление независимых факторов риска на пред- или интраоперационном этапе могут позволить прогнозировать риск возникновения НА у конкретного пациента. Таким образом, применение эффективных методов профилактики и прогнозирования приведет к снижению частоты несостоятельности колоректального анастомоза.

ЦЕЛЬЮ данного исследования является улучшение непосредственных результатов лечения больных раком прямой или сигмовидной кишки путем снижения частоты несостоятельности колоректального анастомоза.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **ЗАДАЧИ**:

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, которое возможно объективно определять при помощи данной методики.

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 снижения частоты рентгенологической НА с 11% до 3,7% ($p=0,01$), при этом не оказывает влияния на частоту клинической НА. Также стоит отметить снижение частоты несостоятельности «низких» анастомозов 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), $p=0,004$

Практическая значимость

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.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России и педагогическую практику кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

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.

Соответствие диссертации 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.

Публикации и апробация работы

По материалам исследования опубликовано 19 научных работ, включая 13 публикаций в ведущих журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских диссертаций:

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). – 1147-1153. DOI: 10.1111/codi.15037. Online ahead of print.
2. 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.
3. 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.
4. 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. // Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. - №8. - С. 53-58.
5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.4. - №66. - С. 16-24.
 9. 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.
 10. 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.4. - №62. - С. 74-81.
 11. 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.4. - №62. - С.82-87.

12. 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.
13. Алексеев, М.В. Методы профилактики несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы) / М.В. Алексеев, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // Колопроктология. - 2015. – Т.4. - №54. - С. 46-56.

Основные материалы диссертации представлены в виде устных докладов 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.);
- 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, отделение медицинских наук РАН, 13.02.20 (Москва, 2020 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на 198 страницах машинописного текста в редакторе Microsoft Word 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.

Искренне благодарю директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, заведующего кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Юрия Анатольевича Шельгина за предоставленную возможность выполнения и неоценимую помощь в подготовке данной диссертационной работы.

Считаю своим долгом выразить признательность и благодарность руководителю отдела онкопроктологии доктору медицинских наук, профессору РАН Евгению Геннадиевичу Рыбакову за неоценимую помощь в написании данной работы. Хочу выразить признательность всему коллективу отдела онкопроктологии. Отдельную благодарность приношу руководителю лаборатории патоморфологии к.м.н. Ольге Александровне Майновской, руководителю отдела ультразвуковой диагностики к.м.н. Трубачевой Юлии Леонидовне, руководителю отдела эндоскопической диагностики и хирургии профессору д.м.н. Виктору Владимировичу Веселову, руководителю отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии д.м.н. Ирине Владимировне Зароднюк и также сотрудникам данных подразделений за оказанную помощь.

Автор считает своим долгом упомянуть об ушедшем от нас профессоре Тамаре Семеновне Одарюк, поддержка и помощь которой была неоценима во всех начинаниях, как в хирургии, так и в научной работе.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Исторические аспекты и актуальность проблемы несостоятельности анастомоза в колоректальной хирургии

Передняя резекция прямой кишки с тотальной или частичной мезоректумэктомией является стандартом лечения рака прямой кишки. Достижения в области колоректальной хирургии и периоперационного лечения, такие как - применение сшивающих аппаратов, выполнение реконструкции прямой кишки, следование принципам мезоректумэктомии, соблюдение адекватных границ резекции и назначение неоадьювантной терапии, улучшили онкологические результаты лечения данной категории пациентов, при этом увеличилось количество сфинктеро-сохраняющих операций. Вместе с тем, восстановление кишечной непрерывности, то есть формирование колоректального анастомоза, является сложным этапом операции, вследствие потенциально высоких рисков развития в послеоперационном периоде несостоятельности анастомоза.

Колыбелью идеи формирования колоректального анастомоза по праву можно считать американский город Rochester, Minnesota, где в Saint Mary's Hospital в конце первого десятилетия прошлого века Donald C. Balfour совместно с William J. Mayo сформировали первый колоректальный анастомоз и в 1910 году впервые в мире описали технику его наложения [47].

Схема формирования колоректального анастомоза по Balfour D.C. была следующей (Рис. 1). Резиновую трубку диаметром в три четверти дюйма (около 2 см) проводят в прямую кишку до тех пор, пока конец не будет выступать из заднего прохода. Проксимальный конец с боковым отверстием вставляется в дистальный конец сигмовидной кишки на расстояние около трех дюймов (7-8 см). В полу дюйме (1,5 см) от

дистального края сигмовидной кишки при помощи шовного материала резиновая трубка фиксируется.

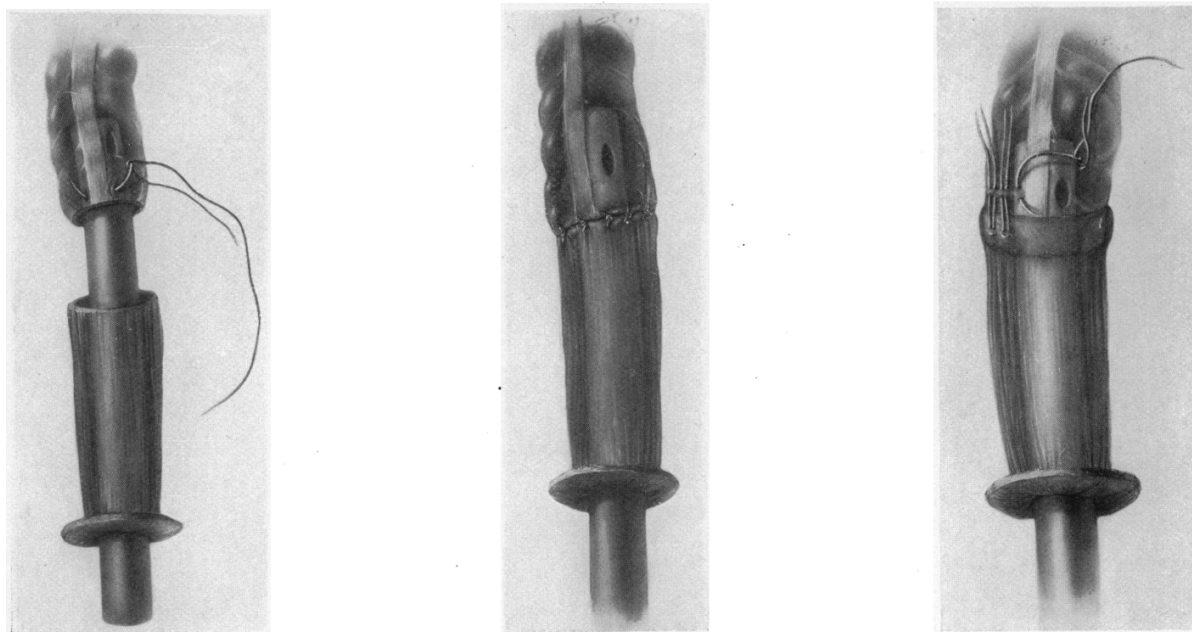


Рисунок 1 - Схема формирования анастомоза по Balfour DC [47]

Ассистент, потягивая за конец трубки со стороны заднего прохода, совмещает концы сшиваемой сигмовидной и прямой кишки. Хирург формирует анастомоз при помощи отдельных швов. Производится повторное потягивание за конец трубки для инвагинации дистального конца сигмовидной кишки на полдюйма (1-1,5 см), формируется второй ряд серозно-мышечных швов. Резиновая трубка остается в просвете кишки около шести дней, пока не произойдет рассасывание и отхождение фиксирующего шовного материала. Несмотря на подробное описание техники как передней резекции прямой кишки, так и формирования колоректального анастомоза, в то время данные операции считались онкологически неоправданными и небезопасными для пациента [141], предпочтение при хирургическом лечении рака прямой кишки отдавалось операции Гартмана или брюшно-промежностной экстирпации.

В 1919 году Saint Mary's Hospital был преобразован в ныне всемирно известную Mayo Clinic Hospital, где была продолжена работа по внедрению передней резекции в лечении рака прямой кишки. Так, с начала 30-х годов

прошлого века Claude F. Dixon совместно с Charles H. Mayo начали активно внедрять в ежедневную практику выполнение данной операции с формированием колоректального анастомоза. За почти 20-ти летний период Claude F. Dixon удалось выполнить около 500 передних или низких передних резекций прямой кишки и в 1948 году опубликована его классическая статья о методике и результатах проведения данных операций [77]. Стоит отметить, что в начале Dixon C.F. разбивал выполнение передней резекции прямой кишки на 3 этапа: формирование двуствольной трансверзостомы и подготовка пациента к основной операции, которая выполнялась через 2-3 недели. Далее через 3-4 недели после удаления опухоли выполнялась ликвидация двуствольной трансверзостомы. Колоректальный анастомоз автором формировался без проведения резиновой трубки, при этом анастомозируемые концы толстой кишки были закрыты при помощи мягких зажимов. Анастомоз был двурядный, при наличии технических трудностей при наложении швов по задней полуокружности допускался однорядный шов (Рис. 2).

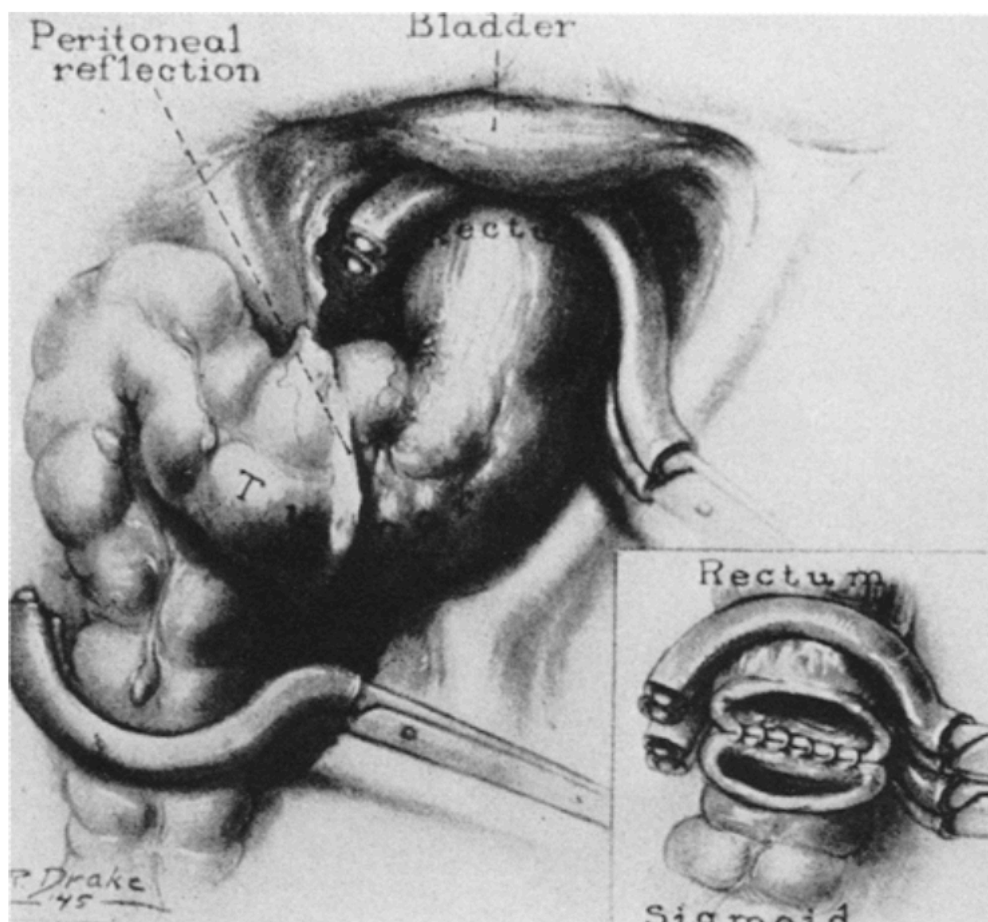


Рисунок 2 - Схема формирования анастомоза по Dixon C.F. [77]

В дальнейшем при наборе опыта автор отказался от формирования превентивной стомы на первом этапе и предпочитал сразу выполнять колоректальную резекцию с формированием анастомоза и формированием превентивной трансверзостомы в конце операции. Таким образом, благодаря работам Dixon C.F. была показана безопасность и онкологическая оправданность выполнения передней резекции прямой кишки, летальность не превышала 6%, а 5-летняя выживаемость составила 67%.

Несмотря на это, рутинное формирование колоректального анастомоза тормозило наличие технических трудностей при его формировании в условиях малого таза. Был необходим технический инструмент, упрощающий данный этап операции – сшивающий аппарат. Нельзя не отметить, что родиной создания циркулярного сшивающего аппарата, широко используемого в настоящее время при формировании

колоректального анастомоза во всем мире, является СССР. Всё началось в середине 60-х годов прошлого столетия, когда в Советском Союзе был разработан циркулярный сшивающий аппарат ПКС-25, который применялся для формирования пищеводно-желудочного и пищеводно-кишечного анастомоза. В конце 60-х годов аппарат был адаптирован для формирования толстокишечных анастомозов (серия КЦ и далее СПТУ), однако, у аппарата имелся ряд недостатков – необходимость загрузки скрепок вручную, многоразовость использования и, связанные с этим, трудности при послеоперационной антисептической обработке, а также возможность формирования только однорядного шва. Тем не менее в конце 60-х - начале 70-х годов в Научно-исследовательской лаборатории проктологии Минздрава РСФСР был накоплен опыт более 300 операций с применением степлерного шва при формировании сигморектального анастомоза [1, 2]. При этом с целью укрепления анастомоза дополнительно использовался цианакрилатный клей. Опыт передних резекций с формированием аппаратного колоректального анастомоза из данной клиники был опубликован в зарубежной литературе в 1975 году С.Н. Файном [82]. Всего было прооперировано 165 больных, при этом частота НА составила 3,6%, а летальность – 2,4%. Несмотря на первый опыт формирования аппаратного анастомоза, стоит отметить низкую частоту несостоятельности анастомоза.

После приобретения лицензии советский сшивающий аппарат был усовершенствован и в 1977 году, уже в США появился циркулярный сшивающий степлер с одноразовым картриджем для формирования двухрядного толстокишечного анастомоза, модификации которого используются хирургами до настоящего времени [9]. В 1979 году Ravitch и Steichen [166] описали методику формирования степлерного аппаратного колоректального анастомоза конец-в-конец, при этом культя прямой кишки фиксировалась на аппарате при помощи кисетного шва. В 1980 году Knight и Griffen [128] предложена другая методика, так называемая «combined or double stapling technique», при этом культя прямой кишки ушивалась

линейным сшивающим аппаратом. В настоящее время обе методики активно применяются в хирургической практике при формировании как высоких, так и низких колоректальных анастомозов.

Вместе с тем, внедрение в клиническую практику сшивающих аппаратов не решило проблему несостоятельности колоректального анастомоза [6]. Так, частота клинически значимой НА в 80-е годы прошлого века достигала 11% [114], при этом в настоящее время ее частота находится на том же уровне - 10% [87]. Соответственно, при поиске в базе данных PubMed по ключевым словам «несостоятельность в колоректальной хирургии» найдено более 1800 публикаций. Стоит отметить, что количество публикаций, посвященных данному осложнению, прогрессивно увеличивалось с единичных публикаций в начале 80-х годов прошлого века до сорока в начале 2000-х годов и, наконец, до ста восьмидесяти в год в настоящее время (Рис. 3).

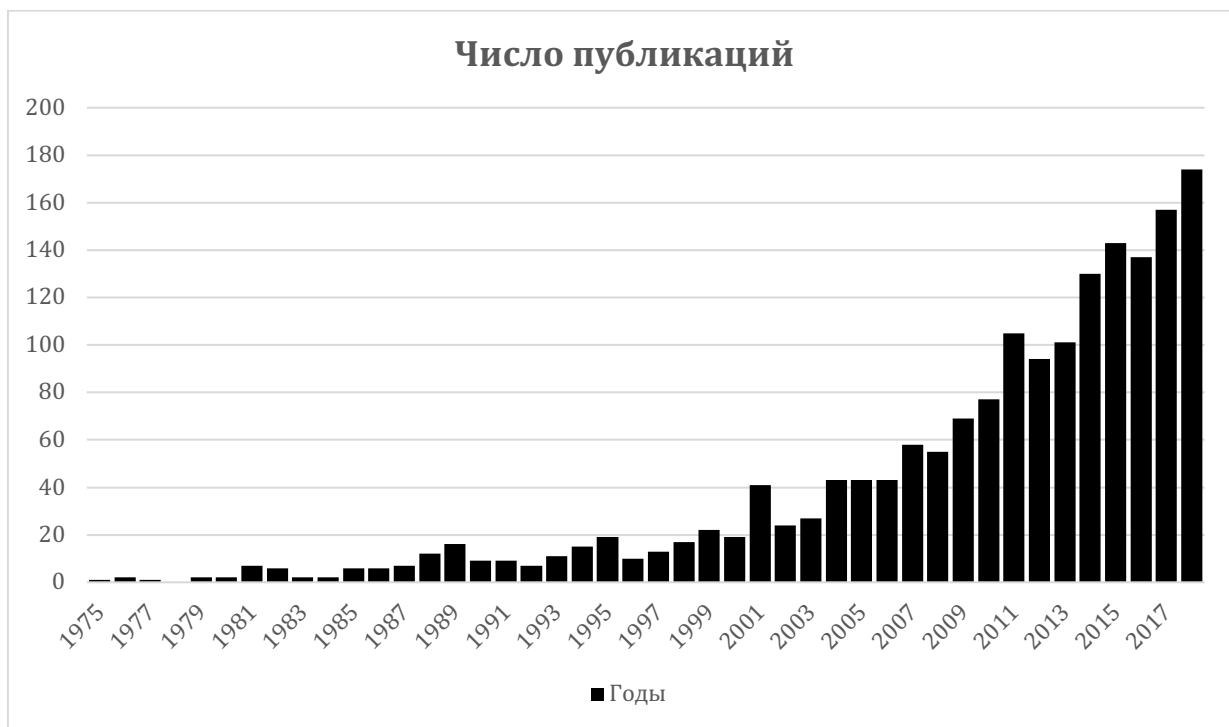


Рисунок 3 - Число публикаций, посвященных несостоятельности анастомоза по данным PubMed

Хорошо известно, что НА является грозным осложнением в колоректальной хирургии, требующем назначения дополнительной терапии,

иногда повторного оперативного вмешательства [36]. Так, возникновение клинически значимой НА приводит к необходимости релапаротомии у 5,6% пациентов, длительного нахождения больного в палате интенсивной терапии в 19,4% случаев и увеличения срока пребывания в стационаре до 30,3 дней, при этом увеличивается стоимость лечения пациента и существенно возрастает летальность [45]. Таким образом, актуальность проблемы несостоятельности колоректального анастомоза не вызывает сомнений и требует дальнейшего проведения научных исследований.

1.2. Определение и классификация несостоятельности колоректального анастомоза

Несмотря на кажущуюся простоту в определении несостоятельности анастомоза – дефект межкишечного соустья, практически каждым хирургом под несостоятельностью понимаются разные проблемы с анастомозом. В связи с чем, в конце прошлого – начале нынешнего века было достаточно сложно оценивать и сравнивать результаты разных клинических исследований, так как зачастую кардинально разнилась частота данного осложнения, показания к проведению различных методов профилактики, диагностики и лечения НА. Таким образом, в начале 2000-х годов назрела необходимость в систематизации данных и выработке наиболее полного определения НА.

В 2001 году Bruce et al. [56] был опубликован обзор 56 исследований, посвященных несостоятельности анастомоза в гастроинтестинальной хирургии. Авторы попытались систематизировать данные о множестве определений несостоятельности анастомоза. Из пятидесяти шести исследований - двадцать девять были посвящены несостоятельности колоректального анастомоза. Стоит отметить разнообразие определений НА. Как правило, наряду с дефектом в анастомозе, под НА понималось развитие местного или разлитого перитонита (12 исследований), наличие кишечного отделяемого по дренажам и/или послеоперационной ране (11 исследований),

абсцесса в зоне анастомоза (10 исследований), гнойного отделяемого из дренажей, раны или из ануса (7 исследований) и наличие лихорадки (6 исследований). В результате проведенного анализа полное и всеобъемлющее определение так и не было сформулировано, однако, авторы предложили классифицировать несостоятельность анастомоза на 3 степени – радиологическую (отсутствие клинических симптомов и необходимости назначения дополнительного лечения, данная НА выявляется только при рутинном применении рентгенологического исследования анастомоза), клинически симптомную (присутствуют клинические симптомы, при этом отсутствует необходимость в проведении хирургических манипуляций или повторного оперативного вмешательства, однако, лечение требует более длительного нахождения пациента в стационаре), клинически выраженную (присутствуют выраженные клинические симптомы, а также возникает необходимость в проведении хирургических манипуляций и повторных оперативных вмешательств).

В 2010 году International Study Group of Rectal Cancer так же был проведен систематический анализ литературы, посвященной несостоятельности колоректального анастомоза [165]. При поиске литературы было обнаружено 59 исследований, где приводилось определение НА. Авторами, также, как и в предыдущей работе, предложено деление несостоятельности анастомоза на 3 степени – рентгенологическую (степень А), клинически симптомную (степень В) и клинически выраженную (степень С). Также данной международной группой исследователей было дано наиболее полное определение НА, которое в настоящее время общепризнано и используется в большинстве клинических исследований в мире. Таким образом, 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. В данной диссертационной работе мы использовали принятую этими авторами терминологию.

1.3. Факторы риска несостоятельности анастомоза

Несостоятельность анастомоза – проблема, причиной возникновения которой может быть большое количество разных факторов риска и их сочетаний, связанных с техникой проведения операции, осложнениями основного заболевания, наличием сопутствующих заболеваний, анатомо-физиологическими особенностями пациента [39]. Учитывая большое количество, описываемых в литературе, факторов риска НА, основываясь на принципах доказательной медицины, нами был проведен поиск мета-анализов исследований, посвященных отдельным факторам риска несостоятельности колоректального анастомоза. Всего в базе данных PubMed по ключевым словам «несостоятельность в колоректальной хирургии, факторы риска и мета-анализ» было найдено 17 мета-анализов. Данные публикации были посвящены оценке влияния на НА: сахарного диабета - 1, типа сформированного анастомоза (ручной или аппаратный) - 4, ожирения - 1, курения – 1, положительного теста на герметичность анастомоза - 1, лапароскопического доступа - 6, «высокой» перевязки нижней брыжеечной артерии - 1, предоперационной химиолучевой терапии - 1, «низкого» расположения анастомоза и мужского пола – 1.

Сахарный диабет. Сахарный диабет - глобальная проблема здравоохранения: заболеваемость в мире удвоилась за последние 30 лет. Известно, что в 2010 году в мире диабетом страдали 347 миллионов человек, при этом ежегодно от данного заболевания погибает около 1,3 миллиона [69]. Сахарный диабет оказывает повреждающее влияние на многие органы (сердце, почки, глаза), а также нервы и кровеносные сосуды. Диабетическая микроангиопатия может служить причиной повреждения капилляров толстой кишки и приводить к ухудшению репаративных процессов в зоне сформированного анастомоза. Однако, единственный мета-анализ Lin et al.

[135] установил, что сахарный диабет является фактором риска несостоятельности колоректального анастомоза, повышая его в 1,7 раза - ОШ=1,66 (95% ДИ, 1,27-2,18).

Курение. Курение является фактором риска возникновения многих заболеваний – сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и рака, в том числе. Считается, что у курильщиков со стажем повышается риск возникновения послеоперационных осложнений. Связано это с патофизиологическими процессами, приводящими к повреждению ряда органов и систем организма, нарушению иммунной системы, что приводит к повышенному риску инфекционных осложнений, нарушению выработки коллагена, что приводит к худшему заживлению послеоперационных ран, в том числе анастомоза. Однако, по данным единственного мета-анализа Grønkjær et al. [95] курение является фактором риска различных послеоперационных осложнений: раневых, инфекционных, легочных и неврологических осложнений, но не влияет на частоту несостоятельности колоректального анастомоза - ОШ=1,42 (95% ДИ, 0,96-2,09).

Тип сформированного анастомоза (ручной или аппаратный). В колоректальной хирургии наиболее часто используются два метода для создания колоректальных анастомозов – ручной и аппаратный шов [32, 34, 38]. Оба метода включают прошивание кишечной стенки чужеродными материалами, которые проникают и повреждают стенку кишечника, тем самым усиливая местный воспалительный ответ. Ручной шов является технически более сложным, особенно при формировании анастомоза на прямой кишке, в то время как аппаратный анастомоз сформировать технически проще, при этом он более дорогостоящ. Тем не менее, формирование аппаратного колоректального анастомоза в настоящее время наиболее часто используется хирургами в повседневной практике. По результатам поиска в PubMed было обнаружено 4 мета-анализа, посвященных изучению влияния двух методик формирования анастомоза – ручного и аппаратного шва на частоту НА [137, 138, 150, 176]. Следует

отметить, что по результатам проанализированных мета-анализов не было продемонстрировано превосходство аппаратного или ручного шва в отношении снижения частоты НА – ОШ от 0,8 до 1,99 (95% ДИ, 0,51-1,4). Таким образом, техника формирования аппаратного колоректального анастомоза не является фактором риска НА. С другой стороны, формирование аппаратного колоректального анастомоза технически проще и не приводит к увеличению частоты НА по сравнению с ручным швом, в связи с чем аппаратный шов предпочтителен ручному в хирургии прямой кишки.

Ожирение. В настоящее время ожирение - серьезная проблема для общественного здравоохранения во всем мире. Наличие ожирения является фактором риска возникновения сахарного диабета, артериальной гипертензии, онкологических заболеваний, ухудшает течение заболеваний, усложняет выполнение операции, в том числе лапароскопическим способом. Для оценки степени ожирения наиболее часто используется индекс массы тела (ИМТ), при этом $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ считается избыточной массой тела, а $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ уже ожирением. В период с 1980 по 2013 годы доля взрослых с избыточной массой тела во всем мире увеличилась с 29,8% до 38,0% для женщин и с 28,8% до 36,9% для мужчин [151]. Известно, что наличие ожирения у пациента приводит к увеличению продолжительности операции, интраоперационной кровопотери, частоты конверсии из лапароскопической в открытую операцию, частоты послеоперационных осложнений, в том числе частоты инфекционного воспаления в области хирургического вмешательства. Также, по данным единственного мета-анализа He et al. [104] избыточная масса тела или ожирение является фактором риска несостоятельности колоректального анастомоза - ОШ=1,55 (95% ДИ, 1,1-2,2) и ОШ=1,39 (95% ДИ, 1,04-1,84), соответственно. Таким образом, наличие избыточной массы тела у пациента, в том числе ожирения, повышает риск НА в 1,5 раза.

Положительный тест на герметичность анастомоза. Среди интраоперационных тестов для выявления несостоятельности анастомоза – тест на герметичность является, по-видимому, наиболее простым и часто используемым. Как правило, при положительном тесте (выделении пузырьков воздуха или красителя) хирургом применяются такие методы профилактики НА, как формирование дополнительных укрепляющих швов или превентивной стомы. Тем не менее, остается неясным, является ли проведение теста на герметичность и применение методов профилактики при положительном тесте полезным для предотвращения НА и не травмирует ли анастомоз данная процедура. По данным единственного мета-анализа Wu et al. [192] проведение теста на герметичность не является фактором риска несостоятельности колоректального анастомоза - ОШ=0,61 (95% ДИ, 0,32-1,18), то есть тест безопасен и не травмирует анастомоз. При этом положительный тест на герметичность является фактором риска НА - ОШ=2,65 (95% ДИ, 1,74-4,05). Таким образом, проведение теста на герметичность должно стать рутинным методом профилактики НА, так как положительный результат теста повышает риск возникновения НА практически в 3 раза, при этом возможно проведение дополнительных методов профилактики НА, которые могут позволить снизить ее частоту.

Лапароскопический доступ. Изначально открытая хирургия была единственной доступной возможностью для хирургов в лечении колоректального рака, однако с развитием технологии и совершенствованием техники, лапароскопическая хирургия стала применяться и в онкологии. Учитывая сложности при выполнении открытой тазовой хирургии, связанные с узостью малого таза, малоинвазивная хирургия, в том числе различные лапароскопические технологии, гипотетически может иметь преимущества при формировании низкого колоректального анастомоза. Лапароскопический доступ, в связи с большей прецизионностью и меньшей травматичностью, имеет ряд преимуществ перед открытой хирургией в виде снижения кровопотери во время операции, уменьшении болевого синдрома,

более быстром восстановлении и активизации после операции, лучшем косметическом результате. При этом онкологические результаты открытой и лапароскопической операции в лечении колоректального рака сопоставимы. Нами проанализировано влияние проведения лапароскопической операции на частоту несостоятельности колоректального анастомоза, при этом было обнаружено 6 мета-анализов, посвященных данной теме [90, 155, 171, 185, 188, 201]. Следует отметить, что во всех работах показано отсутствие влияния лапароскопического доступа на частоту несостоятельности колоректального анастомоза - ОШ от 0,63 до 1,07 (95% ДИ, 0,29-1,85). Таким образом, можно сделать заключение, что выполнение лапароскопической операции не является фактором риска НА и, учитывая вышеописанные преимущества данного доступа, малоинвазивная хирургия должна быть предпочтительна в лечении колоректального рака.

«Высокая» перевязка нижнебрыжеечной артерии. В хирургии рака прямой кишки в настоящее время остается открытым вопрос о высоте пересечения нижнебрыжеечной артерии. Разделяют «высокую» перевязку и пересечение артерии (у места отхождения от аорты) и «низкую» (дистальнее отхождения левой ободочной артерии). «Высокая» перевязка позволяет добиться удаления апикальных лимфоузлов, что способствует более точной постановке диагноза и лучшему стадированию заболевания. Также «высокая» перевязка и мобилизация левого изгиба ободочной кишки позволяет сформировать анастомоз без натяжения во время низкой передней резекции. Однако, исследование Vuinen et al. показало, что в 80% случаев «высокая» перевязка является излишней, так как достаточная длина может быть получена и при «низкой» перевязке [60]. При этом, при «высокой» перевязке существует риск повреждения гипогастрального нервного сплетения с последующими урогенитальными расстройствами. С другой стороны, остается неясным влияние «высокой» перевязки нижней брыжеечной артерии на кровоснабжение низводимой кишки и частоту НА. По данным единственного мета-анализа Yang et al. [195] высота перевязки

нижней брыжеечной артерии не влияет на частоту несостоятельности колоректального анастомоза - ОШ=1,20 (95% ДИ, 0,95-1,51). Таким образом, уровень пересечения нижней брыжеечной артерии не является фактором риска НА и должен определяться хирургом у конкретного больного интраоперационно, согласно онкологическим принципам, а также в случае недостаточной длины низводимой кишки для формирования анастомоза.

Предоперационная химиолучевая терапия. Неoadьювантная химиолучевая терапия часто применяется для лечения больных раком прямой кишки. Основными показаниями для ее проведения являются локализация опухоли в средне- и нижеампулярном отделе прямой кишки с наличием пораженных лимфоузлов в мезоректум и вовлечением циркулярного края резекции. С одной стороны, применение данного вида лечения позволяет добиться улучшения онкологических результатов в виде снижения частоты местных рецидивов. С другой стороны, в зону облучения, как правило, попадает не только опухоль, но и соседние ткани. Это может вызвать отек, фиброз и даже некроз тканей. Все это затрудняет выполнение последующего оперативного вмешательства и может оказать неблагоприятное воздействие на заживление анастомоза в виде возникновения его несостоятельности. Однако, вопрос о влиянии химиолучевой терапии на частоту НА остается спорным. По данным единственного мета-анализа Hu et al. [109] предоперационная химиолучевая терапия не является фактором риска несостоятельности колоректального анастомоза - ОШ=1,06 (95% ДИ, 0,86-1,3). Также авторами оценены разные сроки выполнения хирургического вмешательства после проведенной химиолучевой терапии, при этом влияния данного фактора на частоту НА также не выявлено. Таким образом, в настоящее время проведение неoadьювантной химиолучевой терапии имеет доказанную онкологическую эффективность и не оказывает влияния на частоту НА.

«Низкое» расположение анастомоза и мужской пол. Выше приведены результаты мета-анализов, посвященных отдельным факторам

риска возникновения несостоятельности колоректального анастомоза. Однако, при изучении литературы был найден мета-анализ Pommergaard et al. [163], в котором приведены результаты 23 исследований, включивший 110 272 пациента с колоректальным раком. В нем также оценивалось влияние различных факторов риска на возникновение несостоятельности колоректального анастомоза. По результатам данного мета-анализа были выявлены еще два фактора риска НА – мужской пол, ОШ=1,48 (95% ДИ, 1,37-1,6) и «низкая» локализация анастомоза - ОШ=3,26 (95% ДИ, 2,31-4,62). Патофизиологическое объяснение влияния этих факторов заключается в узости малого таза у мужчин, что может способствовать техническим интраоперационным трудностям во время удаления опухоли и при формировании анастомоза. Высокая частота несостоятельности «низких» колоректальных анастомозов может быть связана с возможной недостаточностью микроциркуляторного русла в оставшейся части прямой кишки, ишемией, натяжением и сдавлением низведенной кишки, а также техническими сложностями при формировании наданальных анастомозов. Таким образом, мужской пол и «низкая» локализация анастомоза повышают риск возникновения НА в 1,5 и в 3 раза, соответственно.

1.4. Прогнозирование возникновения несостоятельности колоректального анастомоза

Несмотря на совершенствование хирургической техники, возникновение несостоятельности анастомоза и ее прогнозирование остается нерешенной проблемой [7, 14, 17]. Особые сложности у хирургов вызывают больные раком прямой кишки, во время хирургического лечения которых необходимо формировать «низкий» колоректальный анастомоз, при этом риск возникновения НА возрастает в 3 раза и может составлять 20-25%. Формирование стомы рекомендовано у данной категории пациентов, однако, с одной стороны, превентивная стома не предотвращает развитие НА, а с другой стороны – у 75-80% пациентов является излишней. При этом

формирование стомы инвалидизирует больного, может приводить к возникновению парастомальных осложнений. Также не стоит забывать о необходимости операции по ликвидации стомы, в результате которой у части больных также могут возникнуть послеоперационные осложнения.

Принятие хирургических решений - сложный процесс, на который, помимо знаний и опыта, влияют восприятие и толерантность к личному риску оперирующим хирургом, что вносит большую долю субъективизма. При этом точность прогнозирования НА оперирующим хирургом у конкретного пациента на до- и интраоперационном этапе крайне низка и не превышает 50% [118]. Создание номограммы - прогностического алгоритма, показывающего вероятность возникновения НА у конкретного пациента, возможно позволило бы решить данную проблему. Прогнозирование ожидаемого риска возникновения НА для каждого пациента важно, так у пациентов с низким риском возможен отказ от формирования превентивной стомы, а пациентам с высоким риском необходимо проведение различных хирургических методик для предотвращения НА, таких как - дополнительное укрепление анастомоза, тест на герметичность, эндоскопическое исследование анастомоза, трансанальной декомпрессии зоны анастомоза или отказ от формирования первичного анастомоза.

Номограмма – это прогностический алгоритм в виде графического изображения, показывающего вероятность определенного исхода индивидуально для каждого пациента. В литературе встречаются номограммы, по которым можно определить степень риска возникновения несостоятельности анастомоза при операциях на ободочной кишке [73, 86], однако, более актуальным выглядит создание номограмм с предсказанием НА у больных раком прямой кишки, когда формируется низкий колоректальный анастомоз и риск возникновения НА повышается более, чем в 3 раза.

Анализ литературы проводился при помощи поиска в базе медицинской литературы PubMed. Ключевыми словами были: номограмма, рак прямой

кишки. При анализе данных публикаций обнаружено 5 статей [108, 122, 127, 157, 204], опубликованных с мая 2017 по ноябрь 2018 года и посвященных созданию номограмм с целью предсказания НА у больных раком прямой кишки. Все пять исследований были из разных стран, три носили ретроспективный характер, два - проспективный. В каждом исследовании был проведен уни- и мультивариантный анализ факторов риска возникновения НА с целью определения наиболее важных из них. Факторы, которые по данным мультивариантного анализа статистически достоверно влияли на частоту НА были включены в построение номограммы.

Следует отметить разнородность анализируемых факторов риска НА в этих исследованиях. Всего проанализировано более 100 факторов, из них 19 доказали свое влияние на частоту НА при многофакторном анализе. Из этих 19 факторов только четыре достоверно влияли на частоту НА хотя бы в трех и более исследованиях. Это мужской пол, интра- и послеоперационное кровотечение, локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки и большой размер опухоли. Сочетание этих 4 факторов при построении номограммы встречается только в одном проанализированном ретроспективном исследовании - Zheng et al. [204], в которое было включено 2618 больных раком прямой кишки, у которых опухоль располагалась дистальнее 12 см от края ануса. Следует отметить, что по данным номограммы, полученной в рамках этого исследования (Рис. 4), в случае сочетания вышеперечисленных четырех факторов сумма баллов составляет 150, а риск развития НА у такого пациента превышает 20%. Данные параметры можно считать своеобразной точкой отсечки между группой пациентов низкого риска и высокого риска НА.

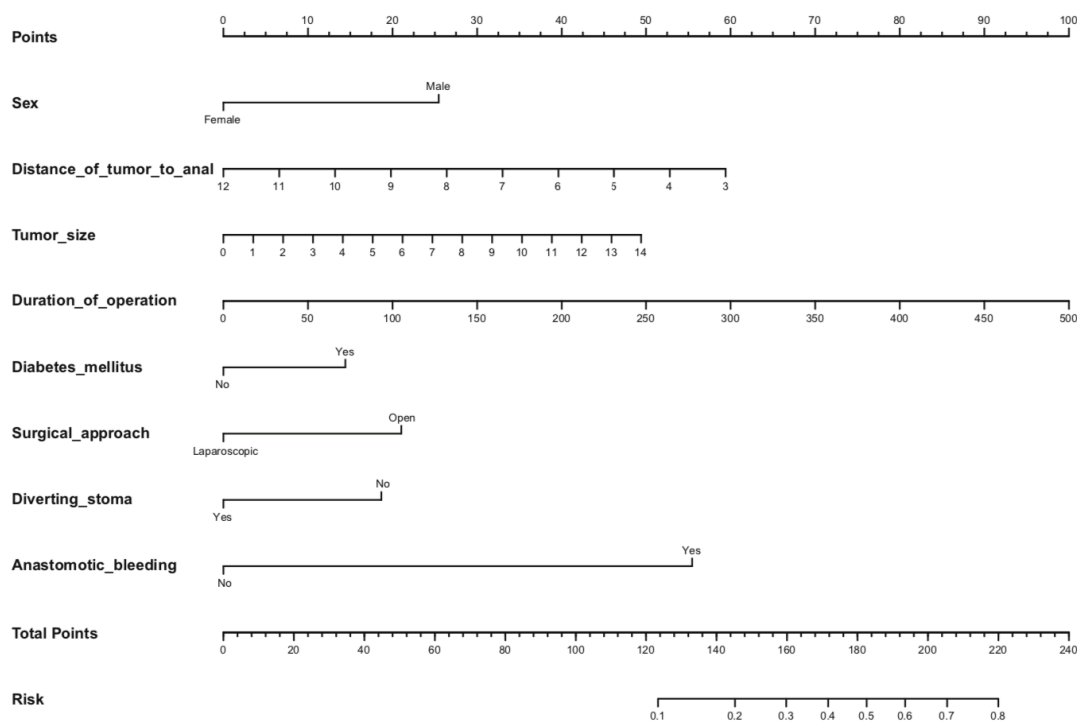


Рисунок 4. - Номограмма прогнозирования возникновения НА по данным Zheng et al [202]

Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее точной номограммой, предсказывающей НА в послеоперационном периоде у больных раком прямой кишки, является номограмма Zheng et al. [204]. По данным номограммы можно отнести пациента в группу низкого или высокого риска возникновения НА, что может позволить хирургу избежать формирования превентивной стомы или сделать выбор в пользу обструктивной резекции.

К ограничениям данного обзора литературы стоит отнести малое количество найденных работ, а также тот факт, что наиболее точная и достоверная номограмма Zheng et al. [204] построена на основе ретроспективного исследования. В связи с этим проведение научных изысканий по созданию номограммы, предсказывающей несостоятельность анастомоза у больных раком прямой кишки, основанных на данных проспективных исследований, выглядит актуальным. При этом возможно включение в номограмму таких методов профилактики НА, как дополнительное укрепление анастомоза и определение адекватности

кровоснабжения анастомозируемых участков при помощи флуоресцентной ангиографии.

1.5. Влияние несостоятельности анастомоза на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком

Механизм, с помощью которого НА может влиять на возникновение рецидива рака, остается неясным [16, 19]. Известно, что непреднамеренная перфорация кишки во время операции является фактором риска возникновения местного рецидива и снижает показатели выживаемости. Экспериментальные исследования демонстрируют, что жизнеспособные раковые клетки обнаруживаются в просвете кишечника и на линии шва после операции. Одна из гипотез возникновения местного рецидива состоит в том, что свободные жизнеспособные опухолевые клетки, высвобождаемые из просвета кишки при возникновении НА, могут имплантироваться в полости малого таза. При этом, острое и последующее хроническое воспаление, сопровождающее НА, приводят к высвобождению множества белков воспаления и воспалительных медиаторов. Эти факторы воспаления на фоне снижения иммунного ответа пациента могут способствовать выживанию и росту опухолевых клеток, предотвращать их апоптоз, стимулировать возникновение метастатического потенциала и устойчивости к лекарственной терапии. Также, худшие отдаленные результаты лечения пациентов с НА могут быть связаны с необходимостью проведения длительной противовоспалительной терапии, что у части больных приводит к отказу от адъювантной химиотерапии.

При поиске литературы обнаружено 2 мета-анализа Mirnezami et al. и Na et al., посвященных влиянию несостоятельности колоректального анастомоза на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком [100, 145]. По результатам мета-анализов выявлено, что развитие НА увеличивает частоту местного рецидива - ОШ от 1,9 до 2,05 (95% ДИ, 1,48-2,8), снижает общую 5-летнюю выживаемость - ОШ 1,36 (95% ДИ, 1,24-1,5)

и канцерспецифическую 5-летнюю выживаемость - ОШ от 1,4 до 1,75 (95% ДИ, 1,2-2,1), однако, не влияет на частоту возникновения отдаленных метастазов - ОШ от 1,2 до 1,38 (95% ДИ, 0,94-1,99). Таким образом, проведенный анализ литературы подтверждает влияние несостоятельности анастомоза на онкологические результаты лечения больных колоректальным раком в виде увеличения частоты возникновения местных рецидивов в 2 раза и ухудшения показателей выживаемости пациентов.

1.6. Влияние превентивной стомы на частоту несостоятельности колоректального анастомоза

В настоящее время низкая передняя резекция является стандартом в хирургическом лечении рака прямой кишки. Во время этой операции опухоль удаляется с прямой кишкой в объеме тотальной мезоректумэктомии и формируется низкий колоректальный анастомоз. Широкое использование хирургических степлеров позволило избежать выведения постоянной колостомы и выполнять безопасное формирование анастомоза в непосредственной близости от анального канала. Однако, «низкий» колоректальный анастомоз является фактором риска НА, в связи с чем, хирургом часто используется формирование превентивной стомы. При этом, данный метод профилактики НА неоднозначен. Считается, что отключающая стома позволяет предотвратить НА за счет более комфортных условий для заживления анастомоза, так как отведение каловой струи снижает травматизацию и внутрипросветное давление, а также инфицирование зоны анастомоза [41]. Более того, в случае возникновения НА превентивная стома может позволить избежать острой хирургической ситуации – возникновения абсцесса малого таза, перитонита и необходимости проведения повторного оперативного вмешательства. Однако, учитывая частоту несостоятельности колоректального анастомоза в пределах 3-23%, в подавляющем большинстве случаев показания для формирования превентивной стомы кажутся завышенными. Также стоит указать, что наличие стомы – психологическая

травма для пациента, при этом практически у половины пациентов имеются парастомальные осложнения различной степени тяжести. Для ликвидации стомы требуется повторное оперативное вмешательство, которое также имеет риски возникновения осложнений. Таким образом, необходимо наличие доказательной базы, подтверждающей целесообразность формирования превентивной стомы при выполнении низкой передней резекции.

При поиске литературы обнаружено 7 мета-анализов, посвященных оценке влияния формирования превентивной стомы на частоту несостоятельности колоректального анастомоза [91, 96, 146, 158, 160, 179, 193]. Следует отметить, что во всех работах показано влияние отключающей стомы как на возникновение НА в виде снижения ее частоты - ОШ от 0,26 до 0,47 (95% ДИ, 0,15-0,68), так и на необходимость повторной операции в случае возникновения НА, так же в виде снижения ее частоты - ОШ от 0,26 до 0,62 (95% ДИ, 0,15-0,94). Таким образом, можно сделать заключение, что превентивная стома является методом профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, при этом парастомальные осложнения и осложнения, связанные с ликвидацией стомы, как правило, носят незначительный характер на фоне возможного возникновения тяжелых гнойно-воспалительных осложнений в зоне анастомоза и необходимости выполнения повторного оперативного вмешательства при отсутствии отключающей стомы. Учитывая снижение риска НА и повторного оперативного вмешательства в 3 раза, формирование превентивной стомы строго рекомендовано при формировании низких колоректальных анастомозов.

1.7. Другие методы профилактики несостоятельности колоректального анастомоза

С целью снижения частоты и выраженности клинических проявлений НА, при выполнении низкой передней резекции прямой кишки формируется превентивная стома, что является одним из главных методов профилактики НА [12, 23, 33]. Однако, в литературе встречаются и другие методы профилактики, которые снижая частоту НА, могут позволить отказаться от формирования превентивной стомы [21, 24, 35]. Учитывая большое количество, описываемых в литературе, методов профилактики НА [15, 26, 30], основываясь на принципах доказательной медицины, нами был проведен поиск мета-анализов исследований, посвященных отдельным методам профилактики несостоятельности колоректального анастомоза. Всего в базе данных PubMed по ключевым словам «несостоятельность в колоректальной хирургии, методы профилактики и мета-анализ» был найден 31 мета-анализ. Данные публикации были посвящены оценке влияния на частоту НА следующих методов профилактики: пероральная антибиотикопрофилактика - 2, дренирование малого таза - 8, механическая подготовка толстой кишки перед операцией - 12, интраоперационное эндоскопическое исследование анастомоза - 1, дополнительное укрепление анастомоза - 1, трансанальная декомпрессия зоны анастомоза - 7.

Пероральная антибиотикопрофилактика. Несмотря на совершенствование методов лечения, частота инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства в колоректальной хирургии может достигать 26% [132]. Эти осложнения приводят к более длительному пребыванию пациента в стационаре, задержке начала адъювантной химиотерапии и увеличению расходов на лечение. Инфекционное воспаление в области хирургического вмешательства делят на три группы в зависимости от места и степени - поверхностное, глубокое и органо-пространственное воспаление [107]. Поверхностные инфекции вовлекают только кожу и подкожную клетчатку, тогда как глубокие - мягкие ткани, такие как мышцы и

фасции. Органо-пространственное воспаление возникает в области оперированных органов и полостях, в колоректальной хирургии – в брюшной полости и полости малого таза. К последней группе инфекционного воспаления можно отнести и НА. В настоящее время стандартом в колоректальной хирургии является внутривенная антибиотикопрофилактика за 30-60 минут до кожного разреза, применение которой снижает частоту послеоперационных инфекционных осложнений. В последнее время в колоректальной хирургии активно изучается влияние дополнительного перорального приема антибиотиков накануне операции на частоту послеоперационных осложнений и частоту НА, в частности. При анализе литературы был выявлен два мета-анализа Bellows et al. [49] и Шельгина Ю.А. с соавт. [40], посвященных этому методу профилактики НА. Авторами, в частности, исследовалось влияние комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики на частоту НА. При этом, по данным Bellows et al. [49] комбинация этих методов профилактики не влияет на частоту несостоятельности колоректального анастомоза - ОШ=0,63 (95% ДИ, 0,28-1,41). Шельгин Ю.А. с соавт. [40], напротив, показали, что проведение пероральной антибиотикопрофилактики достоверно снижает частоту НА - ОШ=0,41 (95% ДИ, 0,20-0,86). Учитывая тот факт, что мета-анализ Шельгина Ю.А. с соавт. [40] является более свежим (2018 год) и в него включены результаты лечения 1764 пациентов, что в 2 раза больше, чем в метаанализе Bellows et al. [49], можно предположить, что добавление перорального приема антибиотиков к стандартному внутривенному введению является методом профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, что снижает частоту НА более, чем в 2 раза.

Дренаживание малого таза. Исторически, установка дренажей в полость малого таза после резекции прямой кишки являлась рутинной процедурой, помогающей ранней диагностике инфекционных осложнений в полости малого таза, что позволяло упростить лечение возникшей НА и, в некоторых случаях, избежать проведения повторной операции. Однако,

уровень доказательства, подтверждающих эту практику, является низким. Некоторые авторы утверждают, что установка дренажей не снижает частоту НА, а также не способствует консервативному лечению НА, напротив дренирование является источником внутрибрюшной инфекции, повышает частоту пролежней и перфорации, а также непроходимости кишечника, что способствует длительному послеоперационному пребыванию пациента в стационаре. По результатам поиска в PubMed было обнаружено 8 мета-анализов, посвященных влиянию дренирования полости малого таза на частоту несостоятельности колоректального анастомоза [62, 113, 117, 143, 162, 169, 181, 200]. Следует отметить, что ни в одном из проанализированных мета-анализов не показано влияние установки дренажей на частоту НА – ОШ от 0,51 до 1,55 (95% ДИ, 0,22-4,02), в связи с чем дренирование малого таза не является методом профилактики НА.

Механическая подготовка толстой кишки перед операцией.

Анализируя медицинскую литературу, сложно определить, в какой исторический период времени подготовка кишечника была впервые использована у пациентов перед колоректальной операцией. Однако, ясно, что проблема, связанная с возможной контаминацией внутрипросветной кишечной микрофлорой операционной раны при вскрытии просвета кишки, всегда была актуальной в колоректальной хирургии. Появление результатов исследования Nichols et al. в 1971 году привело к тому, что механическая подготовка толстой кишки стала стандартом перед операцией, так как по результатам этой работы было доказано, что подготовка приводит к снижению частоты послеоперационных инфекционных осложнений и летальности [152]. Однако, неясным оставался вопрос о влиянии предоперационной механической подготовки кишечника на частоту несостоятельности колоректального анастомоза. По результатам поиска в PubMed было обнаружено 12 мета-анализов, посвященных данной теме [57, 61, 68, 94, 97, 98, 159, 161, 167, 177, 178, 206]. Следует отметить, что в десяти мета-анализах показано, что проведение механической подготовки не влияет

на частоту несостоятельности колоректального анастомоза - ОШ от 0,82 до 1,78 (95% ДИ, 0,34-5,84) и только в двух мета-анализах 2003 и 2004 годов выявлено, что отсутствие подготовки толстой кишки приводит к увеличению частоты НА - ОШ 1,94 (95% ДИ, 1,09-3,22) [30] и ОШ 1,75 (95% ДИ, 1,05-2,9) [177]. Однако, данные авторы в 2009 году [35] и в 2011 году [38] опубликовали более свежие мета-анализы с включением большего количества исследований, в которых также показано отсутствие влияние подготовки кишечника на частоту НА – ОШ 1,12 (95% ДИ, 0,82-1,53) [35] и ОШ 1,32 (95% ДИ, 0,74-2,36) [38]. Таким образом, можно сделать заключение, что проведение предоперационной механической подготовки толстой кишки не является методом профилактики НА.

Интраоперационное эндоскопическое исследование анастомоза.

Эндоскопическое интраоперационное исследование анастомоза гибким эндоскопом позволяет прецизионно осмотреть зону анастомоза, при этом можно выявить кровотечение, выполнить тест на герметичность и определить дефект [12]. Использование данного метода требует дополнительных затрат, так как привлекается врач-эндоскопист, необходима эндоскопическая стойка с дорогостоящим оборудованием, требуется время. Однако, затраты на проведение данного метода могут быть оправданы в случае, если он улучшает результаты лечения пациента в большей степени, чем более дешевые традиционные методы (например, воздушный тест на герметичность). По данным единственного мета-анализа Aly et al. [43] интраоперационное эндоскопическое исследование анастомоза является методом профилактики кровотечения ОШ=0,35 (95% ДИ, 0,15-0,82) и несостоятельности колоректального анастомоза - ОШ=0,37 (95% ДИ, 0,21-0,68). Учитывая, что в данный мета-анализ вошли исследования, в которых пациентам контрольной группы выполнялся стандартный тест на герметичность (воздушная проба), можно сделать вывод, что интраоперационное эндоскопическое исследование анастомоза является более эффективным методом профилактики НА. Таким образом, несмотря на

затраты, эндоскопическое исследование имеет преимущества перед стандартным тестом на герметичность анастомоза в виде снижения риска кровотечения и частоты НА в 3 раза.

Дополнительное укрепление анастомоза. После формирования аппаратного колоректального анастомоза возможно проведения дополнительного укрепления анастомоза при помощи отдельных швов. Antitraction suture или «послабляющие» швы – это методика укрепления колоректального анастомоза путем наложения дополнительных серозно-мышечных швов поверх сформированного анастомоза. Методика может быть выполнена только при относительно «высоких» анастомозах, так как при «низких» не всегда удастся наложить укрепляющие швы со стороны брюшной полости. Transanal reinforcement или трансанальное укрепление применяется при «низком» расположении колоректального анастомоза в 5-7 см от края ануса. После формирования циркулярного степлерного анастомоза трансанально накладываются узловые швы через все слои кишечной стенки, укрепляя таким образом линию скрепочного шва. После этого проводится воздушная проба на герметичность сформированного анастомоза, при положительной пробе – накладываются дополнительные швы. По данным единственного мета-анализа Балкарова А.А. и соавт. [6] трансабдоминальное укрепление анастомоза является методом профилактики НА - ОШ=0,18 (95% ДИ, 0,06-0,55), в отличие от трансанального укрепления - ОШ=1,66 (95% ДИ, 0,38-7,19). Таким образом, при формировании «высокого» колоректального анастомоза необходимо проведение дополнительного трансабдоминального укрепления анастомоза. Это позволит не только снизить риск НА в 5 раз, но и отказаться от формирования превентивной стомы.

Трансанальная декомпрессия зоны анастомоза. Повышенное внутрипросветное давление является дополнительной нагрузкой на анастомоз и может приводить к его несостоятельности. Использование трансанальной декомпрессии зоны анастомоза, также, как и формирование превентивной стомы, снижает внутрипросветное давление и также

способствует беспрепятственному отхождению газов и жидкого стула, что снижает инфицирование зоны анастомоза. Трансанальная декомпрессия заключается в проведении трубки (дренаж, катетер) толщиной 24-32 Fr выше области анастомоза и фиксации ее к перианальной коже. Трубка удаляется через 5-7 дней, когда риски возникновения НА снижаются. По результатам поиска литературы было обнаружено 7 мета-анализов, посвященных данной теме [65, 101, 174, 189, 190, 196, 203]. Следует отметить, что во всех мета-анализах показано, что трансанальная декомпрессия зоны анастомоза снижает частоту НА в 3 раза - ОШ от 0,3 до 0,44 (95% ДИ, 0,15-0,67). Таким образом, трансанальная декомпрессия зоны анастомоза является методом профилактики НА и может являться альтернативой превентивной стомы при формировании «высоких» колоректальных анастомозов.

1.8. Мета-анализ исследований, посвященных флуоресцентной ангиографии, как методу профилактики несостоятельности колоректальных анастомозов

По мнению большинства авторов, главными техническими причинами, приводящими к несостоятельности колоректального анастомоза, являются плохое кровоснабжение и натяжение проксимального участка кишки при его формировании. Если последняя проблема решается путем мобилизации левого изгиба ободочной кишки, то определение адекватности кровоснабжения анастомозируемых участков кишки - непростая задача. Связано это с вариабельностью сосудистой сети левой половины ободочной кишки, возможным атеросклеротическим поражением сосудов брыжейки у пожилых пациентов. Стандартной интраоперационной методикой определения адекватности васкуляризации анастомозируемых сегментов кишки является оценка хирургом цвета кишечной стенки, пульсации и скорости кровоистечения из краевого сосуда при его пересечении. Этот метод достаточно субъективен, напрямую зависит от опыта хирурга и сложен для применения в лапароскопической хирургии.

В настоящее время существуют методики объективной оценки степени перфузии низводимой кишки: лазерная доплеровская флоуметрия, спектроскопия в видимой (400-780 нм) и ближневолновой инфракрасной (780-1,4 мкм) области спектра, а также интраоперационная ангиография. Однако, данные методы не применяются в широкой хирургической практике в связи со сложностью использования их в стерильных условиях операционной, необходимостью траты большого количества времени во время операции или их дороговизны [54, 102, 119].

В последние годы все чаще используется новая многообещающая методика флуоресцентной ангиографии (ФА) с индоцианином зеленым с целью определения в реальном времени степени перфузии тканей. Данный метод активно применяется в различных областях медицины - реанимации и интенсивной терапии, трансплантологии, гепатологии и гастроэнтерологии, онкологии, офтальмологии, нейрохирургии, пластической хирургии. Во время проведения данной диагностической процедуры определяется выраженность флуоресценции (свечения) индоцианина зеленого в тканях в ближнем инфракрасном свете. Индоцианин зеленый – это стерильный водорастворимый препарат, имеющий максимум поглощения в ближневолновой инфракрасной области спектра (830 нм). После внутривенного введения индоцианин связывается с внутрисосудистыми белками плазмы и распределяется по кровотоку. В инфракрасном свете препарат флуоресцирует и позволяет определить в реальном свете перфузию анастомозируемых участков кишки. Индоцианин зеленый не разрушается в печени, имеет короткое время полувыведения – 2,5-3 минуты и выводится с желчью. Доза препарата для определения перфузии кишки составляет 0,1-0,3 мг/кг. Интенсивность флуоресценции коррелирует со степенью кровоснабжения тканей и яркое свечение тканей – признак адекватной перфузии. Учитывая возможность объективной оценки адекватности кровоснабжения анастомозируемых участков во время операции на толстой

кишке, интересным выглядит использование данного метода в лечении больных раком с целью профилактики НА.

В настоящее время имеются данные нескольких клинических исследований, демонстрирующих существенное снижение частоты НА в колоректальной хирургии при применении интраоперационной ФА. Нами был проведен мета-анализ результатов опубликованных исследований, при этом было оценено влияние ФА с индоцианином зеленым на частоту НА в колоректальной хирургии.

В результате поиска литературы в базах данных PubMed, elibrary.ru всего было обнаружено 117 исследований, посвященных применению флуоресцентной ангиографии в колоректальной хирургии. Далее было исключено 41 неполнотекстовая публикация или неанглоязычные статьи. Из 76 полнотекстовых публикаций было отобрано 8 исследований (Табл. 1), опубликованных с 2010 по 2019 годы, подходящих под критерии включения в данный мета-анализ – семь сравнительных нерандомизированных, из них – шесть ретроспективных, и одно проспективное рандомизированное исследование [53, 72, 75, 112, 124, 126, 130, 187].

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 [130]	2010	Ретроспективное	402 201:201	69:67,8	16,4%	3,5%:7,5%
Jafari [112]	2013	Ретроспективное	38 6:22	58:63	19%	6%:18%
Kin [126]	2015	Ретроспективное	346 173:173	58,2:58,1	4,6%	7,5%:6,4%
Kim [124]	2016	Проспективное	657 310:347	57:58	Нет данных	0,6%:5,2%*
Boni [53]	2017	Ретроспективное	80 42:38	69:67	4,7%	0%:5%
Dinallo [75]	2019	Ретроспективное	554 320:234	61,5:62,5	5,6%	1,3%:1,3%
Wada [187]	2019	Ретроспективное	149 48:101	66:67	27,1%	10,4%:6,9%
De Nardi [72]	2019	Проспективное рандомизированное	240 118:122	66,1:65,1	11%	5%:9%

*P<0,05

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.

Все авторы использовали стандартную методику интраоперационной флуоресцентной ангиографии, которая заключалась во внутривенном введении перед формированием анастомоза 5-10 мг индоцианина зеленого, разведенного в 1-2 мл физиологического раствора. Затем через 3-5 минут с помощью видеоэндоскопического оборудования по флуоресценции в ближнем инфракрасном свете определяли адекватность кровоснабжения,

выбранных для формирования анастомоза, участков кишки. В случае неадекватного кровоснабжения данный участок кишки резецировался, это считалось изменением плана операции. Ряд авторов [53, 124] выполняли повторную флуоресцентную ангиографию после формирования анастомоза с целью подтверждения его адекватного кровоснабжения. По данным анализа результатов исследований изменение плана операции в виде резекции неадекватно кровоснабжаемого по данным ФА участка кишки происходило в 4,6-27,1% случаев.

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

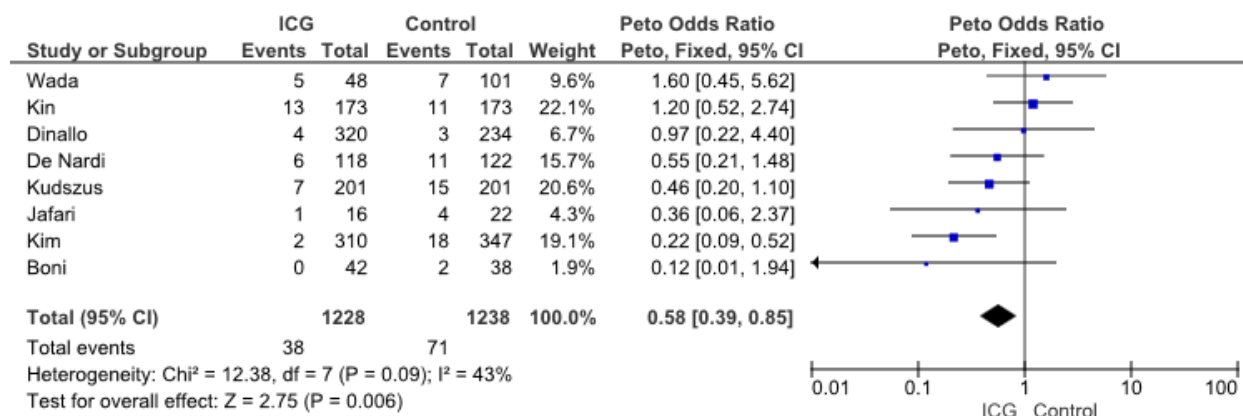


Рисунок 5 - Forest plot, демонстрирующий влияние ФА на частоту НА в колоректальной хирургии

Среди восьми отобранных для мета-анализа исследований в четырех пациентам были выполнены резекции прямой кишки с формированием колоректальных анастомозов. По данным мета-анализа применения ФА в хирургии рака прямой кишки частота НА колебалась от 0 до 10,4% в

основной и от 5 до 18% в контрольной группах. При построении forest plot (Рис. 6) выявлено еще более значимое влияние ФА на снижение частоты несостоятельности «низких» анастомозов – ОШ=0,28 (95% ДИ, 0,14-0,55) ($p=0,0002$).

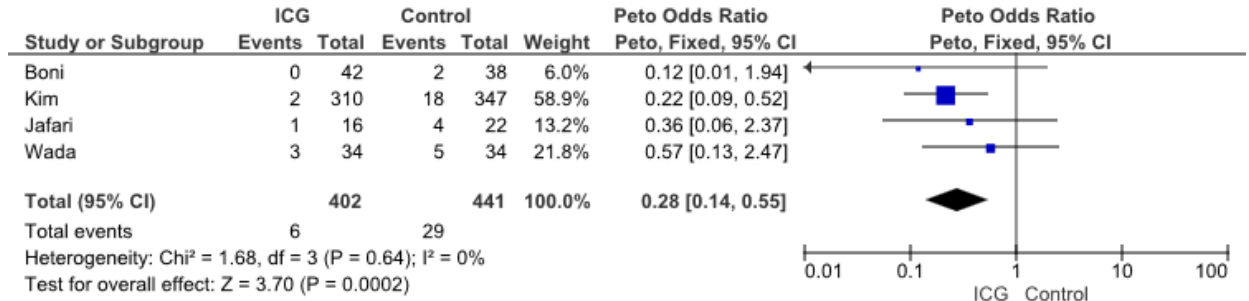


Рисунок 6 - Forest plot, демонстрирующий влияние ФА на частоту НА в хирургии рака прямой кишки

Для оценки гетерогенности, включенных в мета-анализ исследований, посвященных применению ФА в колоректальной хирургии, был построен воронкообразный график (funnel plot) (Рис. 7), при этом показатели $I^2=43\%$ и $p=0,09$ свидетельствуют об отсутствии гетерогенности между исследованиями.

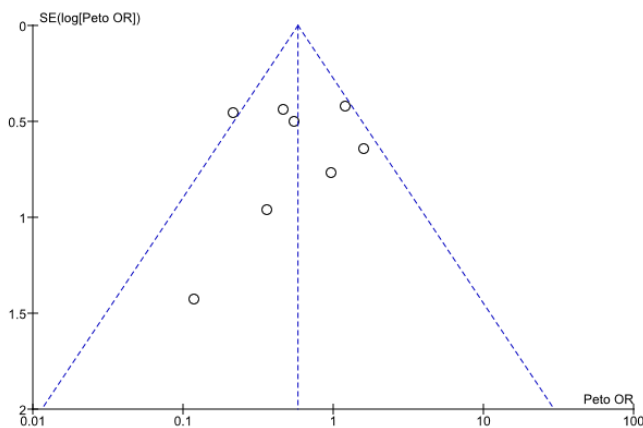


Рисунок 7 - Воронкообразный график

В настоящее время опубликовано 2 мета-анализа применения ФА в колоректальной хирургии [52, 173]. В мета-анализ Blanco-Colino et al. [52] включено 5 сравнительных рандомизированных исследований, при этом 555 пациентам проведена ФА, а в 747 наблюдениях адекватность кровоснабжения анастомозируемых участков толстой кишки оценивалось

традиционным методом. При анализе данных исследований было показано, что применение ФА в колоректальной хирургии не влияет на частоту НА - ОШ=0,51 (95% ДИ, 0,23-1,13) ($p=0,1$), при этом ФА снижает частоту НА при хирургическом лечении колоректального рака - ОШ=0,34 (95% ДИ, 0,16-0,74) ($p=0,006$) и рака прямой кишки в частности - ОШ=0,19 (95% ДИ, 0,05-0,75) ($p=0,02$). В другой мета-анализ Shen et al. [173] включено 4 сравнительных нерандомизированных исследования, в которых 569 пациентам была проведена ФА и 608 пациентов были включены в контрольную группу. В результате проведенного мета-анализа была показана эффективность ФА в виде статистически достоверного снижения частоты НА в лечении колоректального рака - ОШ=0,27 (95% ДИ, 0,13-0,53) ($p=0,0002$).

Настоящий 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) ($p=0,0002$). Низкий уровень НА в группе пациентов с ФА можно объяснить лучшим кровоснабжением анастомозируемых участков, которое возможно объективно определять при помощи данной методики.

Данный мета-анализ имеет следующие ограничения: все исследования, кроме одного [72], носят нерандомизированный характер, что снижает его доказательную ценность. При этом, в рандомизированном исследовании [72], в связи с небольшим количеством пациентов не была доказана эффективность ФА в виде снижения частоты НА – 5% против 9% ($P>0,05$). Также стоит отметить, что среди остальных семи нерандомизированных исследований только в исследовании Kim et al. [124] получены статистически достоверные различия в частоте НА между основной и контрольной группой – 0,6% против 5,2%, $p=0,006$.

Настоящий 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.

1.9. Факторы риска, влияющие на отказ от ликвидации превентивной стомы

Современные тенденции хирургии рака прямой кишки направлены на выполнение сфинктеросохраняющих операций без потери онкологической радикальности. С внедрением предоперационной химиолучевой терапии и принципов тотальной мезоректумэктомии - первичный анастомоз с формированием превентивной стомы является основной операцией в лечении рака прямой кишки. Превентивная стома формируется для снижения частоты НА и жизнеугрожающих осложнений (перитонит, сепсис). Однако, наличие временной стомы влияет на качество жизни пациентов, при этом ликвидацию стомы удается выполнить не во всех случаях. Причинами отказа от ликвидации стомы могут быть: длительно незаживающие НА, иногда с формированием кишечных свищей, которые сообщаются с соседними органами, возникновение местного рецидива рака или отдаленных метастазов. Также стома может быть сформирована в случае возникновения клинической НА, которая потребовала выполнения релапаротомии. Таким образом, вышеперечисленные факторы могут привести к отказу от ликвидации временной стомы.

По данным литературы частота отказа от ликвидации временной стомы составляет 18-25% [66, 114, 140]. При этом факторы риска отказа от ликвидации стомы в различных исследованиях – разные. Так в исследование Lim S. et al. [134] было включено 315 больных раком прямой кишки, которым выполнена низкая передняя резекция (НПР) с формированием превентивной стомы. В среднем ликвидация стомы проводилась через 5,6 (1-44) месяцев. У

73 (23,2%) пациентов временная стома не была ликвидирована. При проведении мультивариантного анализа независимыми факторами риска отказа от ликвидации стомы были: IV стадия рака (ОШ 3,4; 95% ДИ 1,2–18; $p=0,03$), осложнения, связанные с анастомозом (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,4–7,8; $p=0,006$), формирование колостомы (ОШ 7,3, 95% ДИ 2,4–21,6; $p=0,001$), появление отдаленных метастазов (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,3–5,6; $p=0,009$) или местного рецидива (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,7–10,4; $p=0,002$).

В исследование Abe S. et al. [42] было включено 212 больных раком прямой кишки, которым выполнена НПР или брюшно-анальная резекция (БАР), при этом 127 пациентам сформирована превентивная стома. Отличительной особенностью данной работы является создание номограммы – инструмента, с помощью которого можно предсказать вероятность формирования превентивной стомы у конкретного пациента. Частота ликвидации превентивной стомы составила 70,5% через 1 год после операции и 86,8% через 2 года после операции. По результатам мультивариантного анализа независимыми факторами отказа от ликвидации превентивной стомы были: глубина инвазии опухоли T3-4 (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,1–2,8; $p=0,02$), наличие отдаленных метастазов (ОШ 1,84; 95% ДИ 0,94–4,04; $p=0,07$) и предоперационная ХЛТ (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,05–2,5; $p=0,03$). Данные факторы были включены при построении номограммы (Рис. 8).

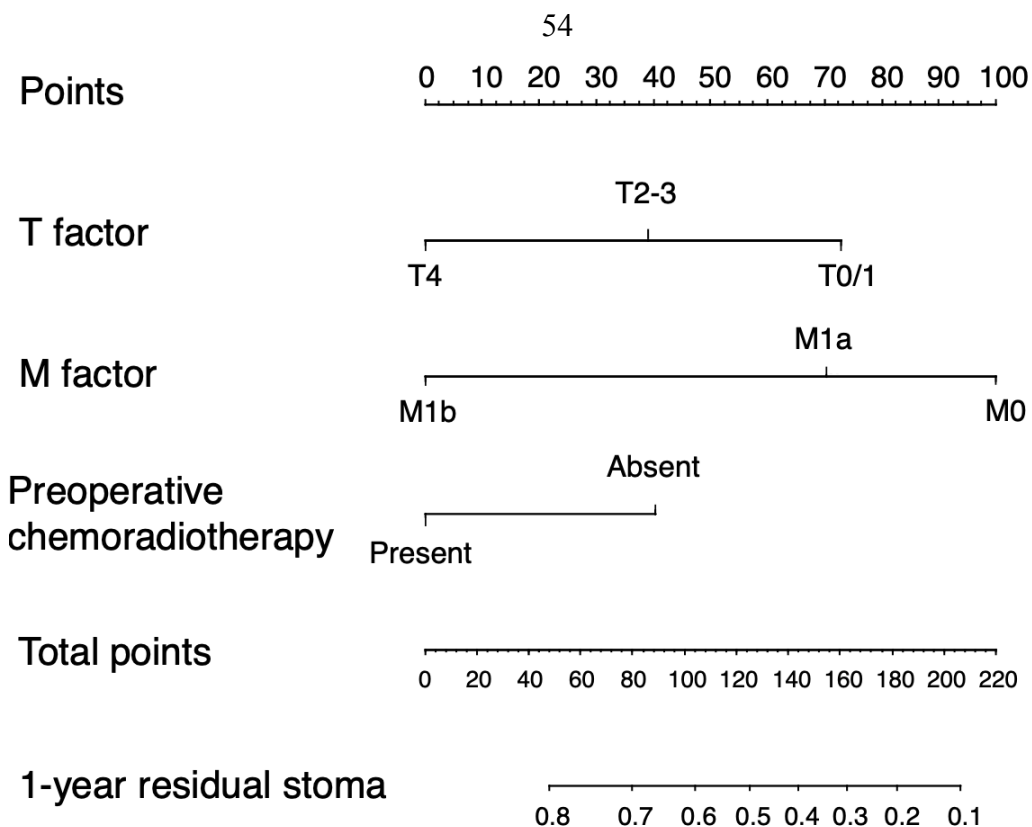


Рисунок 8 - Номограмма вероятности отказа от ликвидации превентивной стомы в течение 1 года после операции по данным Abe S. et al. [42]

Несмотря на возможность по результатам данного исследования прогнозирования риска постоянной стомы у конкретного пациента на дооперационном этапе, площадь под кривой данной номограммы составила всего 0,612, что соответствует слабой предсказательной точности номограммы. Возможно, это связано с включением в построение номограммы всего 3-х факторов риска.

В другом интересном исследовании Jutesten H. et al. [115] из 1442 пациентов, оперированных в объеме передней резекции прямой кишки по поводу рака у 144 (10%) пациентов в послеоперационном периоде развилась НА. При медиане наблюдения 87 (21-165) месяцев, стомы были сохранены у 65% пациентов. Причинами отказа от ликвидации стомы, помимо возникшей НА, был возраст старше 70 лет ($p=0,02$) и выполнение релапаротомии ($p=0,001$). Таким образом, возникновение НА может быть причиной отказа от ликвидации превентивной стомы в отдаленном периоде. Данный факт

подтверждает ретроспективное исследование Yoo R. et al [199], в которое были включены 358 пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки, 223 (82%) больным была сформирована превентивная стома. После 42 месяцев наблюдения у 18 (6,6%) пациентов стома не была ликвидирована. По результатам мультивариантного анализа независимыми факторами риска отказа от ликвидации превентивной стомы были: НА (ОШ 50,3; 95% ДИ 10,1-250,1; $p=0,0001$) и возникновение местного рецидива (ОШ 11,3; 95% ДИ 1,6-78,5; $p=0,015$).

Также при поиске в опубликованной литературе найден единственный мета-анализ, посвященный факторам риска, связанных с отказом от ликвидации превентивной стомы у больных раком прямой кишки после низкой передней резекции [205]. В данный анализ было включено 10 исследований с общим количеством 8568 пациентов. Средняя частота отказа от закрытия превентивной стомы составила 19%. Факторами, достоверно влияющими на отказ от закрытия стомы были: возраст старше 65 лет (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,12–2,02; $p=0,007$; $I^2=39,3$), анестезиологический риск по ASA>2 (ОШ 1,66 (95% ДИ 1,51–1,83; $p<0,001$; $I^2=0\%$), наличие выраженных сопутствующих заболеваний (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,29–1,95; $p<0,001$; $I^2=52,6\%$), наличие хирургических осложнений (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,48–2,41; $p<0,001$; $I^2=29,7\%$), возникновение НА (ОШ 3,39; 95% ДИ 2,41–4,75); $p<0,001$; $I^2=53\%$), IV стадия рака (ОШ 2,96; 95% ДИ 1,73–5,09; $p<0,001$; $I^2=88,1\%$) и возникновение местного рецидива (ОШ 2,84 (95% ДИ 2,11–3,83); $p<0,001$; $I^2=6,8\%$).

Таким образом, проведенный анализ данных литературы, посвященный факторам риска отказа от ликвидации превентивной стомы показал, что возникновение НА является независимым фактором риска сохранения временной стомы. В связи с этим, актуальным является оценка методов профилактики НА (укрепление анастомоза, воздушная проба, флуоресцентная ангиография), как независимых факторов, которые могли бы

посредством снижения частоты НА оказать влияние и на частоту оставления постоянной стомы.

1.10. Заключение

По данным проведенного обзора литературы можно сделать заключение, что проблема несостоятельности колоректального анастомоза достаточно актуальна и интерес к ней растет. Исследования, посвященные данному осложнению, часто носят ретроспективный, несравнительный характер с небольшим количеством пациентов. При этом хорошо спланированные проспективные рандомизированные исследования достаточно редки.

Таким образом, назрела необходимость проведения собственного проспективного рандомизированного исследования, в рамках которого планируется изучить проблему несостоятельности колоректального анастомоза, выявить статистически значимые факторы риска ее возникновения, на основании чего создать номограмму для прогнозирования риска развития НА. Также планируется оценить эффективность различных методов профилактики НА, в частности флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым. По результатам проведенного исследования также планируется выявить частоту и факторы риска отказа от ликвидации превентивной стомы.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн диссертационной работы

Данная диссертационная работа состояла 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 толстокишечного 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. Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Перед включением в исследование пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие. 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.

На втором этапе было проведено проспективное сравнительное рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено 377 пациентов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России и зарегистрировано в международной базе исследований на сайте

clinicaltrials.gov (A study of perfusion of colorectal anastomosis using FLuorescence AnGiography (FLAG-trial), NCT03390517). 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.

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.

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.

2.2. Общая характеристика принципов лечения пациентов в стационаре

На догоспитальном этапе все пациенты были обследованы согласно клиническим рекомендациям по лечению злокачественных новообразований ободочной или прямой кишки, в зависимости от локализации опухоли. На основании обследований устанавливали клинический диагноз заболевания и обсуждали на онкологическом консилиуме тактику лечения. При местнораспространенном раке прямой кишки II-III стадии больного направляли на пролонгированную дистанционную конформную лучевую терапию СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50-54 Гр на первичную опухоль в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами. В случае отсутствия показаний для неoadъювантного лечения или через 6-8 недель после окончания ХЛТ пациентов госпитализировали в отделение онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России для хирургического лечения.

В стационаре накануне оперативного вмешательства в качестве подготовки кишечника применяли осмотическое слабительное средство на основе полиэтиленгликоля. За 12 часов до операции в качестве профилактики тромбообразования пациенту п/к вводилось 2850 МЕ надропарина кальция (Фраксипарин, Aspen, Франция). Далее профилактика тромбообразования продолжалась в течение всего пребывания пациента в стационаре путем введения того же препарата по 2850 МЕ 2 раза в день. За 30 мин. до кожного разреза перед операцией с целью профилактики инфекционных осложнений пациенту в/в вводилась комбинация двух антибиотиков – 100 мл метронидазола (Алимезол, Алиум, Россия) и 100 мл ципрофлоксацина (Цифлокс-Алиум, Алиум, Россия). При оперативных вмешательствах более 3 часов введение данных антибиотиков повторяли. Необходимость в продолжении антибиотикотерапии после операции определялась оперирующим хирургом.

Оперативное вмешательство выполняли в стандартном объеме, согласно онкологическим принципам. При возможности выполнения

проводили лапароскопическую резекцию толстой кишки при помощи видеозендоскопического оборудования (Evis Exera III, Olympus, Япония). Уровень пересечения нижней брыжеечной артерии (непосредственно у места отхождения от аорты или дистальнее отхождения левой ободочной артерии), а также необходимость мобилизации левого изгиба ободочной кишки не регламентировалось условиями исследования и оставлялась на усмотрение оперирующего хирурга. При раке ниже- и среднеампулярного отдела выполняли тотальную мезоректумэктомию. При вовлечении в опухолевый процесс соседних органов выполняли комбинированную резекцию en block. При операбельных отдаленных метастазах в печени выполняли симультанную резекцию печени. Границу пересечения прямой кишки намечали на 2-5 см дистальнее нижнего края опухоли, при этом прямую кишку пересекали при помощи линейно-режущего аппарата (Contour Curved Cutter Stapler, Ethicon, USA).

Флуоресцентную ангиографию с индоцианином зеленым (ICG-Pulsion, Pulsion Medical Systems SE, Германия) проводили интраоперационно перед формированием аппаратного колоректального анастомоза. При этом на основании субъективной оценки жизнеспособности проксимального анастомозируемого участка кишки намечали уровень ее пересечения. Далее внутривенно вводилось 5-7 мг (0,2 мг/кг) индоцианина зеленого, разведенного в 1-1,5 мл физиологического раствора. Спустя 3-4 минуты производили оценку перфузии анастомозируемых участков на основании флуоресценции (свечения) при помощи лапароскопической визуализации в ближней инфракрасной области спектра (NIR-/ICG-система Karl Storz, Германия) (Рис. 9).

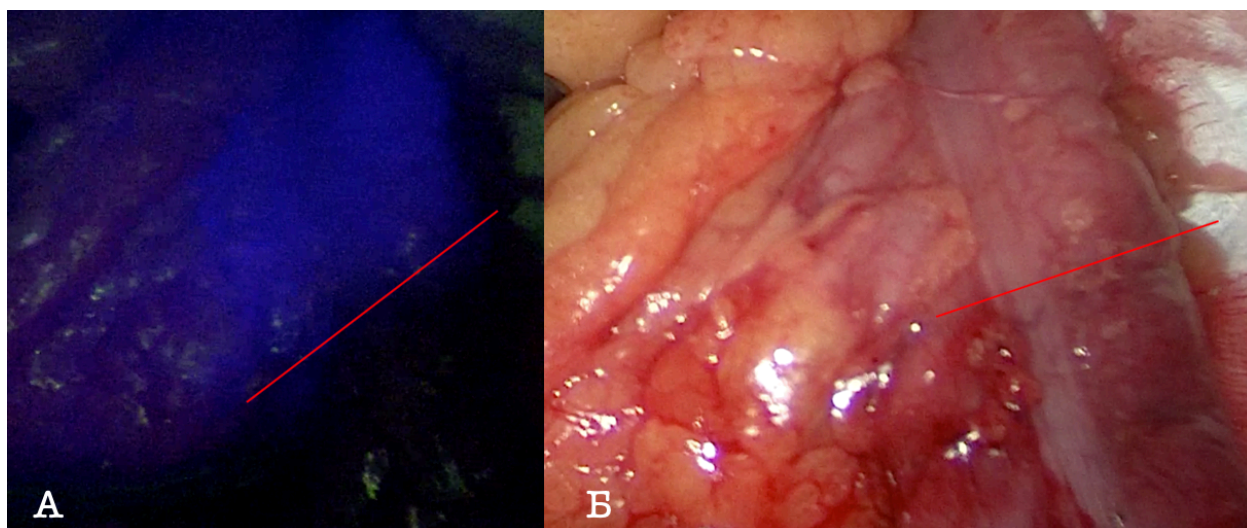


Рисунок 9 - А) Фото флуоресцентной ангиографии (жизнеспособная кишка окрашена синим цветом), Б) Интраоперационное фото в обычном свете. Красной линией обозначена намеченная хирургом граница резекции кишки для формирования анастомоза. Пациентка Л., 66 лет, и/б 3603/18, диагноз: рак прямой кишки на 10 см, pT3N1bM0, операция – НПР с илеостомией

При убедительной флуоресценции кишку пересекали на намеченном уровне, в просвет кишки устанавливали головку сшивающего аппарата и формировали степлерный анастомоз. В случае неадекватного свечения индоцианина зеленого на намеченном уровне, по результатам флуоресцентной ангиографии уровень пересечения кишки изменяли в более проксимальном направлении (Рис. 10).

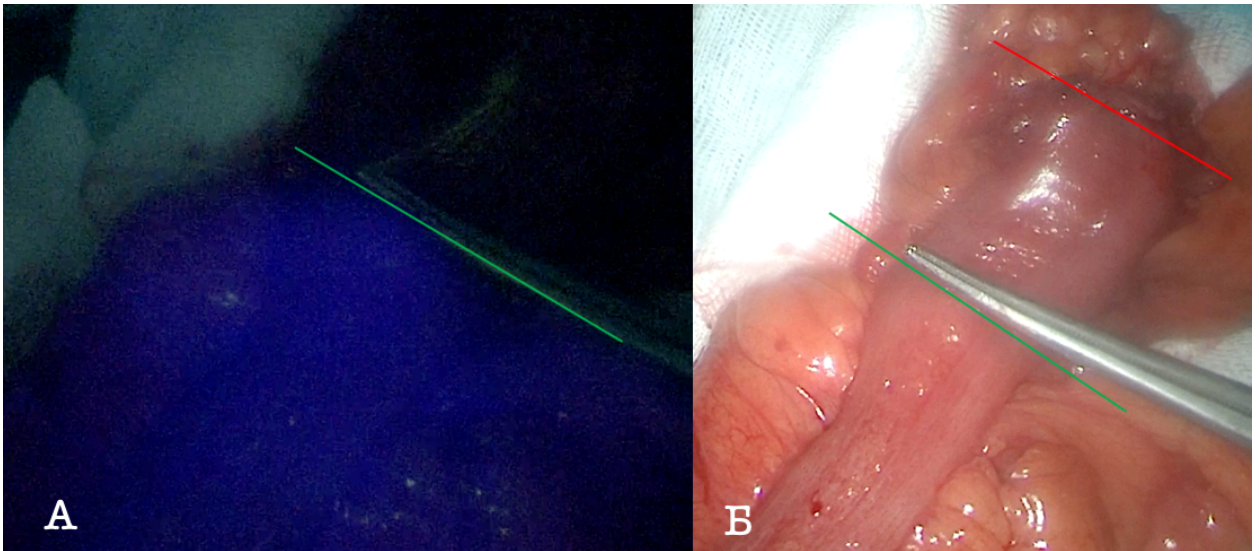


Рисунок 10 - А) Фото флуоресцентной ангиографии (жизнеспособная кишка окрашена синим цветом), Б) Интраоперационное фото в обычном свете. Красной линией обозначена намеченная хирургом граница резекции кишки для формирования анастомоза. Зеленой линией обозначена зона адекватного кровоснабжения кишки по данным флуоресцентной ангиографии. Пациентка Л., 64 года, и/б 457/18, диагноз: рак прямой кишки на 7 см, pT3N2bM0, операция – лапароскопически ассистируемая НПР с илеостомией

После формирования анастомоза по желанию хирурга методика могла быть проведена повторно как трансабдоминально, так и трансанально (Рис. 11), с целью подтверждения адекватности кровоснабжения сформированного анастомоза.

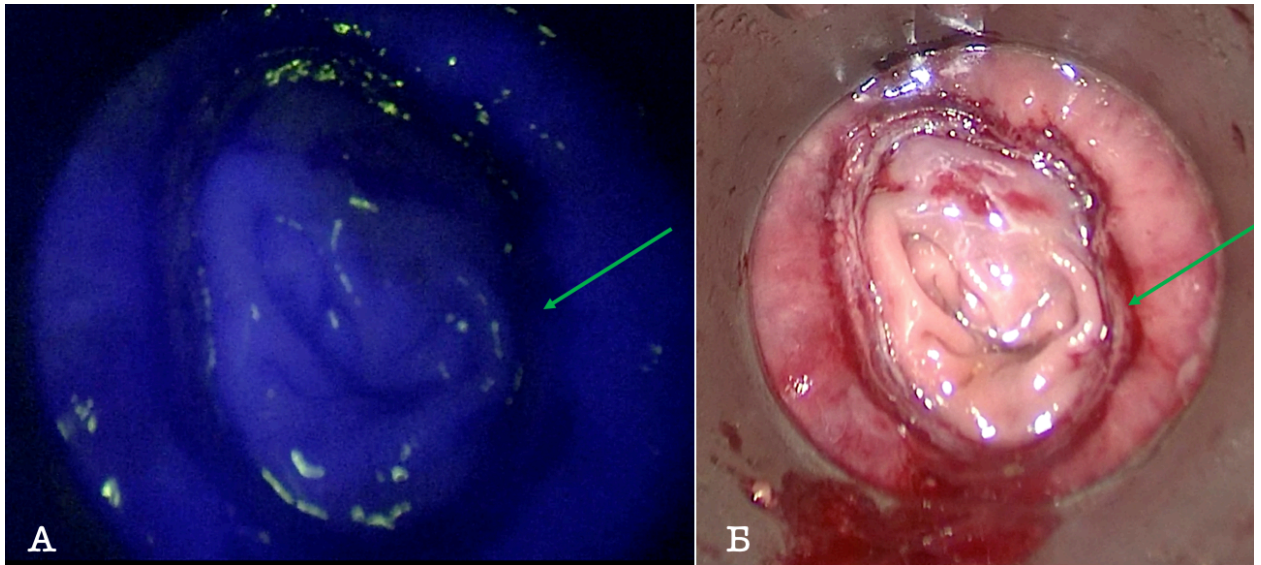


Рисунок 11 - А) Фото флуоресцентной ангиографии (жизнеспособная низведенная кишка с зоной анастомоза окрашена синим цветом), Б) Трансанальное фото в обычном свете. Зеленой стрелкой обозначена зона аппаратного анастомоза. Пациентка Л., 64 года, и/б 457/18, диагноз: рак прямой кишки на 7 см, pT3N2bM0, операция – лапароскопически ассистируемая НПП с илеостомией

Анастомоз формировали при помощи сшивающего аппарата (EEA-DST, Ethicon, USA). После формирования анастомоза по желанию хирурга проводилась воздушная проба, при которой малый таз с зоной анастомоза заполнялся стерильным физиологическим раствором и путем раздувания толстой кишки через задний проход определялась целостность анастомоза. В случае положительной пробы (появления пузырьков газа) или по желанию хирурга проводилось дополнительное укрепление анастомоза трансабдоминально или трансанально. При трансабдоминальном укреплении анастомоза хирургом накладывали дополнительные серозно-мышечные швы (викрил 3,0) на область анастомоза, как на отдельные участки, так и по всей окружности. При трансанальном укреплении анастомоза через задний проход устанавливалось ректальное зеркало и накладывались дополнительные швы (викрил 3,0) через все слои кишечной стенки как на отдельные участки анастомоза, так и по всей его окружности. Количество швов условиями проведения данного исследования не регламентировалось и оставлялось на усмотрение оперирующего хирурга. При необходимости формировали

превентивную илео- или трансверзостому по стандартной методике, решение также принималось оперирующим хирургом.

В послеоперационном периоде проводили стандартное послеоперационное ведение больных после колоректальной резекции по поводу рака. В случае возникновения осложнений, они фиксировались, при необходимости назначалась дополнительная терапия, вплоть до повторного оперативного вмешательства. Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали согласно классификации Clavien-Dindo (Табл. 2) [76].

Таблица 2 - Классификация послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

Степень	Определение
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств.
Степень II	Требуется назначение антибиотикотерапии, дополнительной консервативной терапии. Также возможны гемотрансфузии и полное парентеральное питание.
Степень III	Необходимы хирургические, эндоскопические или радиологические вмешательства.
IIIa	Вмешательства без общей анестезии.
IIIb	Вмешательства под общей анестезией.
Степень IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС), требующие интенсивного лечения в реанимационном отделении.
IVa	Дисфункция одного органа (включая необходимость диализа).
IVb	Полиорганная недостаточность
Степень V	Смерть больного

При нормализации послеоперационного состояния пациента и стихании воспалительных процессов, пациент выписывался из стационара и

далее проводилось его амбулаторное наблюдение. Всем пациентам в первые 30 дней после операции с целью определения рентгенологической частоты несостоятельности анастомоза выполняли проктографию или компьютерную томографию с трансанальным заполнением прямой и низведенной кишки водорастворимым контрастным веществом (Гастрографин, Bracco Diagnostics, Россия).

2.3. Характеристика пациентов первого этапа исследования

Пациенты пилотного несравнительного проспективного исследования находились на лечении в отделении онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России в период с марта по ноябрь 2017 года. Подробная характеристика пациентов дана в таблице 3.

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

Всего в исследование было включено 52 больных раком прямой или сигмовидной кишки, которым планировалась резекция кишки с формированием колоректального анастомоза, из них женщин – 37, мужчин – 15. Медиана возраста больных составила 60 (32-83) лет. Хронические заболевания у пациентов находились в стадии компенсации, два (3,8%) пациента страдали сахарным диабетом 2 типа, девять (25%) были курильщиками с длительным стажем (данные о курении оценивались ретроспективно посредством телефонного опроса). Физический статус

пациентов по шкале Американского общества анестезиологов (ASA) был следующим: класс ASA I – 22 (42,3%), класс ASA II – 28 (53,9%), класс ASA III – 2 (3,8%) пациента. Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 27 (17-45) кг/м². Стадия онкологического заболевания по UICC соответствовала I стадии у 10 (19,2%), II стадии – у 16 (30,8%), III стадии – у 22 (42,3%) и IV стадии – у 4 (7,7%) пациентов. Предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) была проведена 7 (13,5%) пациентам. Перед операцией дистальный полюс опухоли располагался в среднем на 11 (6-22) см от края ануса, а ее размер был от 15 до 100 мм с медианой в 44 мм.

Резекция сигмовидной кишки была проведена 4 пациентам, передняя резекция прямой кишки - 12, низкая передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией была выполнена 36 (69,2%) пациентам. У 28 (54%) пациентов оперативное вмешательство было выполнено при помощи лапароскопических технологий. Всем 52 пациентам выполнялась «высокая» перевязка нижней брыжеечной артерии проксимальнее отхождения левой ободочной артерии. Комбинированный характер операции был у 7 (13,5%) пациентов, при этом вместе с опухолью были резецированы или удалены – яичники (у 4 пациентов), влагалище, семенной пузырек, печень (по 1 пациенту). Мобилизация левого изгиба ободочной кишки потребовалась 16 (31%) пациентам. Флуоресцентная ангиография была проведена у всех 52 (100%) пациентов. Проведение данного метода выявило неадекватное кровоснабжение, выбранного для формирования анастомоза участка кишки, и привело к изменению объема резекции кишечника в проксимальном направлении у 14 (27%) пациентов, при этом дополнительно было резецировано от 1 до 5 см кишки. Аппаратный колоректальный анастомоз был сформирован на расстоянии 4-15 см от края ануса с медианой в 7 см, при этом «низкие» анастомозы (в 4-8 см от края ануса) были сформированы у 36 (69,2%) пациентов. Необходимость проведения воздушной пробы определялась оперирующим хирургом и была выполнена у 40 (76,9%) больных, при этом положительная проба была выявлена у 7 (17,5%)

пациентов. Укрепление анастомоза путем трансанального или трансабдоминального наложения дополнительных швов выполнено у 20 (38,5%) больных. Превентивная стома была сформирована 40 (76,9%) пациентам, необходимость ее формирования определялась оперирующим хирургом. Медиана длительности операции составила 201 (120-360) минуты. Интраоперационная кровопотеря была от 50 до 1100 мл, при медиане 107 мл. По данным патоморфологического исследования удаленного препарата положительный циркулярный край резекции (R1) был выявлен у 2 (3,8%) пациентов. Медиана послеоперационного койко-дня составила 8 (5-33) дней.

2.4. Характеристика пациентов второго этапа исследования

Пациенты проспективного рандомизированного исследования (FLAG-trial) находились на лечении в отделении онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России в 2017 - 2019 годах. Подробная характеристика пациентов дана в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика пациентов рандомизированного исследования (FLAG-trial) (n=377)

Характеристики	Основная группа (n=187)	Контрольная группа (n=190)	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

Всего в исследование было включено 377 пациентов с новообразованиями прямой или сигмовидной кишки, которым планировалось выполнение резекции кишки с формированием колоректального анастомоза. На дооперационном этапе пациенты были рандомизированы в 2 группы – основную и контрольную. Пациентам основной группы дополнительно была выполнена интраоперационная флуоресцентная ангиография с целью определения жизнеспособности анастомозируемых участков кишки. Группы были гомогенны и не различались по всем анализируемым параметрам ($p < 0,05$). Мужчин и женщин было 92/95 в основной и 92/98 в контрольной группе, соответственно. Медиана возраста больных составила 63 (21-86) лет в основной и 63 (26-85) лет в контрольной группе, соответственно. Хронические заболевания у пациентов находились в стадии компенсации. Страдали сахарным диабетом 2 типа 15 (8%) и 17 (8,9%) пациентов, а курильщиками с длительным стажем были 37 (25,9%) и 25 (18,1%) пациентов в основной и контрольной группе, соответственно (данные о курении оценивались ретроспективно посредством телефонного опроса). Физический статус пациентов по шкале Американского общества анестезиологов (ASA) был следующим: класс ASA I – 18 (9,6%) и 22 (11,6%), класс ASA II – 145 (77,6%) и 143 (75,3%), класс ASA III – 24 (12,8%) и 25 (13,1%) пациентов в основной и контрольной группе, соответственно. Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 27 (18-43) и 27 (17-42) кг/м² в основной и контрольной группе, соответственно. По поводу крупных аденом, не подлежащих эндоскопическому удалению, было прооперировано 4 (2,1%) и 6 (3,2%) пациентов в основной и контрольной группе, соответственно. По данным

патоморфологического исследования удаленного препарата стадия онкологического заболевания по UICC соответствовала 0 стадии (неинвазивный рак – carcinoma in situ) у 3 (1,6%) и 7 (3,8%), I стадии у 37 (20,2%) и 25 (13,6%), II стадии – у 49 (26,8%) и 46 (25%), III стадии – у 77 (42,1%) и 87 (47,3%), IV стадии – у 17 (9,3%) и 19 (10,3%) пациентов в основной и контрольной группе, соответственно. Предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) была проведена 20 (10,7%) и 19 (10%) пациентам в основной и контрольной группе, соответственно. Перед операцией дистальный полюс опухоли располагался в среднем на 13 (6-35) и 13 (5-45) см от края ануса, а ее размер был от 10 до 85 мм с медианой в 42 мм и от 7 до 150 мм с медианой в 45 мм в основной и контрольной группе, соответственно.

Резекция сигмовидной кишки была проведена 17 и 25 пациентам, передняя резекция прямой кишки – 59 и 60, а низкая передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией была выполнена 111 (59,4%) и 105 (55,3%) пациентам в основной и контрольной группе, соответственно. У 87 (46,5%) и 77 (40,5%) пациентов в основной и контрольной группе оперативное вмешательство было выполнено при помощи лапароскопических технологий. Всем 377 пациентам обеих групп выполнялась «высокая» перевязка нижней брыжеечной артерии проксимальнее отхождения левой ободочной артерии. Комбинированный характер операции был у 24 (12,8%) и 35 (18,4%) пациентов в основной и контрольной группе, соответственно, при этом вместе с опухолью были резецированы или удалены – печень (7 и 10 пациентов, соответственно), тонкая кишка (3 и 5 пациентов, соответственно), семенной пузырек (4 и 4 пациента, соответственно), матка (2 и 4 пациента, соответственно), влагалище (1 и 1 пациент, соответственно), мочевого пузыря (1 и 1 пациент, соответственно), другой отдел толстой кишки (1 и 2 пациента, соответственно), яичники (1 и 1 пациент, соответственно), левый мочеточник (1 и 1 пациент, соответственно), аппендикс (1 и 1 пациент, соответственно),

также 2 и 5 пациентам в основной и контрольной группе была выполнена мультивисцеральная резекция с удалением или резекцией нескольких органов.

Мобилизация левого изгиба ободочной кишки потребовалась 51 (27,3%) и 48 (25,3%) пациентам в основной и контрольной группе, соответственно. Флуоресцентная ангиография была проведена 187 пациентам основной группы. Проведение данного метода выявило неадекватное кровоснабжение, выбранного для формирования анастомоза, участка кишки и привело к изменению границы резекции кишечника в проксимальном направлении у 36 (19,3%) пациентов в основной группе, при этом дополнительно было резецировано от 1 до 5 см кишки. Аппаратный колоректальный анастомоз был сформирован на расстоянии 4-15 см от края ануса с медианой в 7 и 8 см в основной и контрольной группе, соответственно, при этом «низкие» анастомозы (в 4-8 см от края ануса) были сформированы у 111 (59,4%) и 105 (55,3%) пациентов в основной и контрольной группе, соответственно. Воздушная проба была проведена у 163 (87,2%) и 157 (82,6%) пациентов, при этом положительная проба была выявлена у 24 (14,7%) и 23 (14,6%) пациентов в основной и контрольной группе, соответственно. Укрепление анастомоза путем трансанального или трансабдоминального наложения дополнительных швов выполнено у 101 (54%) и 102 (53,7%) больных в основной и контрольной группе, соответственно. Превентивная стома была сформирована 133 (71,1%) и 134 (70,5%) пациентам в основной и контрольной группе, соответственно, необходимость ее формирования определялась оперирующим хирургом. Медиана длительности операции составила 176 (80-400) и 185 (75-360) минут в основной и контрольной группе, соответственно. Интраоперационная кровопотеря была от 50 до 1100 мл и от 50 до 800 мл, при медиане 107 и 103 мл в основной и контрольной группе, соответственно. По данным патоморфологического исследования удаленного препарата положительный циркулярный край резекции (R1) был выявлен у 12 (6,4% и 6,3%) пациентов

как в основной, так и в контрольной группе, соответственно. Медиана послеоперационного койко-дня составила 9 (4-32) дней как в основной, так и в контрольной группе, соответственно.

2.5. Характеристика пациентов третьего этапа исследования

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 унивариантного анализа и логистического регрессионного анализа. Подробная характеристика пациентов дана в таблице 5.

Таблица 5 - 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)

Всего в ретроспективный анализ было включено 429 пациентов с новообразованиями прямой или сигмовидной кишки, из них женщин – 199, мужчин - 230. Медиана возраста больных составила 62 (21-86) года. Хронические заболевания у пациентов находились в стадии компенсации, 35 (8,2%) пациентов страдали сахарным диабетом 2 типа, 71 (22,4%) пациент имел длительный стаж курения (данные о курении оценивались

ретроспективно посредством телефонного опроса). Физический статус пациентов по шкале Американского общества анестезиологов (ASA) был следующим: класс ASA I – 62 (14,4%), класс ASA II – 316 (73,7%), класс ASA III – 51 (11,9%) пациент. Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 27 (17-45) кг/м². По поводу крупных аденом, не подлежащих эндоскопическому удалению, было прооперировано 10 (2,3%) пациентов. По данным патоморфологического исследования удаленного препарата стадия онкологического заболевания по UICC соответствовала 0 стадии (неинвазивный рак – carcinoma in situ) у 10 (2,4%), I стадии у 72 (17,2%), II стадии – у 111 (26,5%), III стадии – у 186 (44,4%) и IV стадии – у 40 (9,5%) пациентов. Предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) была проведена 46 (10,7%) пациентам. Перед операцией дистальный полюс опухоли располагался в среднем на 13 (5-40) см от края ануса, а ее размер был от 7 до 143 мм с медианой в 43 мм.

Резекция сигмовидной кишки была проведена 46 (10,7%) пациентам, передняя резекция прямой кишки – 131 (30,6%), а низкая передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией была выполнена 252 (58,7%) пациентам. У 192 (44,8%) пациентов оперативное вмешательство было выполнено при помощи лапароскопических технологий. Всем 429 пациентам выполнялась «высокая» перевязка нижней брыжеечной артерии проксимальнее отхождения левой ободочной артерии. Комбинированный характер операции был у 66 (15,4%) пациентов, при этом вместе с опухолью были резецированы или удалены – печень (18 пациентов), тонкая кишка (8 пациентов), семенной пузырек (9 пациентов), матка (6 пациентов), яичники (6 пациентов), влагалище (4 пациента), мочевого пузырь (3 пациента), другой отдел толстой кишки (3 пациента), левый мочеточник (1 пациент), аппендикс (1 пациент), также 7 пациентам была выполнена мультивисцеральная резекция с удалением или резекцией нескольких органов. Мобилизация левого изгиба ободочной кишки потребовалась 115 (26,8%) пациентам. Флуоресцентная ангиография была проведена 239 (55,7%) пациентам

пилотного исследования и основной группы рандомизированного исследования. Проведение данного метода выявило неадекватное кровоснабжение, выбранного для формирования анастомоза участка кишки, и привело к изменению границ резекции кишечника в проксимальном направлении у 50 (20,9%) пациентов, при этом дополнительно было резецировано от 1 до 5 см кишки. Аппаратный колоректальный анастомоз был сформирован на расстоянии 4-15 см от края ануса с медианой в 8 см, при этом «низкие» анастомозы (в 4-8 см от края ануса) были сформированы у 252 (58,7%) пациентов. Воздушная проба была проведена у 360 (83,9%), при этом положительная проба была выявлена у 54 (15%) пациентов. Укрепление анастомоза путем трансанального или трансабдоминального наложения дополнительных швов выполнено у 223 (52%) больных. Превентивная стома была сформирована 307 (71,6%) пациентам, необходимость ее формирования определялась оперирующим хирургом. Медиана длительности операции составила 182 (75-400) минуты. Интраоперационная кровопотеря была от 50 до 1100 мл, при медиане 106 мл. По данным патоморфологического исследования удаленного препарата положительный циркулярный край резекции (R1) был выявлен у 26 (6,1%) пациентов. Медиана послеоперационного койко-дня составила 9 (4-32) дней.

2.6. Характеристика пациентов четвертого этапа исследования

На четвертом этапе был проведен анализ результатов пациентов с превентивными стомами из двух описанных выше проспективных исследований (всего 246 пациентов), в частности определение срока ликвидации превентивных стом и выявления факторов риска отказа от восстановительной операции посредством проведения унивариантного анализа и логистического регрессионного анализа, при этом в анализ были включены методы профилактики НА. Подробная характеристика пациентов дана в таблице 6.

Таблица 6 - 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 ХЛТ	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, Me (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, Me (min-max)	188 (90-400)
Интраоперационная кровопотеря, мл, Me (min-max)	110 (50-1100)
R1 резекция	21 (8,5%)
Послеоперационный койко-день, дни, Me (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%)

Всего в анализ пациентов с превентивной стомой, необходимость формирования которой определялась оперирующим хирургом, было включено 246 пациентов с новообразованиями прямой или сигмовидной кишки, из них женщин – 123, мужчин - 123. Медиана возраста больных составила 62 (26-86) года. Хронические заболевания у пациентов находились в стадии компенсации, 19 (7,7%) пациентов страдали сахарным диабетом 2 типа, 57 (28,8%) пациентов имел длительный стаж курения (данные о курении оценивались ретроспективно посредством телефонного опроса). Физический статус пациентов по шкале Американского общества анестезиологов (ASA) был следующим: класс ASA I – 47 (19%), класс ASA II – 172 (70%), класс ASA III – 27 (11%) пациент. Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 27 (17-45) кг/м². По поводу крупных аденом, не

подлежащих эндоскопическому удалению, было прооперировано 6 (2,4%) пациентов. По данным патоморфологического исследования удаленного препарата стадия онкологического заболевания по UICC соответствовала 0 стадии (неинвазивный рак – carcinoma in situ) у 7 (2,9%), I стадии у 47 (19,6%), II стадии – у 67 (27,9%), III стадии – у 99 (41,3%) и IV стадии – у 20 (8,3%) пациентов. Предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) была проведена 33 (13,4%) пациентам. Перед операцией дистальный полюс опухоли располагался в среднем на 10 (5-40) см от края ануса, а ее размер был от 12 до 138 мм с медианой в 44 мм.

Резекция сигмовидной кишки была проведена 44 пациентам, передняя резекция прямой кишки - 39, а низкая передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией была выполнена большинству - 203 (82,5%) пациентам. У 95 (38,6%) пациентов оперативное вмешательство было выполнено при помощи лапароскопических технологий. Всем 246 пациентам выполнялась «высокая» перевязка нижней брыжеечной артерии проксимальнее отхождения левой ободочной артерии. Комбинированный характер операции был у 38 (15,4%) пациентов, при этом вместе с опухолью были резецированы или удалены – печень (8 пациентов), тонкая кишка (3 пациента), семенной пузырек (7 пациентов), матка (4 пациентки), яичники (4 пациентки), влагалище (2 пациентки), другой отдел толстой кишки, аппендикс, левый мочеточник, мочевой пузырь (по 1 пациенту), также 6 пациентам была выполнена мультивисцеральная резекция с удалением или резекцией нескольких органов. Мобилизация левого изгиба ободочной кишки потребовалась 68 (27,6%) пациентам. Флуоресцентная ангиография была проведена 145 (58,9%) пациентам пилотного исследования и основной группы рандомизированного исследования. Проведение данного метода выявило неадекватное кровоснабжение, выбранного для формирования анастомоза, участка кишки и привело к изменению границ резекции кишечника в проксимальном направлении у 37 (25,5%) пациентов, при этом дополнительно было резецировано от 1 до 5 см кишки. Аппаратный

колоректальный анастомоз был сформирован на расстоянии 4-15 см от края ануса с медианой в 7 см, при этом «низкие» анастомозы (в 4-8 см от края ануса) были сформированы у 203 (82,5%) пациентов. Воздушная проба была проведена у 187 (76%), при этом положительная проба была выявлена у 38 (20,3%) пациентов. Укрепление анастомоза путем трансанального или трансабдоминального наложения дополнительных швов выполнено у 87 (35,4%) больных. Медиана длительности операции составила 188 (90-400) минут. Интраоперационная кровопотеря была от 50 до 1100 мл, при медиане 110 мл. По данным патоморфологического исследования удаленного препарата положительный циркулярный край резекции (R1) был выявлен у 21 (8,5%) пациентов. Медиана послеоперационного койко-дня составила 10 (5-32) дней. В послеоперационном периоде частота осложнений (исключая рентгенологическую несостоятельность анастомоза степени А, не требующую консервативной терапии) составила 14,6%, а медиана послеоперационного койко-дня – 9,5 (5-32) дней. В послеоперационном периоде общая частота НА составила 15,9%, при этом рентгенологическая степени А – 10,6%, а клиническая степени В и С – 5,3%.

2.7. Методы исследования.

Все больные (n=429) находились на стационарном лечении в отделении онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – д.м.н. Е.Г. Рыбаков). Программа догоспитального обследования пациента включала: сбор анамнеза, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию, биопсию опухоли, патоморфологическое исследование биоптатов опухоли, колоноскопию, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию малого таза (МРТ), эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), при доброкачественном новообразовании или раннем раке прямой кишки – трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ).

Физикальное исследование пациентов включало в себя клинический осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию грудной клетки, брюшной полости, пальпацию периферических лимфатических узлов. Перед выполнением пальцевого исследования прямой кишки производился визуальный осмотр и пальпация перианальной области, у женщин выполняли вагинальное и при необходимости бимануальное исследование.

Пальцевое исследование прямой кишки проводили в положении пациента на спине, без седации. Определяли расположение опухоли по отношению к окружности кишки, форму роста, размеры, расстояние нижнего полюса от зубчатой линии и края анального канала, консистенцию и подвижность опухоли относительно кишечной стенки.

Ректороманоскопию выполняли всем больным. Исследование проводили в положении на спине, в положении пациента на боку или коленно-локтевом положении, также без седации. Использовали ректороманоскопы KarlStorz (Германия) с наружным диаметром тубуса 2 см и длиной 20 см. Локализацию нижнего полюса опухоли относительно наружного края анального канала и зубчатой линии определяли по отметкам на ректороманоскопе, также оценивали расположение по окружности, форму роста и размеры новообразования. При необходимости, во время ректороманоскопии осуществляли инцизионную биопсию опухоли при помощи щипцов с размерами ложек 2,5 мм.

Эндоскопические исследования (колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия) выполнялись в отделе эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – проф., д.м.н. В.В. Веселов). Для проведения ЭГДС применялись видеогастроскопы GIF, Olympus, Япония. ЭГДС выполнялась без подготовки, на голодный желудок, с целью выявления острой или хронической патологии пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки. Тотальная колоноскопия рекомендовалась всем пациентам в случае возможности проведения колоноскопа проксимальнее

опухоли с целью выявления синхронных новообразований толстой кишки. При проведении колоноскопии оценивали новообразование, отмечая его размеры, локализацию, наличие признаков малигнизации. При необходимости при помощи эндоскопических щипцов из опухоли бралась инцизионная биопсия. Для проведения колоноскопии применялись видеокколоноскопы Ehexa-III, Olympus, Япония или ЕРКi, Pentax, Япония). Эндоскопические исследования проводили как без седации, так и при необходимости под внутривенным обезболиванием. Всем больным с целью подготовки желудочно-кишечного тракта к колоноскопии рекомендовался прием препаратов на основе полиэтиленгликоля («Форлак», «Лавакол», «Фортранс»). Общий объем раствора составлял от 3 до 4 литров, в зависимости от массы тела. Больные принимали препарат накануне проведения исследования с 15:00 по 200 мл каждые 15-20 минут.

Рентгенологические исследования выполняли в отделе рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – д.м.н. И.В. Зароднюк). Всем пациентам выполняли компьютерную томографию грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию и проктографию в послеоперационном периоде.

Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием выполнялась с целью выявления патологии в данных областях организма и наличия отдаленных метастазов рака, в частности. Подготовка к данному исследованию не требовалась. КТ выполнялась на аппарате Brilliance CT 64, Philips, Германия.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза выполнялось для стадирования опухоли, при этом определялось наличие инвазии в стенку кишки, мезоректальную клетчатку, соседние органы, наличие пораженных мезоректальных и/или тазовых лимфоузлов. МРТ проводили всем пациентам, у которых отсутствовали противопоказания к проведению данного метода

(наличие в организме металлических инородных тел, имплантов, стентов, кардиостимуляторов). В качестве подготовки к исследованию, рекомендовали очистку прямой кишки при помощи клизмы. Исследование проводили на аппарате Achieva 1.5T, Philips, Германия.

Проктография выполнялась всем пациентам в первые 30 дней после операции с целью оценки частоты рентгенологической несостоятельности колоректального анастомоза. Для проведения исследования не требовалась подготовка. Исследование проводилось на аппарате DX-90, DMS-Apelem, Франция. При выполнении исследования прямую и низведенную кишку трансанально заполняли водорастворимым контрастным веществом (Гастрографин, Bracco Diagnostics, Россия). Затем выполнялись два снимка в прямой и боковой проекциях.

Ультразвуковое исследование выполняли в отделе ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела — к.м.н. Ю.Л. Трубачева).

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) назначалось как дополнительное исследование при наличии у пациента доброкачественного новообразования или раннего рака прямой кишки. При проведении данного исследования оценивалась инвазия опухоли в слизистую оболочку, мышечный слой кишечной стенки или в окружающую клетчатку, а также наличие пораженных лимфатических узлов в мезоректум. В качестве подготовки к исследованию, рекомендовали очистку прямой кишки при помощи клизмы. ТРУЗИ выполняли на аппарате Hi Vision Preirus, Hitachi, Япония с помощью ректального датчика частотой 5-10 МГц.

Патоморфологическое исследование предоперационных биоптатов и удаленных операционных препаратов выполняли в лаборатории патоморфологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель лаборатории – к.м.н. О.А. Майновская). Проводка биоптатов опухоли осуществлялась путем фиксации исследуемого материала в 10% растворе забуференного формалина, после чего материал

заливали в парафин Paraplastmedium, Leica, Германия, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, CD34; гистопрепараты исследовали при увеличении $\times 50$, $\times 100$ и $\times 200$. Удаленный препарат фиксировали путем погружения в 5% раствор формалина на 24 часа, после чего продольным разрезом проводили его вскрытие. Оценивали качество мезоректумэктомии, размеры опухоли, производили измерение краев резекции. Далее осуществляли стандартную проводку: обезвоживание, обезжиривание и уплотнение в аппарате TP 1020, Leica, Германия. Затем препарат заливали в парафин на аппарате TISSUE-ТЕК, SAKURA, Япония. Микротомирование препарата проводили на аппарате Accu-CutSPM, SAKURA, Япония. После окрашивания микропрепарата гематоксилином и эозином в аппарате TISSUE-ТЕК Prisma, SAKURA, Япония, производили микроскопическое исследование при увеличении $\times 40$ и $\times 240$. При наличии злокачественности определяли глубину инвазии, степень дифференцировки, наличие лимфоваскулярной и периневральной инвазии. При выявлении лимфатических узлов оценивались их цвет, размеры и локализация. Также оценивалась латеральная граница роста опухоли с учетом распространения самой опухоли, лимфоузлов и депозитов опухоли в мезоректальной клетчатке. Стадирование рака прямой кишки осуществляли в соответствии с классификацией TNM (7-я редакция) [125], по результатам выставлялась стадия онкологического заболевания по UICC.

2.8 Статистическая обработка результатов исследования

Материалы данной работы были подвергнуты статистической обработке с использованием непараметрического и параметрического анализа. Первичные данные о больных были внесены в электронную таблицу Microsoft Excel 2016. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием компьютерных программ Graph Pad Prism 8.3 (GraphPad Software San Diego, CA, USA) и Statistica version 13 (StatSoft Inc, USA), R software version 3.6.3 (R Foundation, Vienna, Austria).

При нормальном распределении вариационного ряда количественные параметры оценивали с помощью средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При ненормальном распределении совокупности количественных показателей ее описывали при помощи медианы (Me), минимального и максимального значения. При сравнении средних величин при нормальном распределении рассчитывался t -критерий Стьюдента. Для сравнения медиан в случае ненормального распределения использовали U -критерий Манн-Уитни. Различия в дихотомических величинах оценивали с помощью точного двустороннего теста Фишера или χ^2 Пирсона. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки значимости количественных признаков при прогнозировании вероятности исхода применялся метод анализа ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic). С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности - точка отсечки (Cut-off point).

При создании мета-анализа использовалось построение древовидного графика (forest plot), на котором отражалось отношение шансов и 95% доверительный интервал. При этом, в случае отсутствия пересечения доверительным интервалом значения 1, считалось доказанным влияние данного фактора на исследуемый параметр. Для оценки степени гетерогенности, включенных в мета-анализ исследований, строился воронкообразный график (funnel plot). Гетерогенность оценивалась как I^2 , в случае I^2 менее 50% неоднородность исследований отсутствовала или ей можно было пренебречь. Если I^2 была выше 50%, отмечалась умеренная или высокая неоднородность, включенных в анализ исследований.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей и оценки факторов риска проводили унивариантный анализ и рассчитывали отношение шансов (odds ratio, OR, ОШ). С целью проецирования полученных значений OR на генеральную

совокупность рассчитывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за единицу. Выявление независимых факторов риска, влияющих на фактор прогноза, проводили при помощи метода бинарной логистической регрессии. В анализ были включены значимые, по результатам унивариантного анализа, факторы ($p < 0,1$). Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. По результатам анализа рассчитывали экспонированное значение шансов ($E_{xp}(B)$) и 95% доверительный интервал для $E_{xp}(B)$. Значимым независимым фактором считался тот, у которого доверительный интервал находился за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за единицу. При этом расположение выше единицы указывало на возрастание шансов наступления прогнозируемого значения, ниже единицы – указывали на снижение шансов. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки прогноза возникновения несостоятельности анастомоза или возможности ликвидации превентивной стомы у конкретного пациента по результатам регрессионного логистического анализа была построена номограмма. При построении номограммы в верхней ее части располагалась вертикальная линия с балльной градацией. Каждому фактору риска назначалось определенное количество баллов в зависимости от степени его влияния на частоту развития НА по данным мультивариантного анализа. При анализе номограммы определялась общая сумма баллов у анализируемого пациента. В нижней части номограммы располагались две шкалы – сумма баллов и шкала риска НА, сопоставив которые можно предсказать развитие НА у данного больного с определенной долей вероятности.

Предсказательная точность номограммы была количественно определена с помощью анализа ROC-кривой и определения площади под

кривой (AUC), при этом для хорошей предсказательной точности AUC должна быть более 0,7. Соответствие модели использованным данным оценивали с помощью теста Хосмера-Лемешоу, при этом $p > 0,05$ отражало хорошее соответствие. Также при помощи ROC-анализа оценивали отрицательную прогностическую ценность (вероятность отрицательного результата при положительном тесте) и положительную прогностическую ценность (вероятность положительного результата при положительном тесте) построенной номограммы.

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было проведено в марте-ноябре 2017 года. Больным раком прямой или сигмовидной кишки, которым планировалось выполнение резекции прямой и/или сигмовидной кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза было предложено участие в исследовании с целью определения эффективности и безопасности интраоперационной флуоресцентной ангиографии. Пятьдесят два пациента, подписавших информированное согласие, были включены в исследование. Подробная характеристика пациентов и интраоперационные особенности даны в подглаве 2.3.

Всем 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, летальности не было. Характеристика выявленных осложнений у пациентов пилотного исследования дана в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристика выявленных осложнений у пациентов пилотного исследования (n=52)

Осложнение	Степень по Clavien - Dindo	Частота n (%)
Парез ЖКТ	1	4 (7,7%)
Флегмона передней брюшной стенки	3b	1 (1,9%)
Всего		5 (9,6%)

У 4 (7,7%) пациентов мужского пола в возрасте от 63 до 73 лет после двух лапароскопических НПР, одной открытой НПР и одной открытой передней резекции прямой кишки в послеоперационном периоде развился парез ЖКТ, что потребовало установки назогастрального зонда и длительной инфузионной терапии. При анализе этих пациентов выявлено, что у одного пациента после проведения интраоперационной флуоресцентной ангиографии потребовалось изменение границ резекции кишки на 2 см

проксимальнее, двум пациентам выполнена мобилизация левого изгиба ободочной кишки. Длительность операции у этих больных составила 150-240 минут, а интраоперационная кровопотеря – 50-150 мл, у трех из них была сформирована превентивная илеостома, послеоперационный койко-день составил 8-13 дней. Лишь у одного пациента на 22 сутки после операции (через 2 недели после выписки) при выполнении проктографии была выявлена рентгенологическая несостоятельность анастомоза, ранее не выявлявшаяся и клинически не значимая (степень А).

Другое послеоперационное осложнение – флегмона передней брюшной стенки (1,9%) была выявлена у 76 летнего пациента, страдающего сахарным диабетом 2 типа, после выполнения передней резекции прямой кишки, двуствольной трансверзостомии на 3 сутки после операции в области сформированной трансверзостомы в правой мезогастральной области отмечена крепитация подкожной клетчатки, гиперемия кожи на участке до 10 см в Д. Ситуация расценена как флегмона передней брюшной стенки, что потребовало выполнения срочной хирургической манипуляции под в/в обезболиванием. Было выполнено вскрытие и дренирование флегмоны, выполнено микробиологическое исследование содержимого флегмоны, источником которой являлся полностенный дефект в области кожно-серозного шва сформированной трансверзостомы с попаданием кишечного содержимого в подкожно-жировую клетчатку. По результатам микробиологического посева выявлен рост двух бактерий: *Citrobacter koseri* - 10^8 КОЕ/мл и *Escherichia coli* - 10^9 КОЕ/мл. Назначена специфическая антибактериальная терапия, а также промывание раны местными антисептическими препаратами и перевязки с ранозаживляющими средствами. Лечение в условиях стационара продолжалось 33 дня. При выполнении проктографии – признаков несостоятельности анастомоза выявлено не было.

Таким образом, по данным пилотного исследования был выявлен специфический для колоректальной хирургии характер послеоперационных

осложнений и невысокая частота их возникновения – 9,6%. Учитывая данный факт, мы считаем, что развившиеся осложнения не связаны с проведением исследуемой методики – флуоресцентной ангиографии. Принимая во внимание отсутствие побочных эффектов и каких-либо аллергических реакций на в/в введение индоцианина зеленого, можно сделать вывод о безопасности исследуемой методики интраоперационной флуоресцентной ангиографии для пациента.

С целью оценки эффективности исследуемой методики в качестве метода определения жизнеспособности анастомозируемых участков кишки была оценена частота несостоятельности колоректального анастомоза в первые 30 дней после операции, так как общеизвестно, что плохое кровоснабжение анастомоза является фактором риска его несостоятельности [83]. Для этого всем пациентам в стационаре проводилась послеоперационная оценка целостности анастомоза при помощи пальцевого исследования. В случае подозрения на наличие несостоятельности анастомоза, пациенту дополнительно выполнялись рентгенологические методы исследования (КТ малого таза, проктография) с введением водорастворимого контрастного вещества в просвет толстой кишки через задний проход. При наличии целостности анастомоза по данным пальцевого исследования в течение 30 дней после операции пациенту выполнялась проктография с водорастворимым контрастным веществом с целью выявления рентгенологической НА.

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).

При анализе этих пациентов выявлено, что они не страдали сахарным диабетом, не имели выраженной сопутствующей патологии и были оперированы по поводу рака прямой кишки, одному в предоперационном

периоде проведена ХЛТ. Всем четырем пациентам была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки, из них одна лапароскопическим доступом, мобилизация левого изгиба проведена одному пациенту, одна операция носила комбинированный характер с резекцией семенного пузырька, всем четырем пациентам сформирована превентивная илеостома. Анастомоз располагался на 4, 5, 5 и 6 см от края ануса. Изменение границ резекции на 3 см от первоначального плана по результатам флуоресцентной ангиографии выполнено у одного пациента. Воздушная проба на герметичность анастомоза была проведена 3 пациентам, проба была отрицательна, дополнительное укрепление анастомоза не проводилось. Длительность операции составила 180, 190, 260 и 360 минут с кровопотерей 50-100 мл.

Послеоперационный период протекал гладко, осложнения выявлены не были и пациенты выписаны на 7-8 сутки после операции. По результатам патоморфологического исследования удаленного препарата трем пациентам выполнена радикальная операция. Одной больной раком с/а отдела прямой кишки была выполнена циторедуктивная операция (R1), выставлен диагноз – pT3N2a(5/82)cM0, L1, R1 (отдельные метастазы рака в мезоректальной клетчатке располагались на расстоянии менее 1 мм от циркулярной линии резекции). Пациентке проведено 6 курсов системной адъювантной химиотерапии по схеме XELOX, прослежена 22 месяца – без признаков возврата заболевания.

При выполнении проктографии через 1-2 недели после выписки у данных пациентов была выявлена рентгенологическая НА, ранее не определявшаяся при пальцевом исследовании. Данная НА протекала бессимптомно и не потребовала назначения консервативной терапии, выполнения хирургических манипуляций или повторной операции. В дальнейшем у всех 4 пациентов, несмотря на возникновение рентгенологической НА, удалось выполнить операцию по ликвидации превентивной стомы через 7, 9, 10 и 26 месяцев. У двух пациентов после проведения адъювантной химиотерапии и выполнения повторной

проктографии выявлено отсутствие свища в области сформированного анастомоза, в связи с чем через 9 и 10 месяцев выполнена ликвидация стомы. Еще у двух пациентов через 2 и 14 месяцев после операции выполнено трансанальное иссечение внутреннего свищевого отверстия по типу марсупиализации с дренированием пресакрального затека. Данная манипуляция привела к стиханию воспалительного процесса и эпителизации полости. Таким образом, через 7 и 26 месяцев после операции по поводу удаления рака прямой кишки у этих пациентов была выполнена ликвидация стомы.

В данной диссертационной работе исследуемой методикой является флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым, учитывая интерес к группе пациентов с изменением границ резекции кишки (14 (27%) пациентов), необходимо привести отдельный анализ этих пациентов. Группа включила 8 женщин и 6 мужчин в возрасте от 52 до 76 лет. Сахарным диабетом 2 типа страдал лишь 1 (7,1%) пациент. Пациенты были оперированы по поводу рака прямой и сигмовидной кишки, одному (7,1%) в предоперационном периоде проведена ХЛТ. Девяти (64,3%) пациентам была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки, одному - дистальная резекция сигмовидной кишки, четырем - передняя резекция прямой кишки. У 9 (64,3%) пациентов операция была выполнена открытым доступом, у пяти - лапароскопическим, мобилизация левого изгиба проведена пяти (35,7%) пациентам, одна (7,1%) операция носила комбинированный характер с удалением яичников, 12 пациентам (85,7%) сформирована превентивная илеостома. Анастомоз располагался в среднем на 8 см (5-15) от края ануса. Изменение границ резекции на 2-5 см от первоначального плана в проксимальном направлении по результатам флуоресцентной ангиографии выполнено у всех четырнадцати пациентов. Учитывая большое разнообразие описанных интраоперационных особенностей, выявить какие-либо закономерности, связанные с неадекватно выбранной границей резекции оперирующим хирургом, не удалось. Однако, стоит отметить, что чаще это

происходило при выполнении низкой передней резекции прямой кишки открытым доступом – в 9 (64,3%) случаях из 14. Следует отметить одинаковую частоту возникновения НА в группе изменения границ резекции – у 1 (7,1%) из 14 пациентов против 3 (7,9%) из 38 в группе пациентов без изменения границ резекции ($p=1,0$).

Учитывая особый интерес к группе пациентов с изменением границы резекции, особенности ведения пациента из данной группы будут приведены в виде клинического примера.

Больной Г., 60 лет, АК 8645-17 находился на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с 11.08.2017 по 24.08.2017, и/б 5639/17.

При госпитализации предъявлял жалобы на примесь крови в кале, запоры. Из анамнеза известно, что данные жалобы беспокоят в течение 7 месяцев. В апреле 2017 года обратился в поликлинику по месту жительства, где был комплексно обследован. У пациента был выявлен рак средне-верхнеампулярного отдела прямой кишки, T3NxM0. Учитывая локализацию и распространенность опухолевого процесса, пациенту первым этапом рекомендовано проведение ХЛТ, которую он прошел в мае-июне 2017 года – СОД 36 Гр, 5-ФУ.

В августе пациент обратился в поликлинику ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Status localis: при осмотре перианальной области следов расчесов и мацерации не выявлено. При пальцевом исследовании прямой кишки тонус и волевые усилия сфинктера удовлетворительные. На высоте пальца без патологии.

Ректороманоскопия: на высоте 11 см от наружного края анального канала определяется нижний полюс циркулярной опухоли, суживающей просвет кишки до 1 см. Выполнена биопсия.

При гистологическом исследовании биоптата опухоли №17/1-1118 – аденокарцинома.

Эзофагогастродуоденоскопия: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

При колоноскопии: колоноскоп проведен в купол слепой кишки, в прямой кишке на высоте 11 см от края ануса выявлена экзофитная циркулярная злокачественная опухоль, занимающая 3/4 окружности стенки кишки, опухоль, протяженностью 4 см (Рис. 12). Другой патологии в толстой кишке не выявлено.

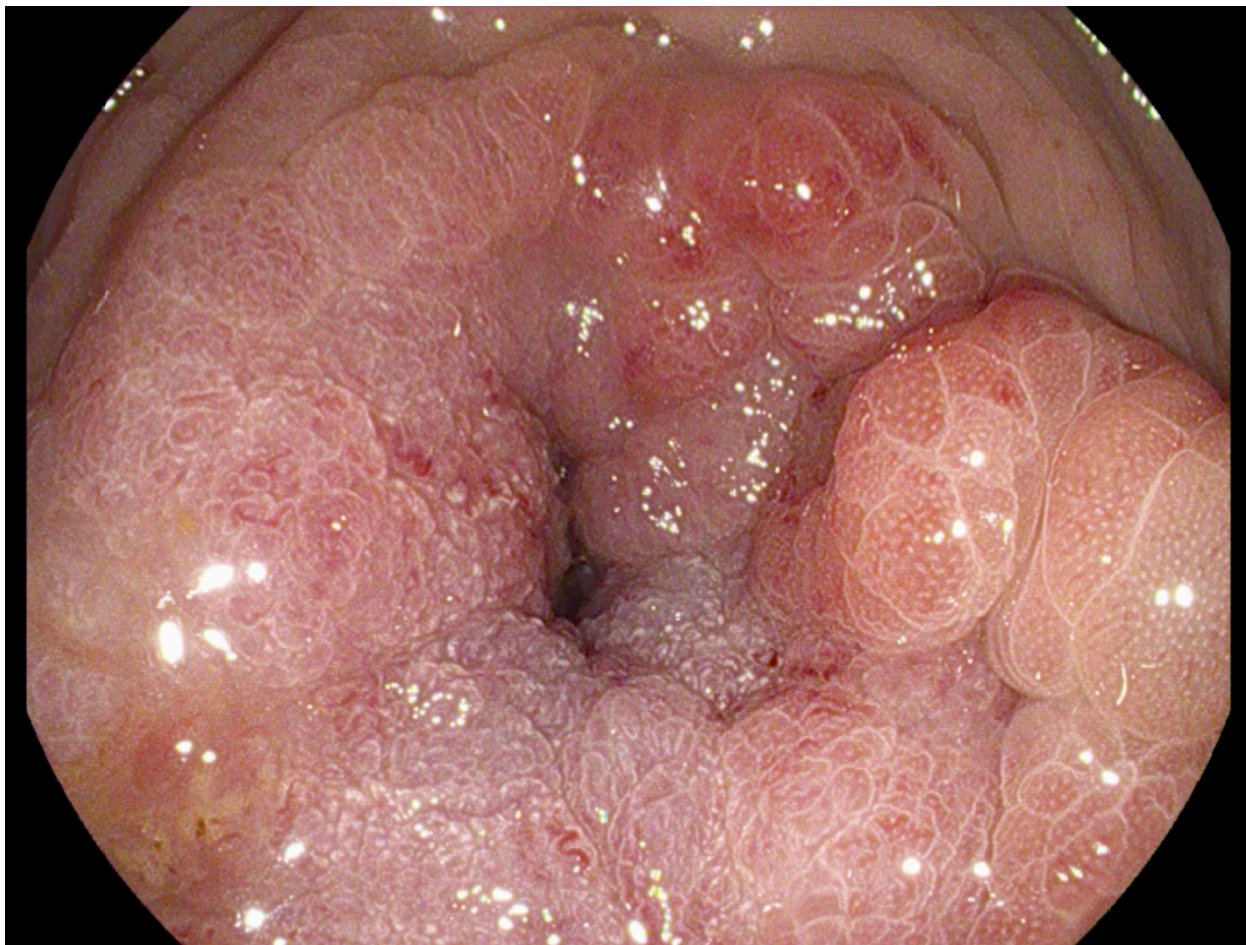


Рисунок 12 - Эндофотография, выполненная при колоноскопии – виден нижний полюс циркулярной стенозирующей злокачественной опухоли прямой кишки. Пациент Г., 60 лет, АК 8645-17, диагноз: рак прямой кишки на 11 см, pT3N1bM0

По данным МРТ малого таза от 03.08.2017 г.: первичная опухоль определяется в виде циркулярного утолщения стенок в/а отдела прямой кишки, располагается на расстоянии 121 мм от анального края, протяженностью 34 мм. Опухоль распространяется в мезоректальную

клетчатку на глубину до 8 мм без вовлечения мезоректальной фасции. В мезоректальной клетчатке определяются 4 лимфоузла до 0,5 см в Д.

По данным КТ грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием от 03.08.2017 г.: признаков отдаленного метастазирования не выявлено, в печени 3 кисты до 1,5 см в Д.

Таким образом, пациенту был выставлен диагноз: рак прямой кишки на 12 см, mT3cNxM0, состояние после ХЛТ СОД 36 Гр, 5-ФУ в мае-июне 2017 года. Через 9 недель после окончания ХЛТ в плановом порядке, 16.08.2017 г., под комбинированной анестезией пациент оперирован в объеме открытой передней резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза, превентивной илеостомии. В связи со стенозирующим характером опухоли предоперационная подготовка кишечника была неадекватна. Следует отметить наличие большого количества кишечного содержимого в левых отделах толстой кишки. Интраоперационно проведена флуоресцентная ангиография с ICG, при которой выявлено неадекватное кровоснабжение 4 см дистальной части низводимой кишки, произведено изменение границ резекции в проксимальном направлении с резекцией ишемизированного участка кишки (Рис. 13).

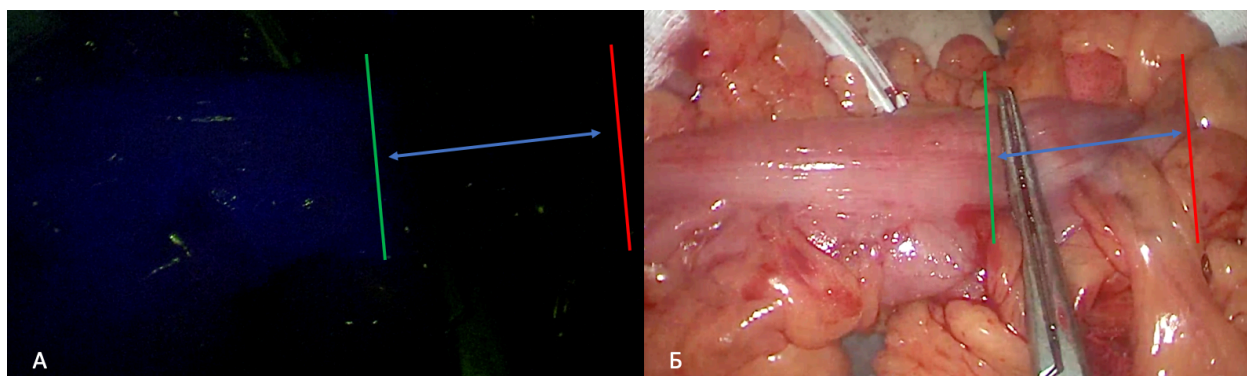


Рисунок 13 - А) Фото флуоресцентной ангиографии (жизнеспособная кишка окрашена синим цветом), Б) Интраоперационное фото в обычном свете. Красной линией обозначена намеченная хирургом граница резекции кишки для формирования анастомоза. Зеленой линией обозначена зона адекватного кровоснабжения кишки по данным флуоресцентной ангиографии. Стрелкой указана дистальная часть кишки с неадекватным по данным ФА кровоснабжением. Пациент Г., 60 лет, АК 8645-17, диагноз: рак прямой кишки на 11 см, pT3N1bM0, операция – НПР с илеостомией

После формирования анастомоза выполнено трансабдоминальное укрепление анастомоза по передней и боковым полуокружностям отдельными п-образными швами (викрил 3,0), воздушная проба на герметичность анастомоза отрицательна. При пальцевом исследовании анастомоз располагался на высоте пальца, при ректороманоскопии – на 8 см от края ануса. Учитывая «низкую» локализацию анастомоза, изменение плана резекции по результатам ФА и неадекватную подготовку кишечника до операции, хирургом принято решение о формировании превентивной трансверзостомы. Длительность операции составила 210 минут, кровопотеря – 50 мл. Течение послеоперационного периода у пациента без осложнений, больной был выписан на 8-е сутки после оперативного вмешательства. При гистологическом исследовании удаленного препарата – опухоль представлена аденокарциномой, прорастает в параректальную клетчатку, наличием лимфоваскулярной и периневральной инвазией. Участки фиброза преобладают над структурами резидуальной опухоли (TRG4 по Mandard). В 75 исследованных лимфоузлах – без метастазов. В дистальном и циркулярном крае резекции – без элементов опухоли. Пациент консультирован химиотерапевтом – учитывая данные гистологического

исследования, пациенту рекомендовано проведение профилактической химиотерапии по схеме XELOX через 4-5 недель после операции на протяжении 6 месяцев (8 курсов).

На 6 сутки послеоперационного периода согласно дизайну настоящего исследования пациенту выполнена проктография, при которой проходимость анастомоза сохранена, выхода контрастного вещества за пределы кишечной стенки не выявлено (рис. 14).

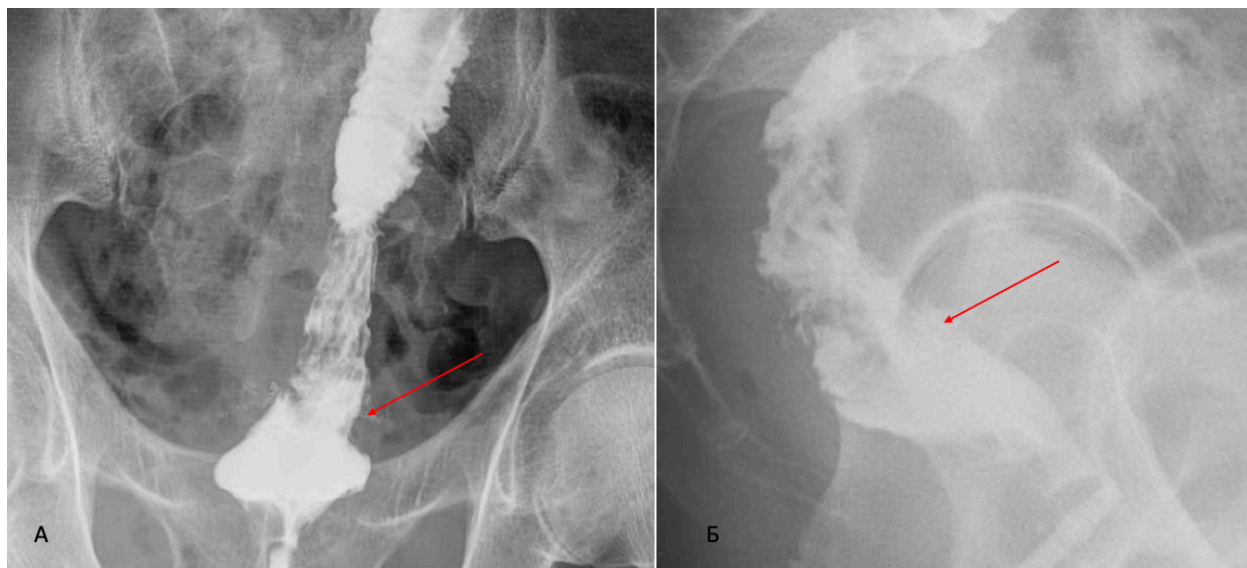


Рисунок 14 - Проктограмма, 6 день после операции: А) прямая проекция, Б) боковая проекция. Стрелками указана зона анастомоза. Пациент Г., 60 лет, АК 8645-17, диагноз: рак прямой кишки на 11 см, pT3N1bM0, состояние после НПР с илеостомией

В дальнейшем пациенту проведено 7 курсов химиотерапии по схеме XELOX и в апреле 2018 года больной был повторно обследован. По данным КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием у пациента не выявлено рецидива основного заболевания, по данным повторной проктографии - проходимость анастомоза сохранена, выхода контрастного вещества за пределы кишечной стенки не выявлено. 03.05.18 (через 8 месяцев после первичной операции) пациенту выполнено внутрибрюшное закрытие трансверзостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений. Таким образом, у данного пациента благодаря применению методов интраоперационной профилактики НА, удалось

избежать возникновения несостоятельности. Стоит отметить, что выбранный оперирующим хирургом участок толстой кишки для формирования анастомоза по данным флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым находился в условиях ишемии, что потребовало его резекции и формировании анастомоза с хорошо кровоснабжаемым более проксимальным участком толстой кишки. При отсутствии проведения данной методики можно предположить неадекватное кровоснабжение сформированного колоректального анастомоза, что привело бы к возникновению осложнения – НА у конкретного пациента.

При анализе результатов пилотного исследования также необходимо провести дополнительный анализ пациентов с превентивной стомой. Пятидесяти двум пациентам, включенным в данное исследование, низкая передняя резекция прямой кишки была выполнена 36 (69,2%) пациентам, при этом превентивная стома была сформирована у 40 (76,9%) пациентов. У 4 (10%) из 40 пациентов в послеоперационном периоде развилась рентгенологическая НА, однако, всем этим пациентам в сроки 7-26 месяцев удалось ликвидировать превентивную стому. Также у 35 пациентов в сроки 3-18 месяцев превентивные стомы были ликвидированы, еще один пациент отказался от закрытия стомы по личным мотивам. Таким образом, частота ликвидации превентивной стомы по результатам данного исследования составила 39 (98,1%) из 40 пациентов, при этом медиана сроков ликвидации стомы – 8 месяцев (3-18).

По результатам проведенного пилотного исследования можно сделать вывод, что проведение интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым является объективным методом определения кровоснабжения анастомозируемых участков толстой кишки, позволяющим у каждого четвертого пациента выявлять неадекватное кровоснабжение колоректального анастомоза. Следует отметить, что проведение интраоперационной флуоресцентной ангиографии полностью не исключает возникновение НА. Однако, учитывая низкую частоту возникновения НА –

7,7%, а также отсутствие клинически значимой НА и необходимости в выполнении повторной операции, а также заживление данной НА в сроки 7-26 месяцев, можно сделать вывод, что исследуемая методика - интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым может быть методом профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, однако, для подтверждения эффективности данной методики необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования. Также следует отметить безопасность данной методики, так как частота послеоперационных осложнений была невысокой и составила 9,6%, при этом все осложнения имели специфический для колоректальной хирургии характер.

ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было проведено в 2017 – 2019 годах. Больным раком прямой или сигмовидной кишки, которым было показано выполнение резекции прямой и/или сигмовидной кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза было предложено участие в данном исследовании с целью определения эффективности и безопасности интраоперационной флуоресцентной ангиографии. 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. Подробная характеристика пациентов и интраоперационные особенности даны в подглаве 2.4.

Всем пациентам основной группы проведена интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым по описанной выше методике. При этом 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. С целью определения безопасности методики также проведена оценка частоты послеоперационных осложнений в обеих группах. Всего 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. Характеристика выявленных осложнений у пациентов обеих групп рандомизированного исследования дана в таблице 8.

Таблица 8 - Характеристика выявленных осложнений у пациентов рандомизированного исследования (n=377)

Осложнение*	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)	P
Парез ЖКТ	7 (3,8%)	5 (2,6%)	0,57
Несостоятельность анастомоза, степень В	5 (2,7%)	6 (3,2%)	1,0
Несостоятельность анастомоза, степень С	4 (2,2%)	3 (1,6%)	0,72
Инфекционное осложнение области хирургического вмешательства (ИОХВ)	2 (1,1%)	3 (1,6%)	1,0
Атония мочевого пузыря	1 (0,5%)	4 (2,1%)	0,37
Абдоминальное кровотечение	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1,0
Билома	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1,0
Послеоперационная эвентрация	-	2 (1,1%)	0,5
Спаечная кишечная непроходимость	1 (0,5%)	-	0,49
Пневмония	1 (0,5%)	-	0,49
Всего*	23 (12,3%)	25 (13,2%)	0,88
Clavien-Dindo 1	9 (4,8%)	16 (8,4%)	0,21
Clavien-Dindo 2	6 (3,2%)	2 (1,1%)	0,17
Clavien-Dindo 3a	1 (0,5%)	3 (1,6%)	0,62
Clavien-Dindo 3b	7 (3,8%)	4 (2,1%)	0,38

*исключая НА степени А.

В послеоперационном периоде у пациентов обеих групп возникли следующие осложнения: послеоперационный парез ЖКТ у 12 (3,2%) пациентов, несостоятельность анастомоза степени В у 11 (2,9%) пациентов,

несостоятельность анастомоза степени С у 7 (1,9%) пациентов, инфекционное осложнение области хирургического вмешательства (ИООХВ) у 5 (1,3%) пациентов, атония мочевого пузыря у 5 (2,6%) пациентов, абдоминальное кровотечение у 2 (0,5%) пациентов, биллома в зоне ранее выполненной резекции печени у 2 (0,5%) пациентов, эвентрация в зоне послеоперационного разреза у 2 (0,5%) пациентов, спаечная тонкокишечная непроходимость у 1 (0,3%) пациента и двусторонняя пневмония у 1 (0,3%) пациента. Следует отметить, что возникновение несостоятельности анастомоза степени А (рентгенологической, клинически невыраженной), было исключено из анализа послеоперационных осложнений, так как НА степени А не требует назначения дополнительной терапии, а значит не учитывается в классификации послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo [74]. Также стоит отметить, что в большинстве случаев несостоятельность анастомоза степени А выявляли после выписки из стационара при контрольном осмотре и выполнении проктографии в 30-дневный срок после операции.

Возникновение послеоперационных осложнений увеличивало длительность послеоперационного нахождения в стационаре в 2 раза – с 8 до 16 дней ($P < 0,0001$), при этом развитие клинической несостоятельности анастомоза степени В или С увеличивало длительность послеоперационного койко-дня также в 2 раза – с 9 до 18 дней ($P < 0,0001$). Таким образом, при анализе частоты и тяжести различных послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах не выявлено статистически значимых различий, что может свидетельствовать об отсутствии побочных эффектов и безопасности методики интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым. Каких-либо неспецифических осложнений, нехарактерных для пациентов после колоректальной резекции в основной группе также выявлено 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. Характеристика общей частоты несостоятельности анастомоза, НА низких (4-8 см от края ануса) и высоких (9-15 см от края ануса) анастомозов у пациентов в обеих группах дана в таблице 9.

Таблица 9 - 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 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 13 (3,4%) 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 анастомоза (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 частота НА была ожидаема ниже, чем в группе низких и 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 частоты НА была ожидаемо выше и составила 20% - выявлена у 16 (14,4%) и 27 (25,7%) пациентов основной и контрольной групп ($p=0,04$), соответственно. Статистически значимых различий между группами между частотой клинической НА не отмечено. В то же время частота рентгенологической НА в основной группе была достоверно ниже, чем в контрольной и составила 6,3% против 18,3% ($p=0,01$). Таким образом, можно сделать вывод, что по данным рандомизированного исследования методика интраоперационной флуоресцентной ангиографии показала эффективность в отношении снижения частоты НА, при чем отмечено снижение частоты рентгенологической НА у пациентов с низкими анастомозами.

В данной диссертационной работе исследуемой методикой является флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым, учитывая интерес к группе пациентов с изменением границ резекции кишки (36 (19,3%) пациентов), необходимо провести ее отдельный анализ. Данная группа включала 11 женщин и 25 мужчин в возрасте от 51 до 85 лет. Сахарным диабетом 2 типа страдало 4 пациента (11,1%). Пациенты были оперированы по поводу рака прямой кишки, трем (8,3%) в предоперационном периоде проведена ХЛТ. Двадцати пяти (69,4%) пациентам была выполнена низкая

передняя резекция прямой кишки, одиннадцати - передняя резекция прямой кишки. У 20 (55,5%) пациентов операция была выполнена открытым доступом, у шестнадцати - лапароскопическим, мобилизация левого изгиба проведена 13 (36,1%) пациентам. У шести (16,7%) пациентов операция носила комбинированный характер. Анастомоз располагался в среднем на 7 см (4-12) от края ануса. Изменение границ резекции по результатам флуоресцентной ангиографии выполнено в проксимальном направлении на 2-5 см от первоначального плана. Учитывая описанные интраоперационные особенности, какие-либо закономерности, связанные с неадекватным кровоснабжением кишки на уровне выбранной оперирующим хирургом границы резекции не выявлены. Однако, стоит отметить, что изменение плана резекции чаще происходило у мужчин, которым выполнялась низкая передняя резекция прямой кишки - 19 (52,8%) пациентов из 36. Также следует отметить более высокую частоту НА у пациентов в группе изменения границ резекции – у 5 (13,9%) из 36 пациентов против 12 (7,9%) из 151 в группе пациентов без изменения границы резекции, однако, различия между группами не носили достоверный характер ($p=0,33$). Несостоятельность анастомоза в группе с изменением границ резекции была рентгенологической у 3 пациентов, клинически симптомной – у 1 пациента, также у 1 пациента потребовалась повторная операция с разобщением анастомоза.

При анализе результатов проспективного рандомизированного исследования также необходимо провести дополнительный анализ пациентов с превентивной стомой. Из 377 пациентов превентивная стома была сформирована 267 (70,8%) пациентам, при этом у 216 (80,9%) из них выполнена НПР. У 35 (13,1%) из 267 пациентов с превентивной стомой в послеоперационном периоде выявлена НА, а в группе пациентов без превентивной стомы - у 13 (11,8%) из 110 пациентов, однако, различия не носили достоверный характер ($p=0,87$). В анализ пациентов с превентивными стомами были включены 207 из 267 пациентов. Шестьдесят пациентов были

исключены, так как на этапе проведения анализа им проводилась адьювантная химиотерапия. У ста семидесяти одного (82,6%) из 207 пациентов превентивная стома была ликвидирована в сроки 7 (2-16) месяцев. При медиане наблюдения 14 (5-25) месяцев, причинами отказа от ликвидации стомы были: несостоятельность анастомоза – 17 (47,2%) пациентов, прогрессирование онкологического заболевания – 12 пациентов и отказ пациента от ликвидации стомы по личным причинам – 7 больных.

В качестве клинического примера хотелось бы привести гладкое течение послеоперационного периода у пациентки, которой были выполнены интраоперационные методы профилактики НА, при этом превентивная стома не формировалась.

Больная П., 60 лет, АК 2735-18 находилась на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с 23.03.2018 по 04.04.2018, и/б 2091/18.

При госпитализации предъявляла жалобы на выделение крови из заднего прохода. Из анамнеза известно, что данные жалобы беспокоят в течение 3 месяцев. Сахарным диабетом не страдает, ИМТ – 29 кг/м², не курит. В марте 2018 года обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ имени колопроктологии А.Н. Рыжих» Минздрава России, где была обследована.

Status localis: при осмотре перианальной области следов расчесов и мацерации не выявлено. При пальцевом исследовании прямой кишки тонус и волевые усилия сфинктера удовлетворительные. На высоте пальца без патологии.

Ректороманоскопия: на высоте 11 см от наружного края анального канала определяется блюдцеобразная бугристая опухоль до 3 см в Д, контактно кровоточивая с депрессией в центре. Выполнена биопсия.

При гистологическом исследовании биоптата опухоли №18/2-0674 – аденокарцинома.

Эзофагогастродуоденоскопия: недостаточность кардии.

При колоноскопии: колоноскоп проведен в купол слепой кишки, в прямой кишке на 11 см блюдцеобразная бугристая опухоль до 3 см в Д, контактно кровоточивая с депрессией в центре, ямки эпителия – IV-Vi тип (Рис. 15). Другой патологии в толстой кишке не выявлено.

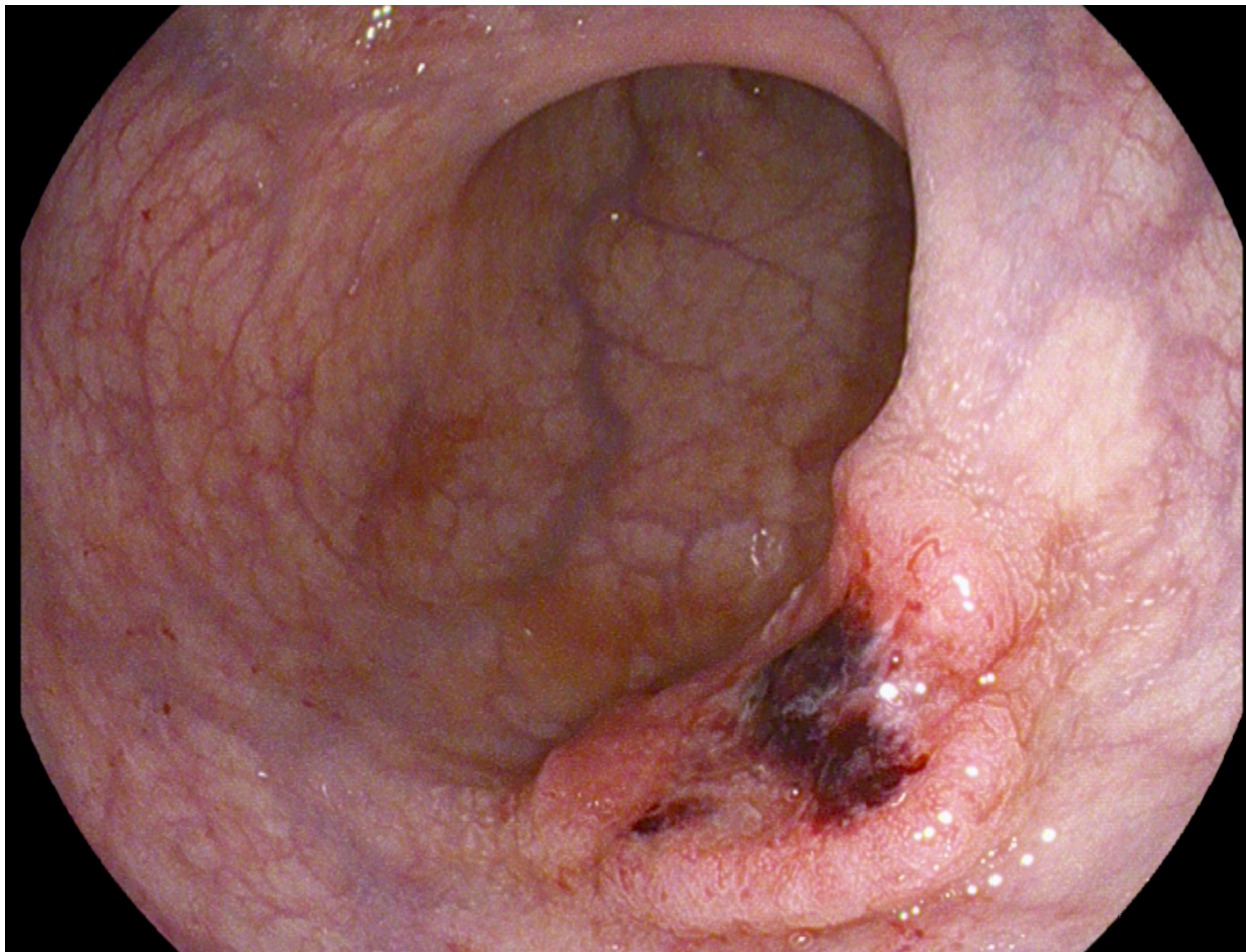


Рисунок 15 – Эндофотография, выполненная при колоноскопии – видна блюдцеобразная злокачественная опухоль прямой кишки. Пациентка П., 60 лет, АК 2735-18, диагноз: рак прямой кишки на 11 см, pT2N0M0

По данным МРТ малого таза: первичная опухоль определяется в виде полуциркулярного утолщения стенок среднеампулярного отдела прямой кишки, располагается на расстоянии 112 мм от анального края, протяженностью 35 мм. Опухоль ограничена пределами кишечной стенки. В мезоректальной клетчатке лимфоузлы не определяются (Рис. 16).



Рисунок 16 - МРТ малого таза. Стрелкой обозначена злокачественная опухоль прямой кишки. Пациентка П., 60 лет, АК 2735-18, диагноз: рак прямой кишки на 11 см, pT2N0M0.

По данным КТ грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием: признаков отдаленного метастазирования не выявлено.

Таким образом, пациентке был выставлен диагноз: рак прямой кишки на 11 см, mT2N0cM0. Учитывая распространенность опухолевого процесса, было рекомендовано оперативное лечение. На предоперационном этапе пациентка подписала информационное согласие на участие в исследовании и была рандомизирована в основную группу.

27.03.2018 года под комбинированной анестезией пациентка оперирована в объеме лапароскопически ассистируемой передней резекции прямой кишки. Мобилизацию левого изгиба не выполняли. Согласно протоколу исследования, была проведена флуоресцентная ангиография, при

которой кровоснабжение, выбранного хирургом, участка низводимой кишки признано адекватным, изменение границ резекции в проксимальном направлении не производилось.

После формирования анастомоза выполнено трансабдоминальное укрепление анастомоза по передней и боковым полуокружностям отдельными п-образными швами (викрил 3,0), воздушная проба на герметичность анастомоза отрицательна. При пальцевом исследовании анастомоз располагался на высоте пальца, при ректороманоскопии – на 8 см от края ануса. Хирургом принято решение отказаться от формирования превентивной стомы. Длительность операции составила 180 минут, кровопотеря – 50 мл. Течение послеоперационного периода без осложнений, лихорадки, лейкопении или лейкоцитоза не наблюдалось, максимальный подъем уровня С-реактивного белка на 3 сутки до 60 г/л.

На 7 сутки послеоперационного периода согласно дизайну настоящего исследования пациентке выполнена проктография, при которой проходимость анастомоза сохранена, выхода контрастного вещества за пределы кишечной стенки не выявлено (Рис. 17).

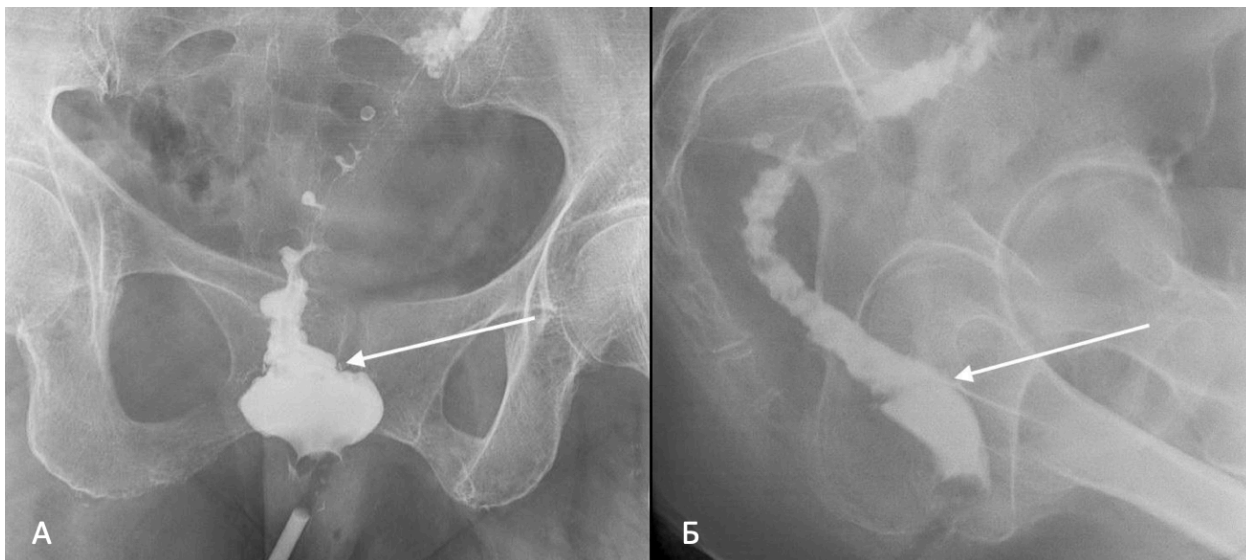


Рисунок 17 - Проктограмма, 7 сутки после операции: А) прямая проекция, Б) боковая проекция. Стрелками указана зона анастомоза. Пациентка П., 60 лет, АК 2735-18, диагноз: рак прямой кишки на 11 см, pT2N0M0, состояние после лапароскопической ПР.

Больная был выписана на 8-е сутки после оперативного вмешательства. При гистологическом исследовании удаленного препарата – опухоль представлена умереннодифференцированной аденокарциномой, прорастает до наружного мышечного слоя. В 57 исследованных лимфоузлах – без метастазов. В дистальном и циркулярном крае резекции – без элементов опухоли. Пациентка консультирована химиотерапевтом – учитывая данные гистологического исследования, рекомендовано динамическое наблюдение. Таким образом, благодаря комплексному применению интраоперационных методов профилактики НА (флуоресцентная ангиография, укрепление анастомоза и воздушная проба), у данной пациентки по результатам разработанной номограммы вероятность возникновения НА оказалась ниже 5%, что позволило отказаться от формирования превентивной стомы и избежать НА.

В результате проведенного проспективного рандомизированного исследования можно сделать вывод, что интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым является объективным методом определения кровоснабжения анастомозируемых участков толстой кишки, позволяющим у каждого пятого пациента выявлять плохое кровоснабжение колоректального анастомоза. Данный метод, благодаря формированию анастомоза с хорошо кровоснабжаемыми участками толстой кишки, позволяет снизить общую частоту НА с 16,3% до 9,1% ($p=0,04$) за счет снижения частоты рентгенологической НА с 11% до 3,7% ($P=0,01$). Также стоит отметить снижение частоты несостоятельности «низких» анастомозов с 25,7% до 14,4% ($P=0,04$) за счет снижения частоты несостоятельности степени А с 18,3% до 6,3% ($P=0,01$).

С целью выявления факторов риска НА и факторов риска, влияющих на отказ от ликвидации превентивной стомы в данной диссертационной работе необходимо провести одно- и многофакторный анализ большого количества факторов, при этом в данный анализ для увеличения выборки

нами были включены пациенты как пилотного проспективного исследования, так и проспективного рандомизированного исследования.

ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА

На третьем этапе был проведен ретроспективный анализ результатов двух описанных выше проспективных исследований с выявлением факторов риска и методов профилактики 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. Подробная характеристика пациентов дана в таблице 4.

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 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.

Следует отметить, что из 22 анализируемых факторов – шесть имеют характер непрерывных величин. Для оценки значимости количественных признаков при прогнозировании вероятности исхода применялся метод анализа ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic), с помощью которого было определено оптимальное разделяющее значение количественного признака, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности - точка отсечки (Cut-off point). Для локализации анастомоза

от края ануса точкой отсечки была выбрана высота 6,5 см от края ануса, при данном значении выявлена чувствительность – 65% и специфичность – 75%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,73 (Рис. 18).

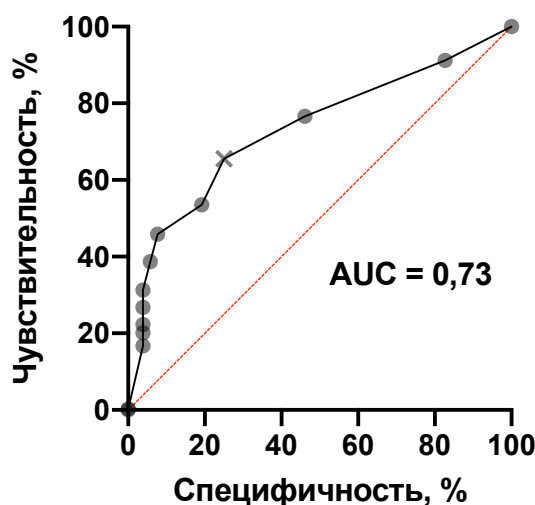


Рисунок 18 - ROC-анализ для локализации анастомоза

Для возраста точкой отсечки было выбрано значение 62,5 года, при данном значении выявлена чувствительность – 54% и специфичность – 62%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,56 (Рис. 19).

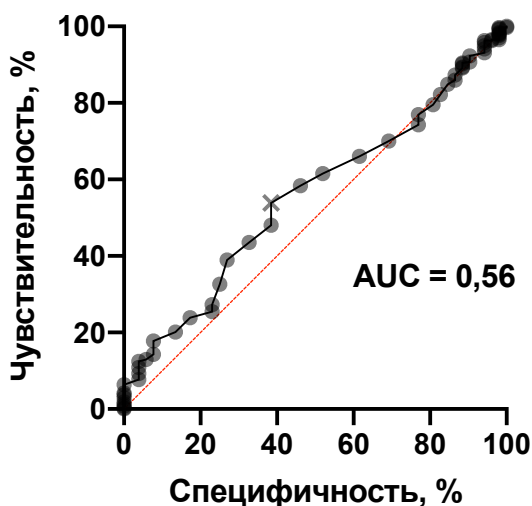


Рисунок 19 - ROC-анализ для возраста

Для размера опухоли точкой отсечки было выбрано значение 42,5 мм, при данном значении выявлена чувствительность – 55% и специфичность – 56%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,56 (Рис. 20).

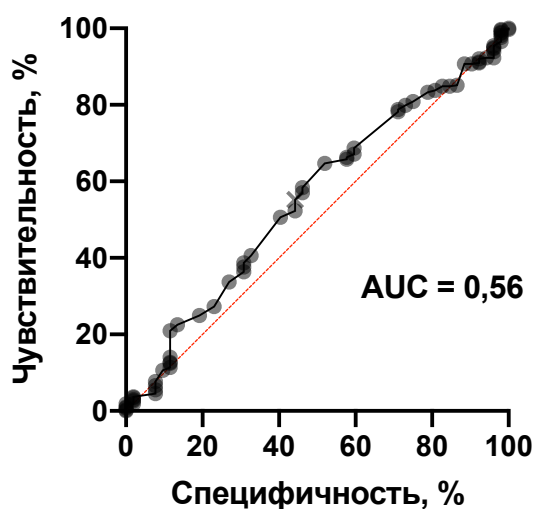


Рисунок 20 - ROC-анализ для размера опухоли

Для индекса массы тела точкой отсечки было выбрано значение 27,5 кг/м², при данном значении выявлена чувствительность – 59% и специфичность – 45%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,53 (Рис. 21).

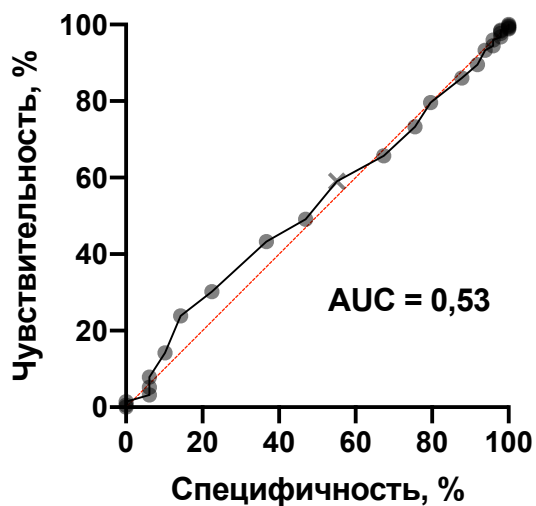


Рисунок 21 - ROC-анализ для индекса массы тела

Для длительности операции точкой отсечки было выбрано значение 180,5 мин, при данном значении выявлена чувствительность – 63% и специфичность – 42%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,53 (Рис. 22).

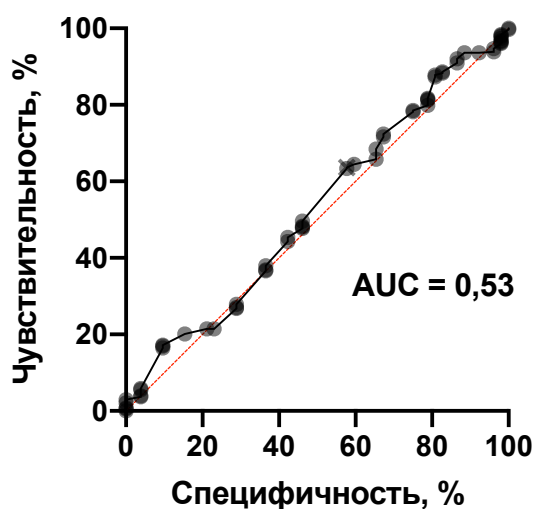


Рисунок 22 - ROC-анализ для длительности операции

Для интраоперационной кровопотери точкой отсечки было выбрано значение 105 мл, при данном значении выявлена чувствительность – 76% и специфичность – 21%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,52 (Рис. 23).

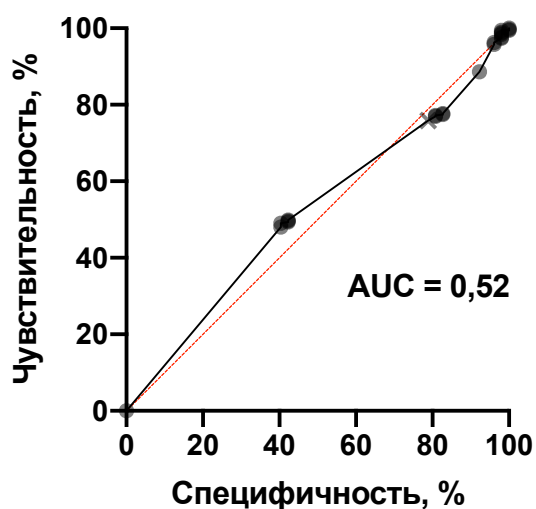


Рисунок 23 - ROC-анализ для кровопотери

Далее по каждому фактору риска 429 пациентов были разделены на две группы – с НА и без. Данные группы были сравнены между собой для выявления статистически значимых различий между ними. Подробный

анализ частоты наличия того или иного фактора риска у пациентов обеих групп приведен в таблице 10.

Таблица 10 - Характеристика факторов риска у пациентов с несостоятельностью анастомоза и без (n=429)

Факторы риска	Частота НА, n (%)	P
Возраст ≤ 62,5 лет > 62,5 лет	32/206 (15,5%) 20/223 (9%)	0,04
Пол мужской женский	39/199 (19,6%) 13/230 (5,7%)	< 0,001
Степень анестезиологического риска по ASA I-II III	8/51 (15,7%) 44/378 (11,6%)	0,37
Курение да нет	14/71 (19,7%) 31/246 (12,6%)	0,13
Предоперационная ХЛТ да нет	12/46 (26,1%) 40/383 (10,4%)	0,003
Размер опухоли ≤ 42,5 мм > 42,5 мм	23/231 (10%) 29/198 (14,6%)	0,14
Индекс массы тела ≤ 27,5 > 27,5	27/230 (11,7%) 22/163 (13,5%)	0,6
Комбинированная операция да нет	5/69 (7,2%) 47/360 (13%)	0,18
Сахарный диабет да нет	4/35 (11,4%) 41/394 (10,4%)	0,85

Лапароскопическая резекция да нет	20/192 (10,4%) 32/237 (13,5%)	0,33
Тип операции НПР ПР или РЛО	47/252 (18,6%) 5/177 (2,8%)	< 0,001
Длительность операции ≤ 180,5 мин > 180,5 мин	30/269 (11,1%) 22/160 (13,8%)	0,43
Интраоперационная кровопотеря ≤ 105 мл > 105 мл	41/327 (12,5%) 11/102 (10,8%)	0,64
Мобилизация левого изгиба да нет	14/115 (12,2%) 38/314 (12,1%)	0,98
Изменение границы резекции после ФА да нет	6/50 (12%) 15/189 (7,9%)	0,37
Высота анастомоза от края ануса ≤ 6,5 см > 6,5 см	39/169 (23,1%) 13/260 (5%)	< 0,001
Воздушная проба да нет	39/360 (10,8%) 13/69 (18,8%)	0,06
Положительная воздушная проба Да Нет	6/54 (11,1%) 33/306 (10,8%)	0,94
Флуоресцентная ангиография да нет	21/239 (8,8%) 31/190 (16,3%)	0,02
Укрепление анастомоза да нет	18/223 (8,1%) 34/206 (16,5%)	0,01

Превентивная стома		
Да	49/307 (16%)	< 0,001
Нет	3/122 (2,5%)	
R1 резекция		
да	7/26 (26.9%)	0,02
нет	45/403 (11,2%)	

Из проведенного анализа лечения 429 пациентов выявлено, что следующие факторы не оказывают влияния на частоту несостоятельности колоректального анастомоза: размер опухоли более 42,5 мм – частота НА 14,6% против 10% при меньших размерах опухоли ($p=0,14$), индекс массы тела более 27,5 кг/м² – 13,5% против 11,7% при меньшем ИМТ ($p=0,6$), резекция или удаление вовлеченных в опухолевый процесс соседних органов (комбинированная операция) – 7,2% против 13% при стандартном объеме резекции ($p=0,18$), сахарный диабет – 11,4% против 10,4% у пациентов, не имеющих данного заболевания ($p=0,85$), выполнение резекции кишки лапароскопическим доступом – 10,4% против 13,5% при открытой резекции ($p=0,33$), длительность операции более 180,5 минут – 13,8% против 11,1% при меньшей продолжительности операции ($p=0,43$), интраоперационная кровопотеря более 105 мл – 10,8% против 12,5% при меньшей кровопотери ($p=0,64$), мобилизация левого изгиба – 12,2% против 12,1% у пациентов без мобилизации ($p=0,98$), изменение границы резекции после проведения флуоресцентной ангиографии – 12% против 7,9% у пациентов без изменения границ резекции после ФА ($p=0,37$), положительная воздушная проба на герметичность анастомоза – 11,1% против 10,8% при отрицательной воздушной пробе ($p=0,94$), степень анестезиологического риска III по ASA – 15,7% против 11,6% у пациентов I-II степени по ASA ($p=0,37$), курение – 19,7% против 12,6% у некурящих пациентов ($p=0,13$), соответственно.

С другой стороны, 10 из 22 факторов риска оказали статистически достоверное влияние на частоту НА. Следующие факторы риска увеличивают частоту НА: возраст менее 62,5 лет – 15,5% против 9% ($p=0,04$)

в группе более возрастных пациентов, мужской пол – 19,6% против 5,7% у женщин ($p=0,001$), проведение предоперационной химиолучевой терапии – 26,1% против 10,4% ($p=0,003$), выполнение низкой передней резекции прямой кишки – 18,6% против 2,8% у пациентов после передних резекций ($p=0,001$), локализация анастомоза на высоте менее 6,5 см от края ануса – 23,1% против 5% при расположении анастомоза выше ($p=0,001$), циторедуктивный характер выполненного оперативного вмешательства (R1-резекция) по данным патоморфологического исследования – 26,9% против 11,2% при R0-резекции ($p=0,02$), формирование превентивной стомы – 16% против 2,5% в группе больных без превентивной стомы ($p=0,001$), соответственно. Следующие факторы, напротив, можно считать методами профилактики НА, так как их интраоперационное проведение приводит к снижению частоты НА: воздушная проба – 10,8% против 18,8% у пациентов без проведения ($p=0,06$), трансабдоминальное или трансанальное укрепление анастомоза – 8,1% против 16,5% у пациентов без укрепления ($p=0,01$) и, наконец, флуоресцентная ангиография – 8,8% против 16,3% у пациентов без проведения ($p=0,02$).

Далее был проведен унивариантный анализ 22 факторов с целью определения отношения шансов возникновения НА у пациента с определенным фактором риска. На рисунке 24 обозначены 12 факторов риска, значения отношения шансов и 95% доверительного интервала, которые не оказывают влияния на возникновение несостоятельности колоректального анастомоза.

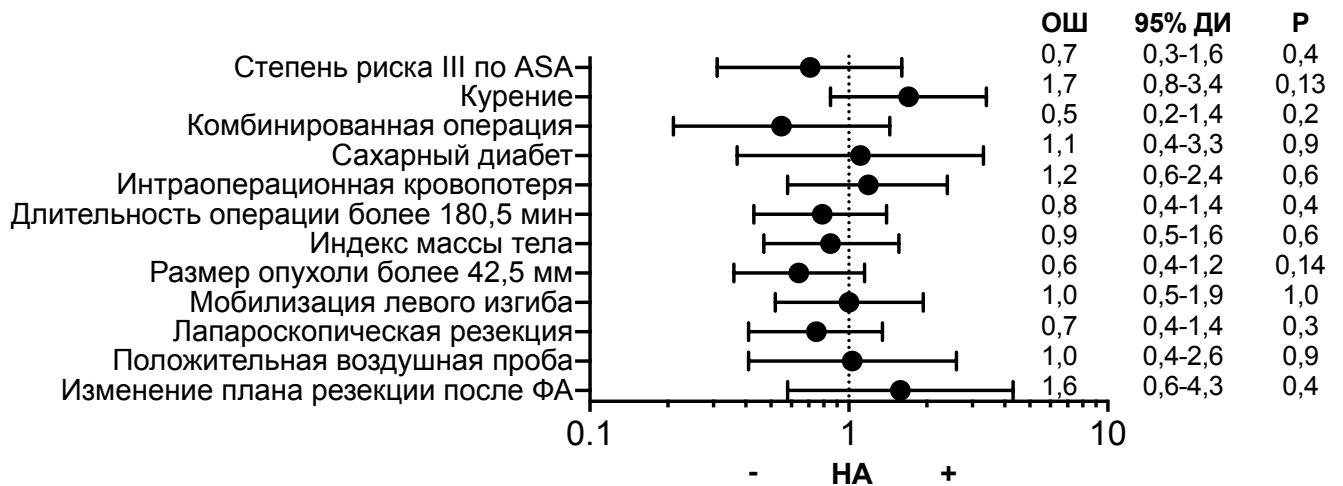


Рисунок 24 - Факторы риска, не влияющие на возникновение несостоятельности анастомоза (унивариантный анализ)

По результатам унивариантного анализа следующие показатели не являются факторами риска возникновения НА: 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).

На рисунке 25 обозначены 10 факторов риска, значения отношения шансов и 95% доверительного интервала, которые оказывают достоверное влияние на возникновение несостоятельности колоректального анастомоза.

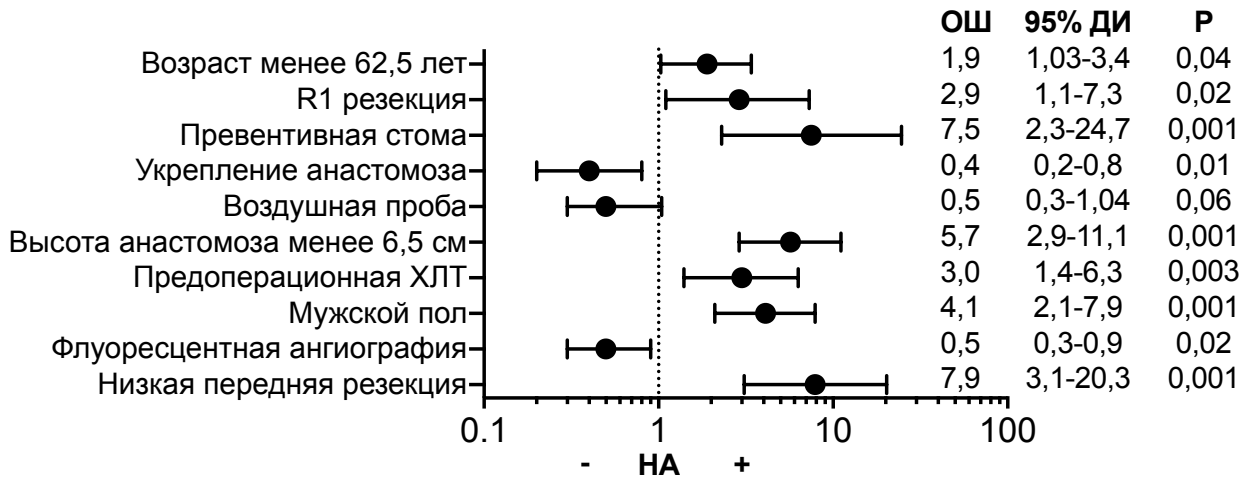


Рисунок 25 - Факторы риска, оказывающие влияние на возникновение несостоятельности анастомоза (унивариантный анализ)

По результатам унивариантного анализа показатели отношения шансов данных факторов риска были следующими: 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, $p=0,02$).

При проведении мультивариантного анализа посредством логистической регрессии только 4 фактора показали свое независимое влияние на частоту НА (Табл. 11). 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), $p=0,01$. 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.

Таблица 11 - 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)	<0,001	1,0 3,1 (1,3-7,5)	0,01
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)	0,02	1,0 0,4 (0,2-0,8)	0,01

В результате проведенной логистической регрессии была создана номограмма для предсказания возникновения НА у конкретного пациента (Рис. 26). В номограмму были включены четыре независимых фактора риска возникновения НА.

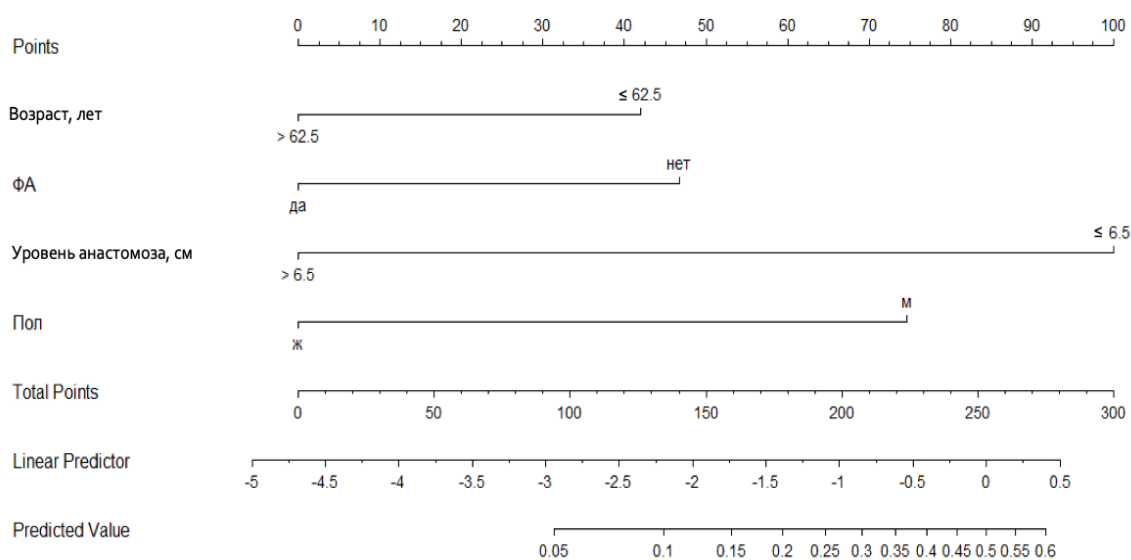


Рисунок 26 - Номограмма прогнозирования возникновения НА (n=429)

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, а максимальная вероятность развития НА у конкретного пациента 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 была равна нулю и соответственно риск развития НА был минимальным.

Для определения качества построенной номограммы посредством построения ROC-кривой была вычислена площадь под кривой (Рис. 27), 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.

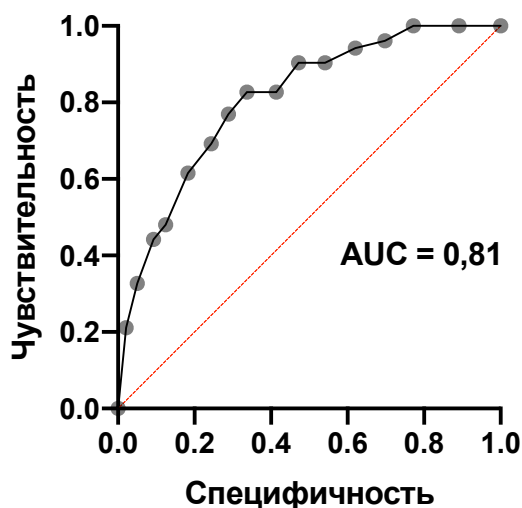


Рисунок 27 - ROC-кривая качества построенной номограммы.

Для облегчения применения построенной номограммы в практической медицине были рассчитаны вероятности возникновения НА при сочетании различных факторов риска как у мужчин (Рис. 28), так и у женщин (Рис. 29).

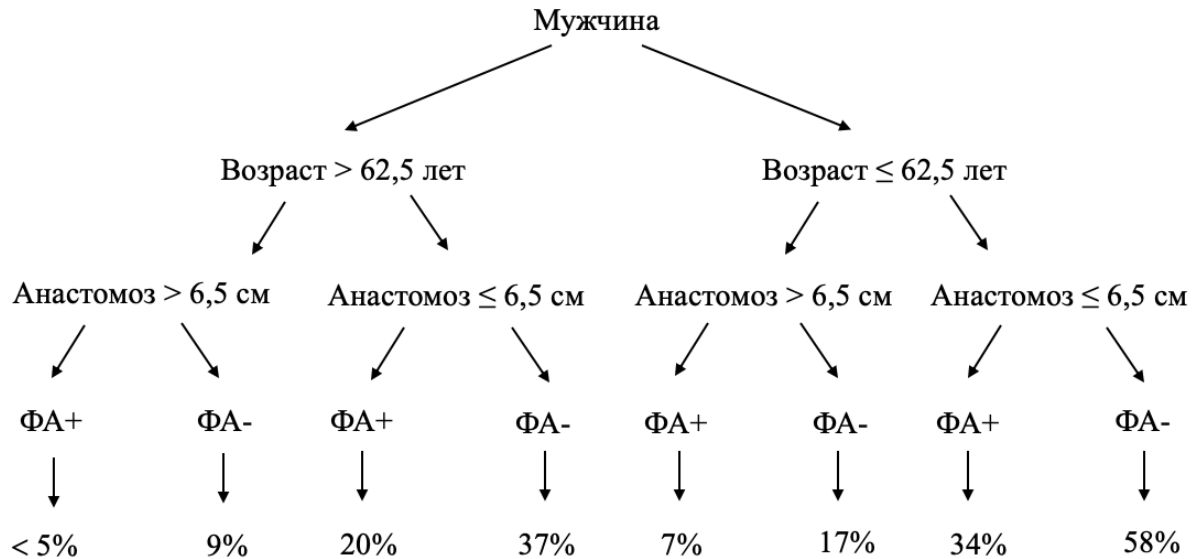


Рисунок 28 - Вероятность возникновения НА при сочетании различных факторов риска у мужчин.

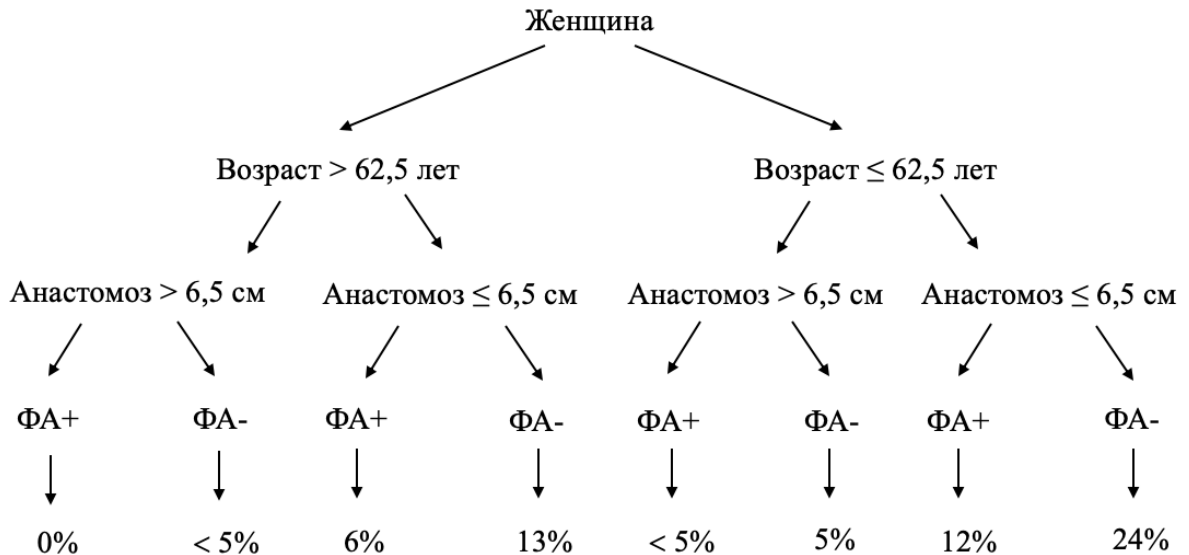


Рисунок 29 - Вероятность возникновения НА при сочетании различных факторов риска у женщин.

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. С целью подтверждения этих данных приводим следующий клинический пример.

Больной С., 62 лет, АК 17381-17 находился на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с 17.01.2018 по 09.02.2018, и/б 326/18.

При госпитализации предъявлял жалобы на примесь крови в кале, запоры. Пациент с ИМТ – 30 кг/м², курильщик со стажем более 10 лет, сахарный диабет - нет. Из анамнеза известно, что данные жалобы беспокоят в течение 5 месяцев. В декабре 2017 года обратился в поликлинику ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, где был комплексно обследован.

Status localis: при осмотре перианальной области следов расчесов и мацерации не выявлено. При пальцевом исследовании прямой кишки тонус и волевые усилия сфинктера удовлетворительные. На высоте 9 см от края ануса определяется дистальный полюс плотной, бугристой, практически циркулярной опухоли.

Ректороманоскопия: на высоте 9 см от наружного края анального канала определяется нижний полюс циркулярной опухоли, суживающей просвет кишки до 1 см. Выполнена биопсия.

При гистологическом исследовании биоптата опухоли №17/2-5574 – аденокарцинома.

Эзофагогастродуоденоскопия: без патологии.

При колоноскопии: колоноскоп проведен в купол слепой кишки, в прямой кишке на высоте 10 см от края ануса выявлена экзофитная циркулярная злокачественная опухоль, занимающая 3/4 окружности стенки кишки, опухоль, протяженностью 4 см (Рис. 30). Другой патологии в толстой кишке не выявлено.

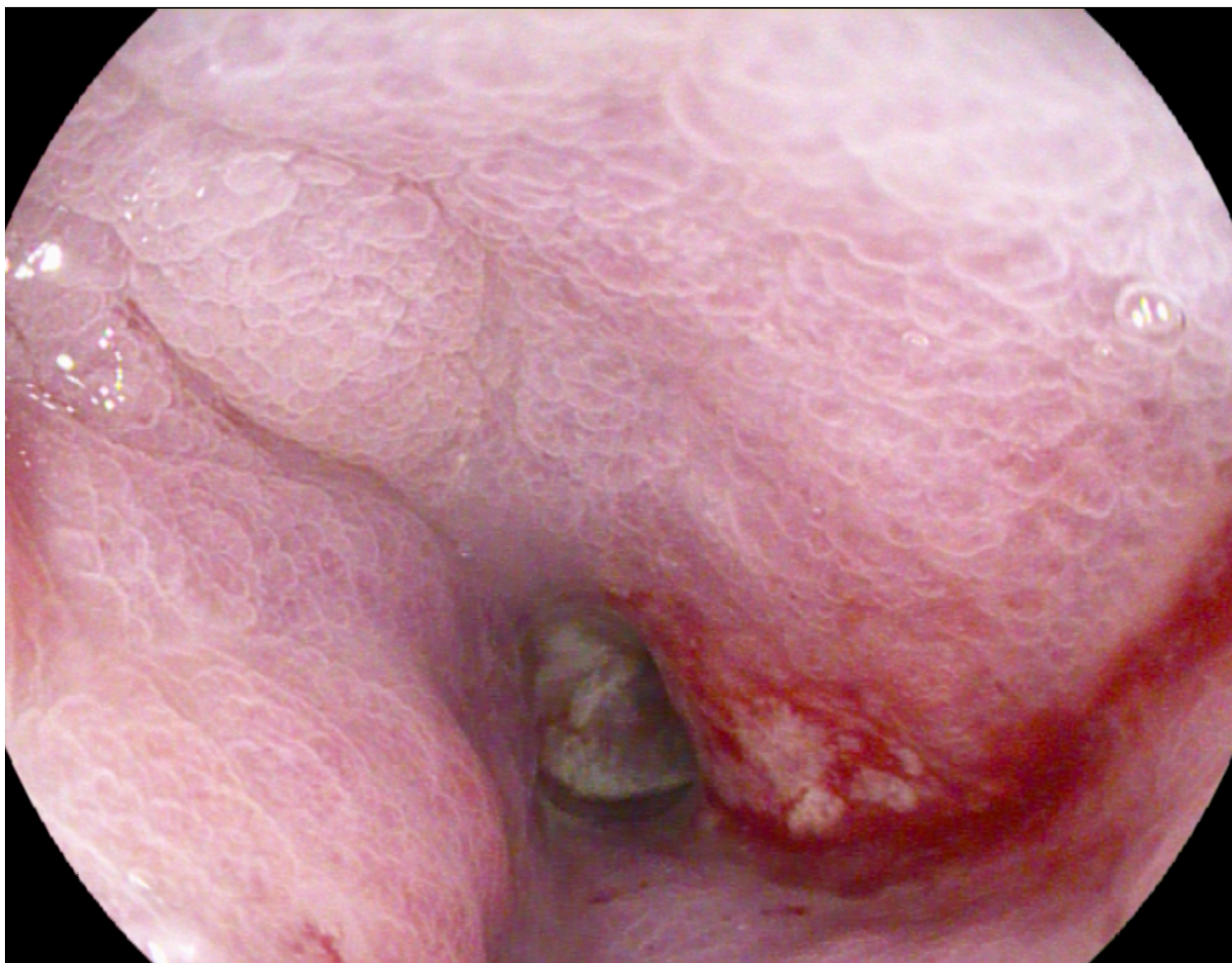


Рисунок 30 - Эндофотография, выполненная при колоноскопии – виден нижний полюс злокачественной опухоли прямой кишки. Пациент С., 62 лет, АК 17381-17, диагноз: рак прямой кишки на 9 см, pT3N1bM0

По данным МРТ малого таза (Рис. 31): первичная опухоль определяется в виде полуциркулярного утолщения стенок ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки, располагается на расстоянии 85 мм от анального края, протяженностью 46 мм. Опухоль распространяется в мезоректальную клетчатку на глубину до 10 мм без вовлечения

мезоректальной фасции. В мезоректальной клетчатке определяются 2 лимфоузла до 0,6 см в Д.



Рисунок 31 - МРТ малого таза – видна злокачественная опухоль среднеампулярного отдела прямой кишки, mT3Nx. Пациент С., 62 лет, АК 17381-17, диагноз: рак прямой кишки на 9 см, pT3N1bM0

По данным КТ грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием признаков отдаленного метастазирования не выявлено.

Таким образом, пациенту установлен диагноз: рак прямой кишки на 9 см, mT3cNxM0, рекомендовано проведение хирургического лечения.

На дооперационном этапе пациент подписал информированное согласие на участие в проспективном рандомизированном исследовании и был рандомизирован в контрольную группу. 19.01.2018 г. под комбинированной анестезией пациент оперирован в объеме низкой передней

резекции прямой кишки с мобилизацией левого изгиба, формированием аппаратного колоректального анастомоза, двуствольной илеостомии.

Во время операции пациенту не проводились методы профилактики НА: воздушная проба на герметичность, дополнительное укрепление анастомоза, флуоресцентная ангиография. При пальцевом исследовании анастомоз располагался на высоте 6 см от края ануса, дефектов в анастомозе выявлено не было. Длительность операции составила 105 минут, кровопотеря – 50 мл. Течение раннего послеоперационного периода у пациента без осложнений, однако, на 6-е сутки послеоперационного периода пациент стал отмечать наличие болей внизу живота, вздутие живота, отрыжку воздухом. Установлен назогастральный зонд по которому получено около 300 мл застойного желудочного отделяемого, в анализах крови без отклонения, гипертермии не наблюдалось, при пальцевом исследовании колоректального анастомоза – дефектов выявлено не было. На 7-е сутки послеоперационного периода сохранялся парез ЖКТ с гастростазом, боли в животе. Пациенту выполнены инструментальные методы обследования.

По данным проктографии, выполненной на 7 сутки после операции, проходимость анастомоза сохранена, анастомоз определяется на уровне копчиковых позвонков шириной 2 см, выхода контрастного вещества за пределы кишечной стенки не выявлено (Рис. 32).

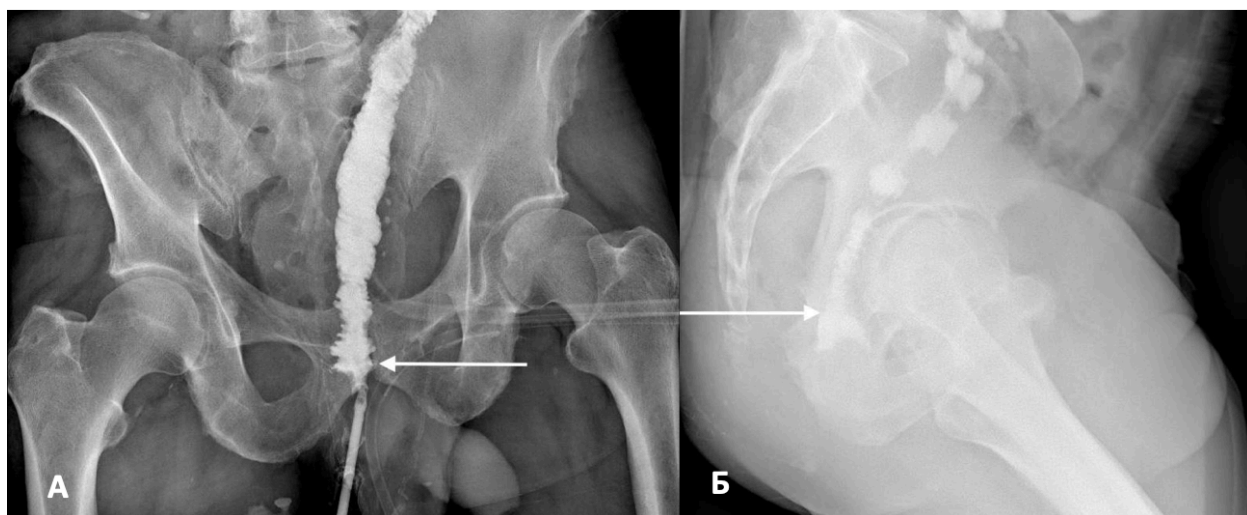


Рисунок 32 - Проктограмма, 7 сутки после операции: А) прямая проекция, Б) боковая проекция. Стрелками указана зона анастомоза. Пациент С., 62 лет, АК 17381-17, диагноз: рак прямой кишки на 9 см, pT3N1bM0, состояние после НПР, илеостомии

Также на 7 сутки после операции пациенту выполнена КТ брюшной полости и малого таза с контрастированием низведенной кишки (Рис. 33). В полости малого таза в зоне анастомоза определяется жидкость с включением газа объемом около 50 мл. Меж петель тонкой кишки также определяется небольшое количество жидкости. Явного выхода контрастного вещества за пределы кишечной стенки не выявлено.



Рисунок 33 - КТ брюшной полости и малого таза с контрастированием низведенной кишки, 7 сутки после операции. Стрелкой указана зона анастомоза. Пациент С., 62 лет, АК 17381-17, диагноз: рак прямой кишки на 9 см, pT3N1bM0, состояние после НПР, илеостомии

В анализах крови отмечен подъем уровня С-реактивного белка до 188 г/л и уровня лейкоцитов до $11,9 \times 10^9$ Ед/л. Учитывая картину воспаления и наличие жидкостного компонента в зоне колоректального анастомоза, невозможно было исключить НА. В связи с чем 26.01.18 (7-е сутки послеоперационного периода) принято решение о проведении релапаротомии. При ревизии в брюшной полости и полости малого таза – 300 мл мутного жидкого содержимого с колибациллярным запахом. На петлях тонкой кишки отмечается налет фибрина. При ревизии колоректального анастомоза по правой полуокружности выявлен дефект до 0,5 см в диаметре.

Учитывая наличие перитонита, принято решение о разобщении анастомоза. В левой подвздошной области сформирована одноствольная колостома. В дальнейшем послеоперационный период протекал на фоне перитонита, сепсиса и пареза ЖКТ. Проводилась массивная инфузионная терапия, антибиотикотерапия препаратами группы карбапенемов. Учитывая наличие дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, пациент находился в палате интенсивной терапии в течение 5 суток. Течение послеоперационного периода в дальнейшем без особенностей. Пациент выписан на 23 сутки после выполнения резекции прямой кишки.

При гистологическом исследовании удаленного препарата – опухоль представлена умереннодифференцированной аденокарциномой, прорастает в параректальную клетчатку, имеется лимфоваскулярная инвазия. В 2 из 41 исследованных лимфоузлов – метастазы аденокарциномы. В дистальном и циркулярном крае резекции – без элементов опухоли. Пациент консультирован химиотерапевтом – учитывая данные гистологического исследования, пациенту рекомендовано проведение профилактической химиотерапии по схеме XELOX через 4-5 недель после операции на протяжении 6 месяцев (8 курсов).

В дальнейшем пациент наблюдался в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в течение года – возврата заболевания выявлено не было. Таким образом, у конкретного пациента по данным разработанной номограммы вероятность возникновения НА составила 58% (мужчина моложе 62,5 лет, с локализацией колоректального анастомоза ниже 6,5 см от края ануса, которому не выполнялась интраоперационная флуоресцентная ангиография). Стоит отметить, что даже на фоне отключенной кишки у больного возникла клинически значимая НА, потребовавшая выполнения повторного оперативного вмешательства с разобщением анастомоза. Наверное, имея результаты настоящего исследования, хирург перед операцией должен был обсудить с пациентом возможность отказа от формирования колоректального анастомоза или

обязательного выполнения методов профилактики НА, что снизило бы вероятность возникновения НА.

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 профилактики составила 7% (8 из 115 пациентов), при отсутствии профилактики – 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%.

Таким образом, по результатам проведенного анализа факторов риска несостоятельности колоректального анастомоза можно сделать вывод о независимом влиянии на риск возникновения НА четырех факторов: мужского пола, возраста моложе 62,5 лет, локализации анастомоза на высоте менее 6,5 см от края ануса, отказа от проведения флуоресцентной ангиографии.

ГЛАВА 6. ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОТКАЗ ОТ ЛИКВИДАЦИИ ПРЕВЕНТИВНОЙ СТОМЫ

Превентивную стому достаточно часто формируют во время хирургического лечения рака прямой кишки. Данный метод позволяет снизить выраженность клинических проявлений несостоятельности анастомоза. Несмотря на временный характер стомы, у 6-27% пациентов стома остается постоянной [70, 131]. Факторы риска отказа от ликвидации временной стомы достаточно многочисленны [83, 105], однако, большинство авторов сходятся во мнении, что основным фактором является возникновение несостоятельности анастомоза. В связи с этим интересным выглядит проведение анализа факторов риска, влияющих на отказ от ликвидации превентивной стомы с учетом интраоперационных факторов профилактики НА, так как они также могут повлиять на частоту ликвидации превентивной стомы.

На данном этапе исследования было проанализировано 246 пациентов с превентивной стомой. Подробная характеристика пациентов дана в таблице 5 главы 2. Нами были определены сроки ликвидации превентивных стом и, посредством проведения унивариантного и логистического регрессионного анализа, выявлены факторы риска отказа от восстановительной операции.

На 1 января 2020 года (дата проведения аудита) с момента выполнения первичной операции сроки наблюдения за пациентами составили в среднем 18,3 (4,6-34,1) месяца, при этом стомы закрыты у 210 (85,4%) пациентов, в среднем через 7,5 (2-26,5) месяцев после операции. У 36 (14,6%) пациентов стомы не закрыты по разным причинам (группа отказа), при этом время существования стомы составило 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%). Стоит отметить, что различия между сроком ликвидации стомы (7,5 месяцев) и ее существованием в группе отказа от закрытия стомы (14,7 месяцев) статистически достоверны ($p=0,0001$). Таким образом, можно отметить, что по результатам данного аудита через 1 год после операции стомы были закрыты у 76,5% пациентов, а общая частота проведения восстановительных операций в данном исследовании 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. 34).

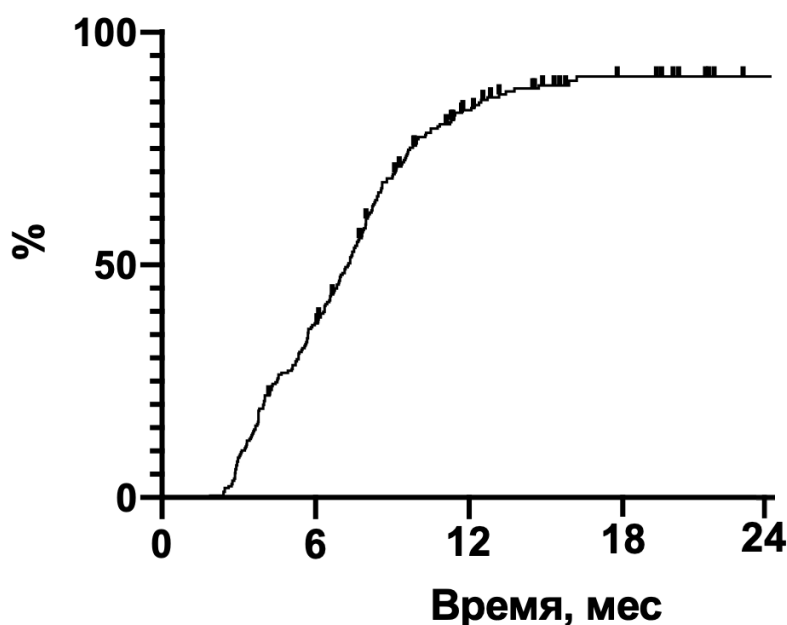


Рисунок 34 - Сроки ликвидации превентивной стомы

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 временной стомы.

Следует отметить, что из 27 анализируемых факторов – семь имеют количественный показатель. Для оценки значимости количественных признаков при прогнозировании вероятности исхода применялся метод анализа ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic), с помощью которого было определено оптимальное разделяющее значение количественного признака, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности - точка отсечки (Cut-off point).

Для локализации анастомоза от края ануса точкой отсечки была выбрана высота 6,5 см, при данном значении выявлена чувствительность – 72% и специфичность – 45%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,54 (Рис. 35).

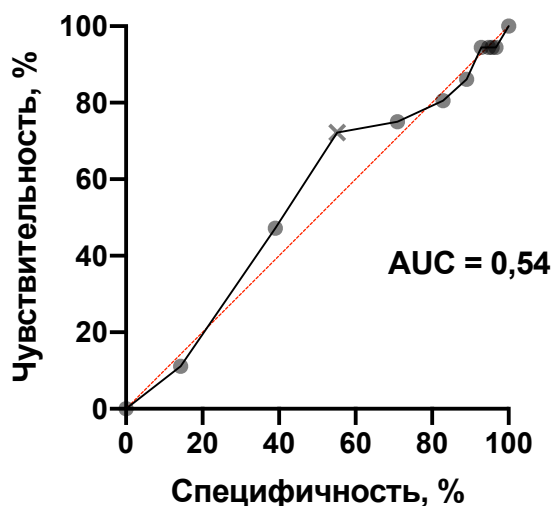


Рисунок 35 - ROC-анализ для локализации анастомоза

Для длительности операции точкой отсечки было выбрано значение 182,5 мин, при данном значении выявлена чувствительность – 47% и специфичность – 59%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,52 (Рис. 36).

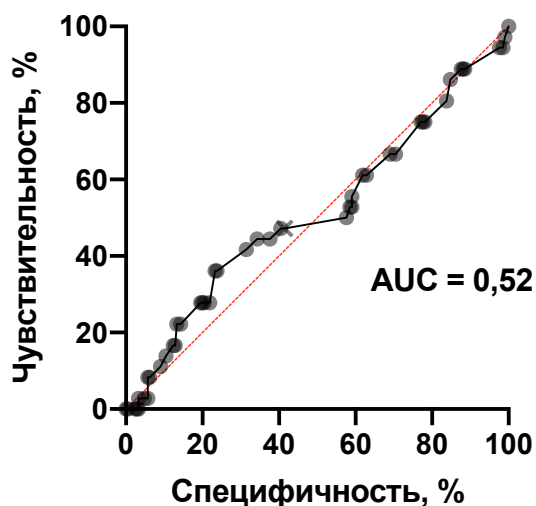


Рисунок 36 - ROC-анализ для длительности операции

Для возраста точкой отсечки было выбрано значение 62,5 года, при данном значении выявлена чувствительность – 42% и специфичность – 47%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,50 (Рис. 37).

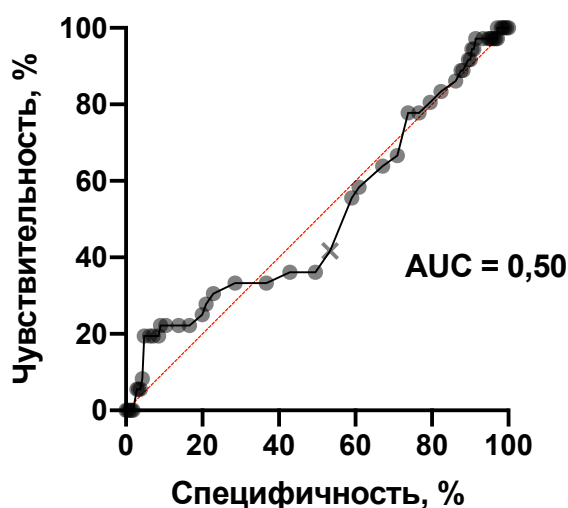


Рисунок 37 - ROC-анализ для возраста

Для размера опухоли точкой отсечки было выбрано значение 45,5 мм, при данном значении выявлена чувствительность – 56% и специфичность – 65%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,60 (Рис. 38).

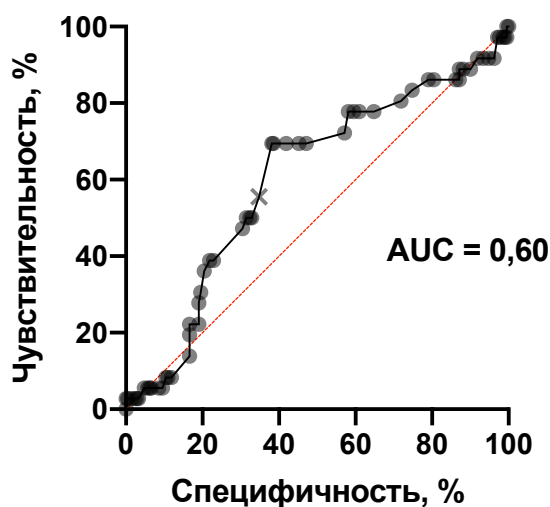


Рисунок 38 - ROC-анализ для размера опухоли

Для индекса массы тела точкой отсечки было выбрано значение 27,5 кг/м², при данном значении выявлена чувствительность – 50% и специфичность – 59%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,56 (Рис. 39).

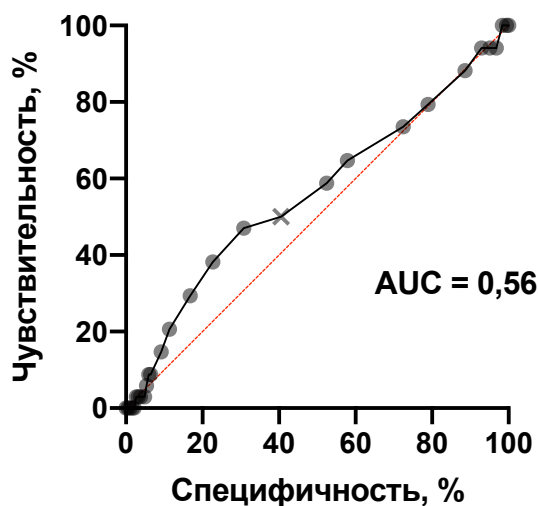


График 39 - ROC-анализ для индекса массы тела

Для интраоперационной кровопотери точкой отсечки было выбрано значение 105 мл, при данном значении выявлена чувствительность – 33% и

специфичность – 74%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,53 (Рис. 40).

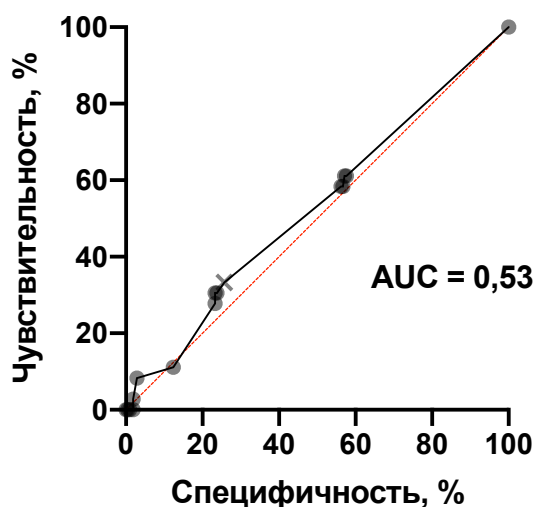


Рисунок 40 - ROC-анализ для кровопотери

Для длительности послеоперационного койко-дня точкой отсечки было выбрано значение 9,5 дней, при данном значении выявлена чувствительность – 53% и специфичность – 68%, при этом площадь под кривой (AUC) составила 0,65 (Рис. 41).

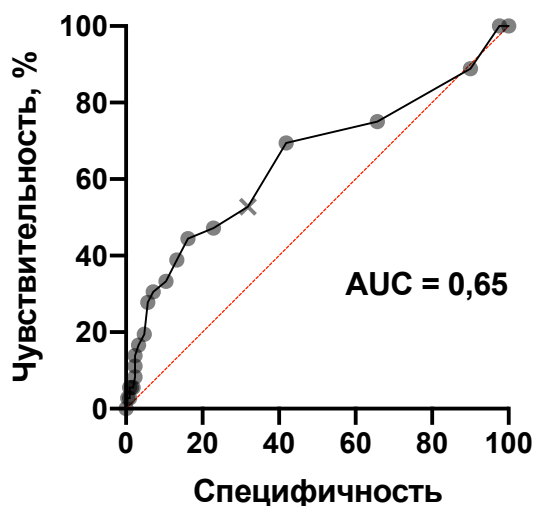


Рисунок 41 - ROC-анализ для длительности послеоперационного койко-дня

Далее по каждому фактору риска 246 пациентов были разделены на две группы, у которых закрыта стома и нет. Данные группы были сравнены

между собой для выявления статистически значимых различий между ними. Подробный анализ частоты наличия того или иного фактора риска у пациентов обеих групп приведен в таблице 12.

Таблица 12 - Характеристика факторов риска отказа от закрытия превентивной стомы (n=246)

Факторы риска	Стома не закрыта, n (%)	P
Возраст		
≤ 62,5 лет	21/119 (17,6%)	0,2
> 62,5 лет	15/127 (11,8%)	
Пол		
мужской	20/123 (16,3%)	0,47
женский	16/123 (13%)	
Физический статус пациента по шкале ASA		
I-II	29/219 (13,2%)	0,08
III	7/27 (25,9%)	
Курение		
да	12/57 (21,1%)	0,36
нет	22/141 (15,6%)	
Сахарный диабет		
да	5/19 (26,3%)	0,13
нет	31/227 (13,7%)	
Предоперационная ХЛТ		
да	4/33 (12,1%)	0,66
нет	32/213 (15%)	
Размер опухоли		
≤ 45,5 мм	16/153 (10,5%)	0,02
> 45,5 мм	20/93 (21,5%)	
Индекс массы тела		
≤ 27,5	17/127 (13,4%)	0,3
> 27,5	17/92 (18,5%)	

Комбинированная операция да нет	10/38 (26,3%) 26/208 (12,5%)	0,03
Лапароскопическая резекция да нет	10/95(10,5%) 26/151 (17,2%)	0,15
Тип операции НПР ПР	29/203 (14,3%) 7/43 (16,3%)	0,74
Длительность операции ≤ 182,5 мин > 182,5 мин	19/142 (13,4%) 17/104 (16,3%)	0,52
Кровопотеря ≤ 105 мл > 105 мл	24/180 (13,3%) 12/66 (18,2%)	0,34
Мобилизация левого изгиба да нет	13/68 (19,1%) 23/178 (12,9%)	0,22
Изменение плана резекции после ФА да нет	3/37 (8,1%) 15/108 (13,9%)	0,36
Высота анастомоза ≤ 6,5 см > 6,5 см	26/142 (18,3%) 10/104 (9,6%)	0,06
Воздушная проба да нет	25/187 (13,4%) 11/59 (18,6%)	0,32
Положительная воздушная проба да нет	5/38 (13,2%) 20/149 (13,4%)	0,97
Флуоресцентная ангиография да нет	18/145 (12,4%) 18/101 (17,8%)	0,24

Укрепление анастомоза		
да	12/87 (13,8%)	0,78
нет	24/159 (15,1%)	
Развитие послеоперационных осложнений		
да	12/36 (33,3%)	0,001
нет	24/210 (11,4%)	
Послеоперационный койко-день		
> 9,5	19/86 (22,1%)	0,02
≤ 9,5	17/160 (10,6%)	
Общая НА		
да	17/39 (43,6%)	< 0,001
нет	19/207 (9,2%)	
Клиническая НА		
да	9/13 (69,2%)	< 0,001
нет	27/233 (11,6%)	
R1-резекция		
да	6/21 (28,6%)	0,01
нет	30/225 (13,3%)	
III стадия		
да	18/99 (18,2%)	0,03
нет	11/127 (8,7%)	
IV стадия		
да	7/20 (35%)	0,008
нет	29/226 (12,8%)	

В результате проведенного анализа выявлено, что следующие факторы не оказывают влияния на отказ от закрытия временной стомы: при индексе массы тела более 27,5 кг/м² вероятность закрытия превентивной стомы – 81,5% против 86,6% при меньшем ИМТ (p=0,3), возрасте старше 62,5 лет – 88,2% против 82,4% у более молодых пациентов (p=0,2), у пациентов мужского пола – 83,7% против 87% у женщин (p=0,47), наличии сахарного диабета – 73,7% против 86,3% при отсутствии данного заболевания (p=0,13), при степени анестезиологического риска III по ASA –

74,1% против 86,8% при I-II степени риска по ASA ($p=0,08$), курение – 78,9% против 84,6% у некурящих ($p=0,36$), проведение предоперационной ХЛТ – 87,9% против 85% без неоадьювантного лечения ($p=0,66$), выполнение низкой передней резекции – 85,7% против 83,7% при передней резекции ($p=0,74$), выполнение резекции кишки лапароскопическим доступом – 89,5% против 82,8% при открытой резекции ($p=0,15$), длительность операции более 182,5 минут – 83,7% против 86,6% при менее продолжительной операции ($p=0,52$), интраоперационная кровопотеря более 105 мл – 81,8% против 86,7% при меньшей кровопотери ($p=0,34$), мобилизация левого изгиба – 80,9% против 87,1% при отказе от мобилизации ($p=0,22$), проведение интраоперационной флуоресцентной ангиографии 87,6% против 82,2% ($p=0,24$), изменение границы резекции после проведения флуоресцентной ангиографии – 91,9% против 86,1% при отсутствии изменения границ резекции после ФА ($p=0,36$), проведение воздушной пробы на герметичность анастомоза – 86,6% против 81,4% ($p=0,32$), положительная воздушная проба – 86,8% против 86,6% при отрицательной воздушной пробе ($p=0,97$), дополнительное укрепление анастомоза – 86,2% против 84,9% ($p=0,78$).

С другой стороны, 10 из 27 факторов риска оказали статистически достоверное влияние на отказ от ликвидации временной стомы: размер первичной опухоли более 45,5 мм – 21,5% против 10,5% ($p=0,02$) в группе с меньшим размером опухоли, проведение комбинированной операции – 26,3% против 12,5% при стандартной резекции ($p=0,03$), локализация анастомоза на высоте менее 6,5 см от края ануса – 18,3% против 9,6% при его расположении выше ($p=0,06$), развитие послеоперационных осложнений – 33,3% против 11,4% у пациентов без осложнений ($p=0,001$), длительность послеоперационного койко-дня более 9,5 дней – 22,1% против 10,6% при меньшей длительности госпитализации ($p=0,02$), циторедуктивный характер выполненного оперативного вмешательства (R1-резекция) по данным патоморфологического исследования – 28,6% против 13,3% при R0-резекции ($p=0,01$), возникновение любой степени НА – 43,6% против 9,2% в группе

больных без данного осложнения ($p=0,001$), возникновение клинической НА – 69,2% против 11,6% у пациентов без данного осложнения ($p=0,001$), при III стадии рака – 18,2% против 8,7% с другими стадиями ($p=0,03$), при IV стадии рака – 35% против 12,8% с другими стадиями ($p=0,008$), соответственно. Следует отметить, что 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.

Далее был проведен унивариантный анализ 27 факторов с целью определения отношения шансов отказа от ликвидации временной стомы у пациента с определенным фактором риска. На рисунке 42 обозначены 17 факторов риска, значения отношения шансов и 95% доверительного интервала, которые не оказывают влияния на закрытие превентивной стомы.

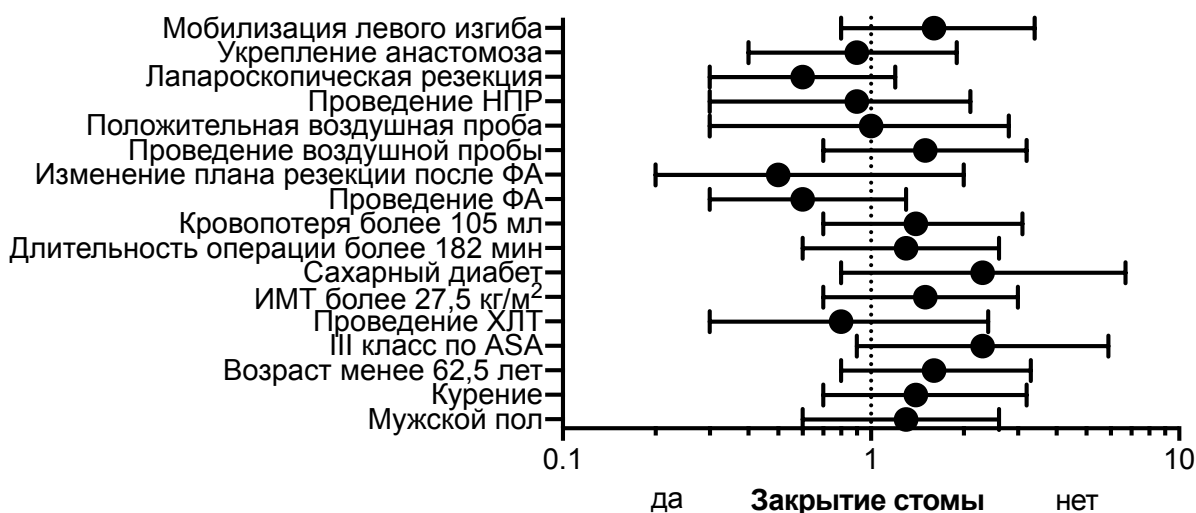


Рисунок 42 - Факторы риска, не оказывающие влияния на отказ на закрытие превентивной стомы (унивариантный анализ)

По результатам унивариантного анализа следующие показатели не являются факторами риска отказа от закрытия временной стомы: 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; $p=0,2$). Таким образом, по данным унивариантного анализа следует отметить, что несмотря на влияние методов профилактики НА (флуоресцентная ангиография, воздушная проба и укрепление анастомоза) на частоту НА в виде ее снижения, факт проведения данных методов у конкретного пациента не влияет на вероятность ликвидации превентивной стомы в дальнейшем.

На рисунке 43 обозначены 10 факторов риска, значения отношения шансов и 95% доверительного интервала, которые оказывают достоверное влияние на отказ от ликвидации превентивной стомы.

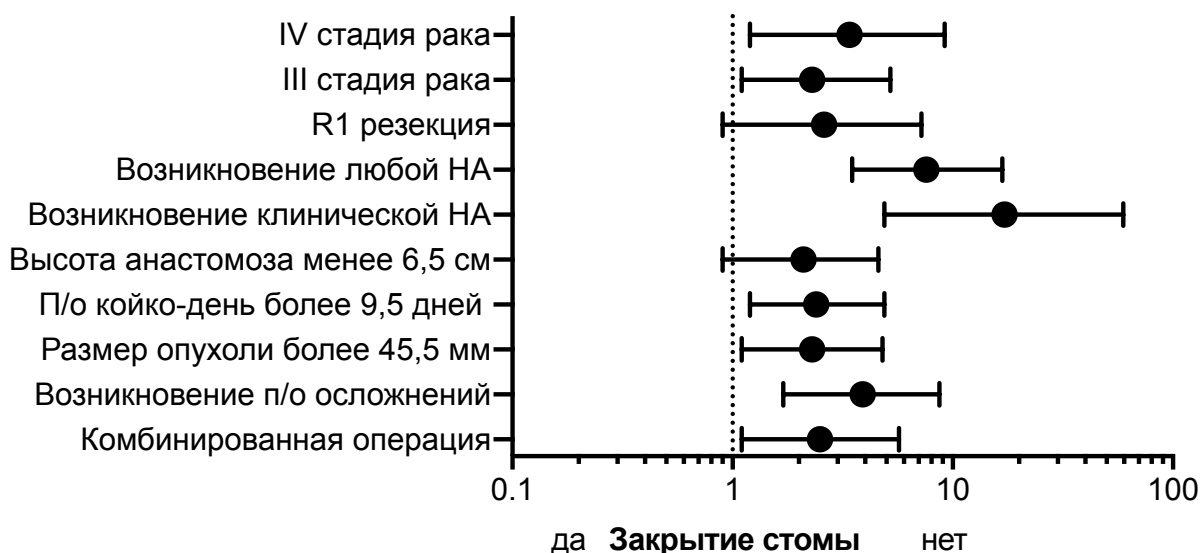


Рисунок 43 - Факторы риска, оказывающие влияние на отказ на закрытие превентивной стомы (унивариантный анализ)

По данным проведенного унивариантного анализа показатели отношения шансов данных факторов риска были следующими: 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, $p=0,01$).

По итогам мультивариантного анализа (Табл. 13) 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, $p=0,004$).

Таблица 13 - Факторы риска, влияющие на ликвидацию превентивной стомы, унивариантный и мультивариантный анализ

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

Высота анастомоза				
≤ 6,5 см	1,0		1,0	
> 6,5 см	2,1 (0,9-4,6)	0,06	1,6 (0,6-4,0)	0,3

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 НА стому закрыть не удастся и она может стать постоянной. Эффективность проведения миниинвазивных вмешательств при наличии рентгенологической НА хорошо иллюстрирует следующий клинический пример.

Больной К., 51 год, АК 8633-17 находился на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с 13.09.2017 по 22.09.2017, и/б 6414/17.

При госпитализации предъявлял жалобы на примесь крови в кале, запоры. Из анамнеза известно, что данные жалобы беспокоят в течение 5 месяцев. В июне 2017 года обратился в поликлинику, где был комплексно обследован.

Status localis: при осмотре перианальной области следов расчесов и мацерации не выявлено. При пальцевом исследовании прямой кишки тонус и волевые усилия сфинктера удовлетворительные. На высоте 10 см от наружного края анального канала определялся нижний полюс практически циркулярной бугристой опухоли, занимающей $\frac{3}{4}$ окружности кишки. Проксимальный полюс опухоли не достигался.

Ректороманоскопия: на высоте 10 см от наружного края анального канала определяется нижний полюс практически циркулярной бугристой опухоли, занимающей $\frac{3}{4}$ окружности кишки, кровоточивой при контакте, протяженностью 6 см. Выполнена биопсия.

При гистологическом исследовании биоптата опухоли №23715/17 – аденокарцинома.

Эзофагогастродуоденоскопия: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

При колоноскопии: колоноскоп проведен в купол слепой кишки, в прямой кишке на высоте 11 см от края ануса выявлена экзофитная злокачественная опухоль, занимающая 3/4 окружности стенки кишки, опухоль, протяженностью 6 см (Рис. 44). Другой патологии в толстой кишке не выявлено.

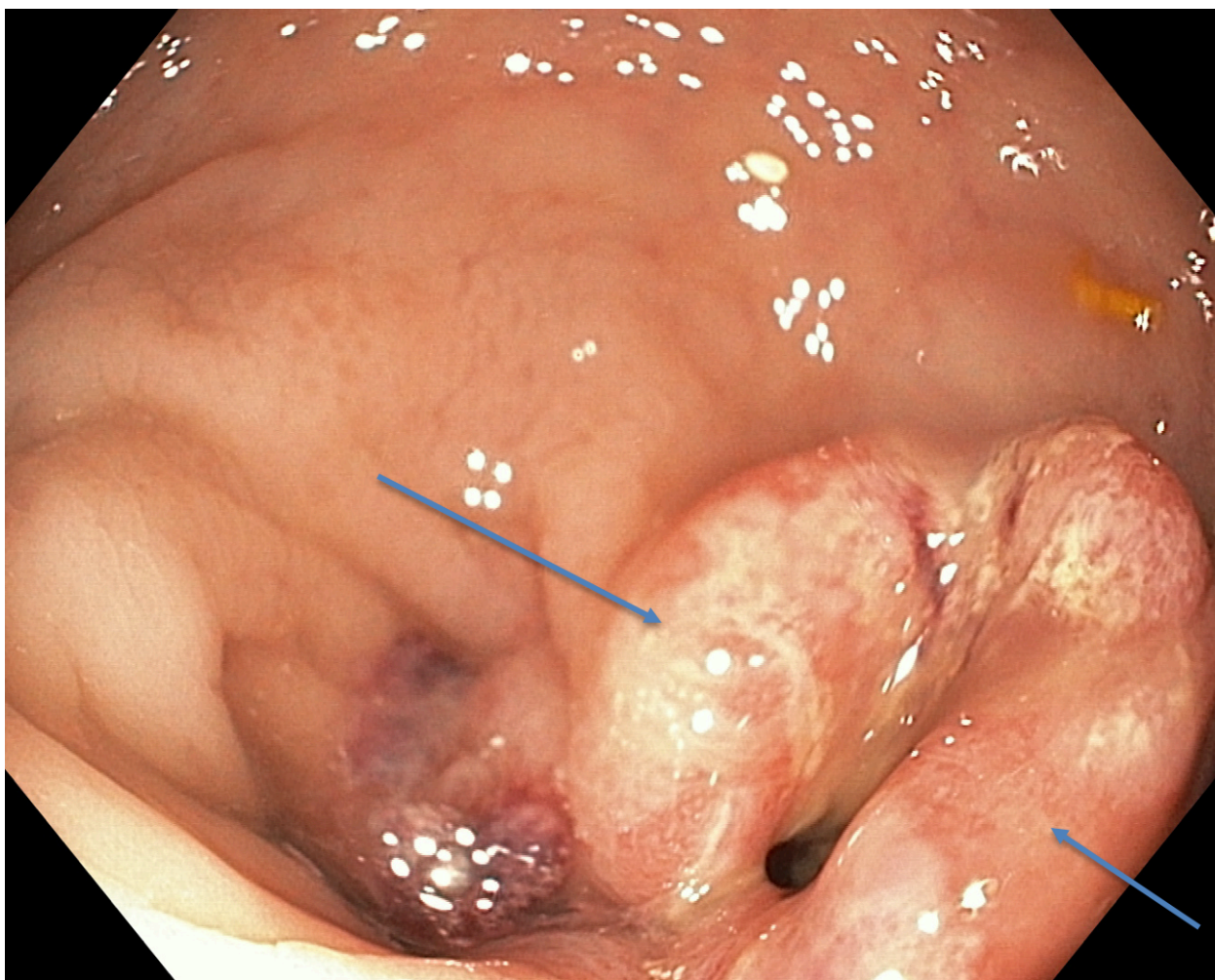


Рисунок 44 - Эндофотография, выполненная при колоноскопии - стрелками указана злокачественная опухоль прямой кишки. Пациент К., 51 года, АК 8633-17, диагноз: рак прямой кишки на 10 см, урТ3N0M0

По данным МРТ малого таза от 21.06.2017 г.: первичная опухоль определяется в виде циркулярного утолщения стенок средне- и

верхнеампулярного отделов прямой кишки, располагается на расстоянии 103 мм от анального края, протяженностью 68 мм. Опухоль распространяется в мезоректальную клетчатку на глубину до 30 мм с вовлечением мезоректальной фасции на 10-12 часах, вовлечением правого семенного пузырька. В мезоректальной клетчатке определяются 4 лимфоузла до 0,6 см в Д.

По данным КТ грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием от 21.06.2017 г.: признаков отдаленного метастазирования не выявлено.

Пациенту установлен диагноз: рак прямой кишки на 10 см, mT4bNxM0. Учитывая местнораспространенный характер опухоли, пациенту первым этапом лечения рекомендовано проведение химиолучевой терапии. В июне-июле 2017 года пациенту проведена ХЛТ СОД-50 Гр, 5-фторурацил. В сентябре 2017 года пациент был повторно обследован. При этом по данным МРТ малого таза от 06.09.17 отмечается незначительная положительная динамика: опухоль определяется в виде циркулярного утолщения стенок средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки, располагается на расстоянии 109 мм от анального края, протяженностью 43 мм. Опухоль распространяется в мезоректальную клетчатку на глубину до 43 мм с вовлечением мезоректальной фасции на 10-12 часах, вовлечением правого семенного пузырька. В мезоректальной клетчатке лимфатические узлы не определяются (Рис. 45).



Рисунок 45 - МРТ малого таза, 6 недель после ХЛТ. Стрелкой указана остаточная опухоль прямой кишки после ХЛТ. Пациент К., 51 года, АК 8633-17, диагноз: рак прямой кишки на 10 см, урТ3N0M0

Через 8 недель после окончания ХЛТ в плановом порядке, 15.09.2017 г., под комбинированной анестезией пациент оперирован в объеме открытой комбинированной низкой передней резекции прямой кишки с резекцией семенного пузырька справа, формированием аппаратного колоректального анастомоза, превентивной илеостомии. Интраоперационно проведена флуоресцентная ангиография с ICG, при этом изменения границ резекции не было, воздушная проба на герметичность анастомоза отрицательна, укрепление анастомоза не производилось. Длительность операции составила 190 минут, кровопотеря – 100 мл. Течение

послеоперационного периода у пациента без осложнений, больной был выписан на 7-е сутки после оперативного вмешательства. При гистологическом исследовании удаленного препарата – опухоль представлена аденокарциномой, прорастает в параректальную клетчатку, без вовлечения серозной оболочки. Участки фиброза преобладают над структурами резидуальной опухоли. Вростания в резецированный правый семенной пузырек не выявлено, в 49 исследованных лимфоузлах – без метастазов. В дистальном и циркулярном крае резекции – без элементов опухоли. Пациент консультирован химиотерапевтом – учитывая данные гистологического исследования, 2 стадию заболевания, прямые показания для проведения профилактической химиотерапии у пациента отсутствуют. Рекомендовано динамическое наблюдение.

На 25 сутки послеоперационного периода, согласно дизайну настоящего исследования, пациенту выполнена проктография, при которой по задней полуокружности колоректального анастомоза выявлен дефект с выходом контрастного вещества за пределы кишечной стенки с формированием затека, располагающегося пресакрально, размерами 2х1,5 см (Рис. 46). Учитывая наличие у пациента рентгенологической НА без клинических проявлений, рекомендовано выполнение микроклизм с растворами антисептиков и контрольный осмотр через 6 месяцев.



Рисунок 46 - Проктограмма, 25 сутки после операции. Стрелкой указан выход контрастного вещества из анастомоза с формированием затека. Пациент К., 51 года, АК 8633-17, диагноз: рак прямой кишки на 10 см, урТ3N0M0, состояние после НПР, илеостомии

В течение 12 месяцев послеоперационного периода у пациента не отмечено рецидива основного заболевания, по данным МРТ малого таза: в зоне колоректального анастомоза пресакрально сохранялась полость 3,2x1,1 см с рубцовыми изменениями (Рис. 47).

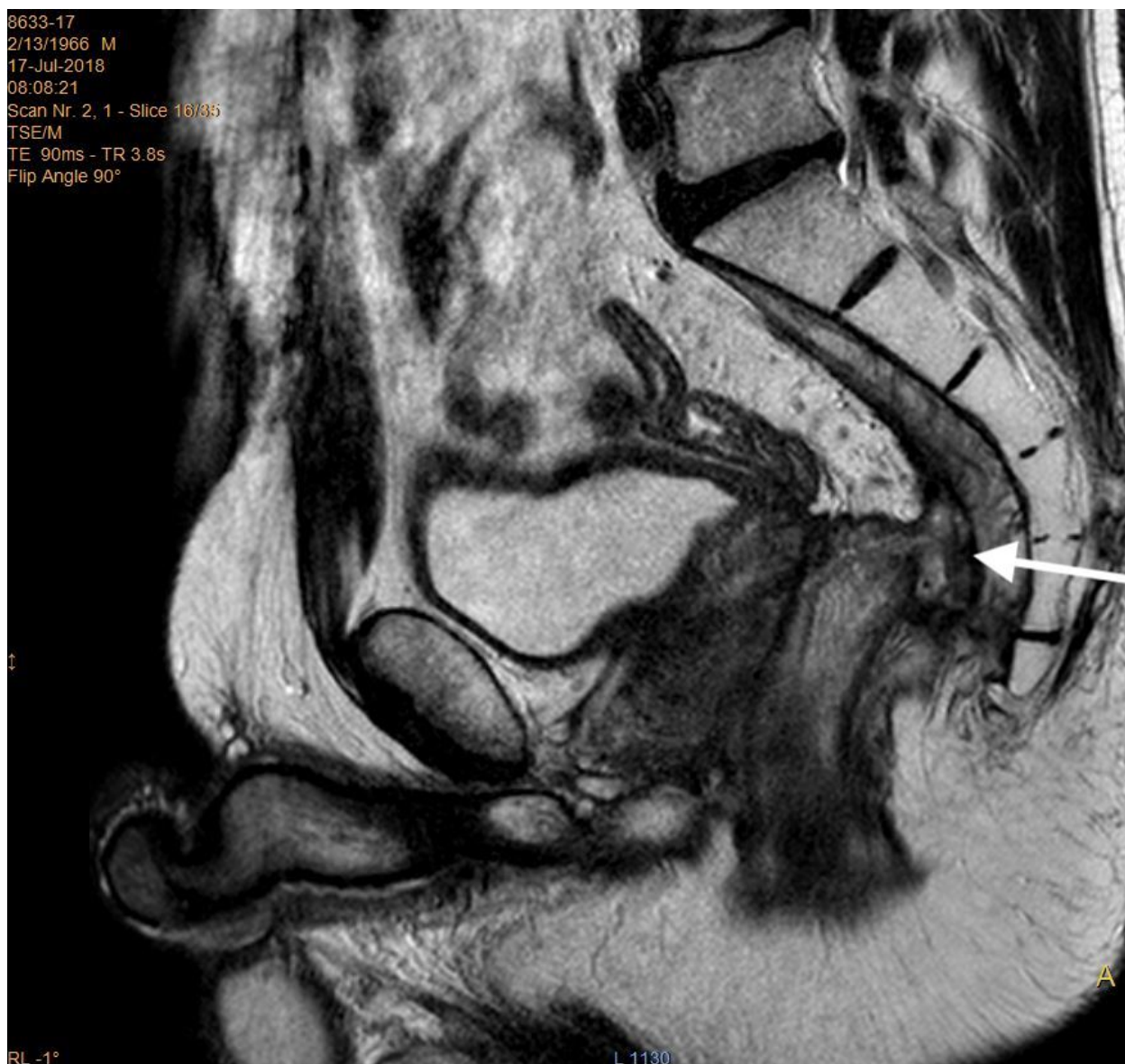


Рисунок 47 - МРТ малого таза, 12 месяцев после операции. Стрелкой указана пресакральная полость в зоне колоректального анастомоза. Пациент К., 51 года, АК 8633-17, диагноз: рак прямой кишки на 10 см, урТ3N0M0, состояние после НПР, илеостомии

В связи с отсутствием положительной динамики 07.11.18 выполнена марсупиализация (чреспросветное вскрытие, удаление содержимого, расширение внутреннего отверстия и дренирование) затека при помощи трансанальной эндомикрохирургии (ТЭМ). Послеоперационный период протекал без осложнений.

В дальнейшем в течение 12 месяцев отмечалась эпителизация и заживление патологической полости путем заполнения грануляционной тканью. При контрольном обследовании в ноябре 2019 года при

колоноскопии: линия анастомоза в виде циркулярной складки, края анастомоза ровные, патологических образований и полостей не выявлено. При проктографии – в зоне анастомоза выхода контрастного вещества не выявлено (Рис. 48).

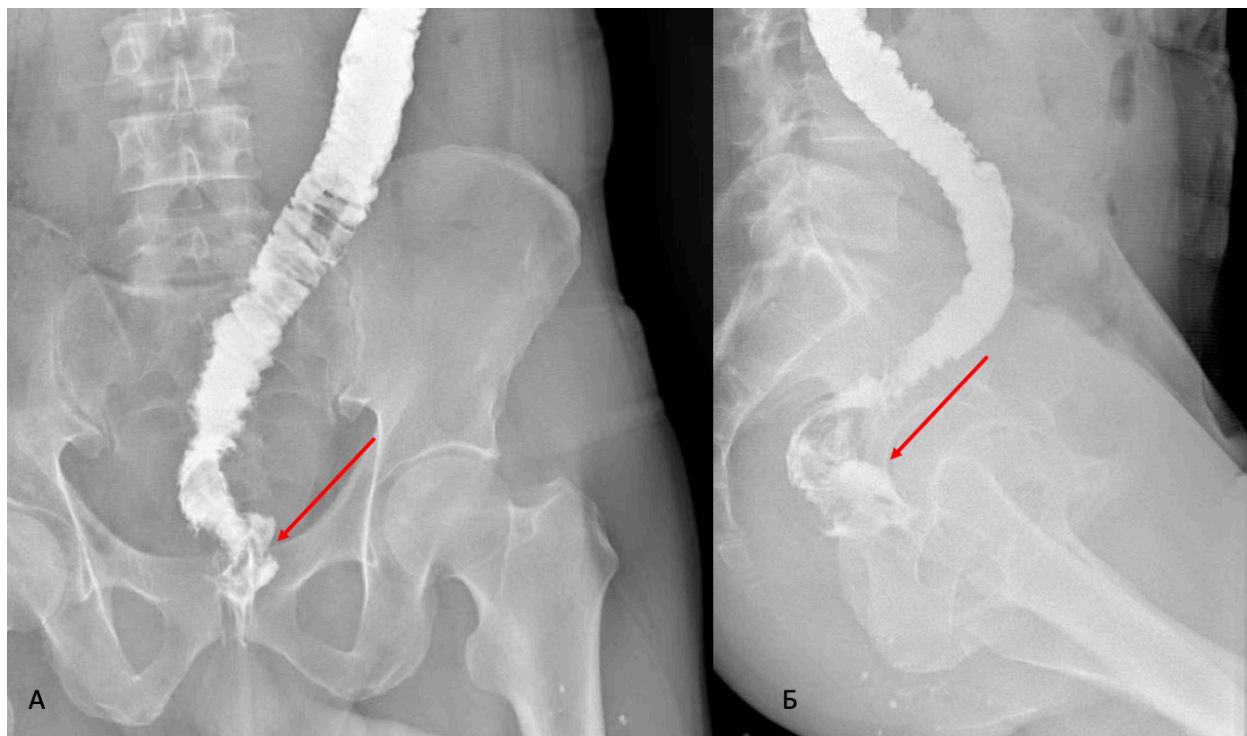


Рисунок 48 - Проктограмма, 2 года после операции: А) прямая проекция, Б) боковая проекция. Стрелками указана зона анастомоза. Пациент К., 51 года, АК 8633-17, диагноз: рак прямой кишки на 10 см, урТ3N0M0, состояние после НПР, илеостомии

В связи с заживлением патологической полости 20.11.19 (через 26 месяцев после первичной операции) пациенту выполнено внутрибрюшное закрытие илеостомы. В послеоперационном периоде без осложнений. Таким образом, несмотря на возникновение рентгенологической НА у данного пациента, благодаря правильно выбранной тактике лечения, удалось ликвидировать возникшее осложнение в области анастомоза и закрыть превентивную стому.

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 частоту НА в виде ее снижения, 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 оперативного вмешательства следует обсуждать с пациентом высокую вероятность отказа от закрытия временной стомы в дальнейшем и предлагать выполнение оперативного вмешательства с постоянной колостомой.

ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несостоятельность анастомоза, несмотря на успехи современной медицины, остается одним из самых угрожающих осложнений в колоректальной хирургии с частотой возникновения, превышающей 20%. НА увеличивает сроки пребывания больного в стационаре, приводит к резкому росту расходов на лечение пациента, ухудшает его качество жизни и отдаленные онкологические результаты [93, 103, 145].

Этиология НА до сих пор не до конца ясна, хотя известны некоторые факторы риска НА, которые можно разделить на факторы риска, связанные с пациентом и заболеванием, а также с техническими проблемами во время операции [88, 170]. И если на факторы риска, связанные с пациентом и заболеванием, хирург никак не может повлиять, то использование различных интраоперационных методов профилактики НА в теории может позволить снизить частоту проблем с анастомозом в послеоперационном периоде. Недостаточное кровоснабжение проксимального или дистального концов анастомоза, натяжение низводимой кишки и недостаточная герметичность анастомоза являются основными причинами интраоперационных технических трудностей при формировании анастомоза, на которые хирург может повлиять во время операции [184]. С целью предотвращения натяжения кишки в области колоректального анастомоза стандартно используется мобилизация левого изгиба ободочной кишки. Для определения целостности анастомоза во время операции применяется воздушная проба на герметичность [192]. По данным различных авторов проведение данного теста может снижать частоту НА [64], однако, отрицательный результат теста не гарантирует отсутствие проблем с анастомозом в послеоперационном периоде [183]. Также дополнительное укрепление анастомоза может служить методом профилактики его несостоятельности.

Недостаточное кровоснабжение анастомозируемых участков кишки является еще одним хорошо известным фактором, который ответственен за возникновение НА даже в герметичном по данным интраоперационного

тестирования анастомозе. Исторически жизнеспособность кишечника и адекватность кровоснабжения оценивались хирургом посредством визуального осмотра. Цвет стенки кишки, пульсация краевой артерии или активность кровотечения из края пересеченной кишки считаются клиническими показателями хорошей васкуляризации [182]. Однако, это очень субъективно и не всегда правильно оценивается микроперфузия стенки кишечника. Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым была предложена в качестве более объективной альтернативы, которая может позволить оценить в том числе и микроперфузию кишечной стенки [84]. Однако, по данным литературы в настоящее время опубликованы результаты лишь одного рандомизированного исследования [72], 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% ($P > 0,05$). Также следует отметить, что в различных исследованиях, как правило, определяется влияние конкретного метода профилактики НА и часто выполняется на небольшой когорте пациентов. Одной из задач настоящего исследования является проведение собственного проспективного рандомизированного исследования на большом количестве пациентов и оценка комплексного влияния нескольких интраоперационных методов профилактики на частоту НА.

В рамках данной диссертационной работы был проведен мета-анализ исследований, посвященных влиянию интраоперационной флуоресцентной ангиографии на частоту несостоятельности колоректального анастомоза. Всего в анализ было включено восемь, подходящих под критерии включения, исследований – семь сравнительных нерандомизированных, из них – шесть ретроспективных, и одно проспективное рандомизированное исследование. Следует отметить однородность, отобранных для мета-анализа,

исследований, о чем свидетельствуют показатель $I^2=43\%$. Всего было включено 2 466 пациентов, которым выполнены операции на толстой кишке с формированием межкишечного анастомоза, из них у 1218 пациентов была проведена методика интраоперационной флуоресцентной ангиографии с целью определения адекватности кровоснабжения анастомозируемых участков кишки (основная группа), оставшиеся 1248 пациентов были включены в контрольную группу. 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) ($p=0,0002$). Низкий уровень НА в группе пациентов с ФА можно объяснить лучшим кровоснабжением анастомозируемых участков, которое возможно объективно определять при помощи данной методики. К ограничениям данного мета-анализа следует отнести наличие результатов всего одного рандомизированного исследования, что снижает его доказательную ценность. Мета-анализ показал необходимость проведения собственного рандомизированного исследования с целью увеличения доказательной базы эффективности данной методики.

На первом этапе нашей диссертационной работы было проведено пилотное проспективное исследование. Всего в исследование было включено 52 больных раком прямой или сигмовидной кишки, которым планировалась резекция кишки с формированием колоректального анастомоза. Всем пациентам, включенным в данное исследование, проведена интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым с целью объективного определения жизнеспособности анастомозируемых участков кишки. При этом у 14 (27%) из 52 пациентов по данным ангиографии отмечена убедительная флуоресценция на 2-5 см проксимальнее участка кишки, выбранного хирургом для формирования анастомоза. Данная ситуация была расценена как неадекватное кровоснабжение выбранного

участка кишки, при этом производилось перемещение границы резекции в проксимальном направлении к зоне адекватного кровоснабжения. Далее хирургом формировался аппаратный колоректальный анастомоз. Стоит отметить, что изменение границ резекции чаще происходило при выполнении низкой передней резекции прямой кишки открытым доступом – в 9 (64,3%) случаях из 14. Частота возникновения НА в группе больных с изменением границ резекции составила 7,1%, что не отличается от частоты НА в группе пациентов без изменения границ резекции - 7,9% ($p=1,0$).

Пилотное исследование продемонстрировало безопасность данной методики, так как ни у одного пациента не наблюдалось каких-либо побочных или аллергических реакций на внутривенное введение препарата индоцианина зеленого. Так же не наблюдалось каких-либо сложностей у медицинского персонала при проведении методики. При оценке частоты возникших послеоперационных осложнений была выявлена ее невысокая частота – 9,6%, при этом характер осложнений был специфичен для колоректальной хирургии. Каких-либо осложнений, связанных с проведением флуоресцентной ангиографии выявлено не было.

Следует отметить, что проведение интраоперационной флуоресцентной ангиографии, несмотря на объективную оценку кровоснабжения анастомозируемых участков кишки, полностью не исключает возникновение НА. Однако, учитывая низкую частоту возникновения НА – 7,7%, а также отсутствие клинически значимой НА и необходимости в выполнении повторной операции, а также заживление данной НА в сроки 7-26 месяцев, по данным пилотного исследования можно сделать вывод, что интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым может быть методом профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, однако, для подтверждения ее эффективности необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования.

На втором этапе диссертационной работы было проведено проспективное рандомизированное исследование. Всего в исследование было включено 377 пациентов с новообразованиями прямой или сигмовидной кишки, которым планировалось выполнение резекции кишки с формированием колоректального анастомоза. На дооперационном этапе пациенты были рандомизированы в 2 группы – основную (187 пациентов) и контрольную (190 пациентов). Пациентам основной группы дополнительно была выполнена интраоперационная флуоресцентная ангиография с целью определения жизнеспособности анастомозируемых участков кишки. Группы были гомогенны и не различались по всем анализируемым параметрам ($p < 0,05$). Превентивная стома была сформирована 133 (71,1%) и 134 (70,5%) пациентам в основной и контрольной группе, соответственно, необходимость ее формирования определялась оперирующим хирургом. В основной группе при проведении флуоресцентной ангиографии у 36 (19,3%) из 187 пациентов отмечено неадекватное кровоснабжение 2-5 см, выбранного хирургом для формирования анастомоза, проксимального участка кишки, при этом выполнено изменение границ резекции в проксимальном направлении к зоне адекватного кровоснабжения. Изменение плана резекции чаще происходило у мужчин, которым выполнялась низкая передняя резекция прямой кишки – 19 (52,8%) пациентов из 36. Также следует отметить более высокую частоту НА в группе изменения границ резекции – у 5 (13,9%) из 36 пациентов против 12 (7,9%) из 151 в группе пациентов без изменения границы резекции, однако, различия между группами не носили достоверный характер ($p = 0,33$).

По данным рандомизированного исследования, также, как и в пилотном исследовании, отмечено отсутствие каких-либо побочных или аллергических реакций на внутривенное введение препарата индоцианина зеленого. Послеоперационные 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. Следует отметить, что возникновение послеоперационных осложнений увеличивало

длительность послеоперационного нахождения в стационаре в 2 раза – с 8 до 16 дней ($P < 0,0001$).

В результате 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 у 13 (3,4%) пациентов НА была степени В – у 6 (3,2%) и у 7 (3,7%) в основной и контрольной группах ($p = 1,0$), соответственно. НА степени С, потребовавшая выполнения повторного оперативного вмешательства развилась у 7 (1,9%) пациентов – у 4 (2,1%) и у 3 (1,6%) пациентов основной и контрольной групп ($p = 0,72$), соответственно. Возникновение клинической несостоятельности анастомоза степени В или С увеличивало длительность послеоперационного койко-дня в 2 раза – с 9 до 18 дней ($P < 0,0001$). Статистически значимые различия между группами по частоте общей НА получены за счет развившейся НА степени А (рентгенологической). Данная НА была выявлена в 30-дневный период после операции при рентгенологическом исследовании анастомоза (проктография). При этом НА степени А была выявлена в 28 (7,4%) наблюдениях – у 7 (3,7%) и 21 (11%) пациентов основной и контрольной групп ($p = 0,01$), соответственно. В группе высоких анастомозов частота НА была ожидаемо ниже, чем в группе низких и 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 частотой выявления разных степеней НА в обеих группах также не было. В группе низких анастомозов частоты НА была ожидаемо выше и составила 20% - выявлена у 16 (14,4%) и у 27 (25,7%) пациентов основной и контрольной групп ($p = 0,04$), соответственно. Статистически значимых различий между группами между частотой клинической НА не отмечено. В то же время частота рентгенологической НА в основной группе была достоверно ниже, чем в контрольной и составила 6,3% против 18,3% ($p = 0,01$). Таким образом, можно сделать вывод, что по данным рандомизированного исследования методика

интраоперационной флуоресцентной ангиографии показала эффективность за счет снижения частоты рентгенологической НА у пациентов с низкими анастомозами.

Из 377 пациентов рандомизированного исследования превентивная стома была сформирована 267 (70,8%) пациентам, при этом 216 (80,9%) пациентам выполнена НПР. У пациентов с превентивной стомой чаще выявлялась НА - 35 (13,1%) из 267, по сравнению с группой пациентов без превентивной стомы - 13 (11,8%) из 110 пациентов, однако, различия не носили достоверный характер ($p=0,87$). В анализ сроков ликвидации стомы были включены 207 из 267 пациентов с превентивной стомой. Шестьдесят пациентов были исключены, так как на этапе проведения анализа им проводилась адъювантная химиотерапия. У ста семидесяти одного (82,6%) из 207 пациентов превентивная стома была ликвидирована в сроки 7 (2-16) месяцев. При медиане наблюдения 14 (5-25) месяцев, причинами отказа от ликвидации стомы в 36 наблюдениях были: несостоятельность анастомоза – 17 (47,2%) пациентов, прогрессирование онкологического заболевания – 12 (33,3%) пациентов и отказ пациента от ликвидации стомы по личным причинам – 7 (19,5%) больных.

С целью выявления факторов риска несостоятельности колоректального анастомоза и факторов риска, влияющих на отказ от ликвидации превентивной стомы в данной диссертационной работе также был проведен одно- и многофакторный анализ.

Нами осуществлен ретроспективный анализ результатов двух описанных выше проспективных исследований (429 пациентов) с целью выявления факторов риска и эффективности методов профилактики несостоятельности колоректального анастомоза посредством проведения унивариантного и логистического регрессионного анализа. Всего анализировалось 22 фактора.

По данным унивариантного анализа следующие показатели не являются факторами риска возникновения НА: 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).

В результате унивариантного анализа показатели отношения шансов данных факторов риска были следующими: 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).

При проведении мультивариантного анализа посредством логистической регрессии только 4 фактора показали свое независимое влияние на частоту НА. Три из них имели отрицательное влияние - 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, при этом

проведение интраоперационной флуоресцентной ангиографии оказывало положительное влияние – ОШ=0,4 (95%ДИ: 0,2-0,8), $p=0,01$. Таким образом, методика интраоперационной флуоресцентной ангиографии является методом профилактики несостоятельности колоректального анастомоза.

В итоге проведенной логистической регрессии была создана номограмма для предсказания риска возникновения НА у конкретного пациента. В номограмму были включены четыре независимых фактора риска возникновения НА. 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) максимальная вероятность развития НА у конкретного пациента 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 была равна нулю и соответственно риск развития НА был минимальным. 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 или превентивной стомы.

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 методов профилактики НА составила 7% (8 из 115 пациентов), при отсутствии профилактики – 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. Таким образом, рутинное применение этих методов во время операции позволяет снизить частоту возникновения несостоятельности колоректального анастомоза.

На последнем этапе данной диссертационной работы был проведен анализ результатов лечения пациентов с превентивными стомами из двух описанных выше проспективных исследований (всего 246 пациентов). Были определены сроки ликвидации превентивных стом и выявлены факторы риска отказа от восстановительной операции посредством проведения унивариантного анализа и логистического регрессионного анализа, при этом в анализ были включены методы профилактики НА. Сроки наблюдения за пациентами составили в среднем 18,3 (4,6-34,1) месяца, при этом ликвидированы стомы были у 210 (85,4%) пациентов, в среднем через 7,5 (2-26,5) месяцев после операции. У 36 (14,6%) пациентов стомы не ликвидированы по разным причинам, при этом срок существования стомы составил в среднем 14,7 (4,6-25,2) месяца. Причинами отказа от ликвидации стомы были: прогрессирование рака – 12 (4,9%) пациентов, наличие незаживающей несостоятельности анастомоза – 13 (5,3%) пациентов, ранее выполненное разобщение анастомоза по поводу клинически выраженной НА степени С – 4 (1,6%) пациента и отказ пациента от ликвидации стомы по личным мотивам – 7 (2,8%) пациентов. Стоит отметить, что различия между сроком ликвидации стомы (7,5 месяцев) и ее существованием в группе отказа от закрытия стомы (14,7 месяцев) статистически различны ($p=0,0001$). Таким образом, можно отметить, что по результатам данного анализа через 1 год после операции было закрыто 76,5% стом, а общая частота проведения реконструктивно-восстановительных операций в данном исследовании 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. При проведении анализа были исследованы 27

факторов риска, которые могут влиять на отказ от ликвидации временной стомы.

По данным унивариантного анализа следующие показатели не являются факторами риска отказа от закрытия временной стомы: 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 (ХЛТ) (ОШ = 0,8; 95%ДИ: 0,3–2,4; $p=0,7$), индекс массы тела (ИМТ) 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 (НПР) (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; $p=0,2$). Таким образом, по данным унивариантного анализа следует отметить, что несмотря на влияние методов профилактики НА (флуоресцентная ангиография, воздушная проба и укрепление анастомоза) на частоту НА в виде ее снижения, факт проведения данных методов у конкретного пациента не влияет на вероятность ликвидации превентивной стомы в дальнейшем.

В результате унивариантного анализа следующие факторы риска оказали влияние на отказ от ликвидации стомы: размер опухоли более 4,5 см

(ОШ = 2,3; 95%ДИ: 1,1–4,8, $p=0,02$), выполнение комбинированной операции (ОШ = 2,5; 95%ДИ: 1,1–5,7, $p=0,03$), циторедуктивный характер 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, $p=0,001$), развитие 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, $p=0,01$).

В итоге мультивариантного анализа 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, $p=0,004$).

Таким образом, в результате проведенного 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 закрывается практически каждая вторая стома, а при клинически значимой НА стома остается постоянной у 2/3 пациентов. 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 НА стому закрыть не удастся и она может стать постоянной. В связи с этим, важным является проведение интраоперационных методов профилактики НА (флуоресцентная ангиография, воздушная проба и укрепление анастомоза), что позволяет снизить частоту как общей, так и рентгенологической НА. Также большую практическую значимость имеет разработанная номограмма

прогнозирования риска возникновения НА, так как позволяет у конкретного пациента на дооперационном этапе определить вероятность возникновения НА. Так, при значительном риске возникновения НА по данным номограммы при выборе оперативного вмешательства следует обсуждать с пациентом высокую вероятность возникновения у него данного осложнения, что утяжелит течение послеоперационного периода и может не позволить в дальнейшем выполнить ликвидацию временной стомы.

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 литературы

1. Александров, В.Б. Передняя резекция прямой кишки при раке: диссертация ... доктора медицинских наук / Александров Владимир Борисович // Москва, 1971.
2. Александров, В.Б. Показания для передней резекции прямой кишки при раке / В.Б. Александров // Хирургия. – 1975. - №11. – С. 75-79.
3. Алиев, Э.А. Аппарат для исследования гемоциркуляции в шовной полосе межкишечного анастомоза / Э.А. Алиев, М.Р. Рамазанов, А.М. Магомедов и соавт. // Медицинская техника. - 2019. – Т.1. - №313. - С.10-13.
4. Антонюк, О.С. Хирургическая тактика при несостоятельности швов межкишечных анастомозов / О.С. Антонюк, И.Н. Шаповалов, С.В. Ярошак и соавт. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. - 2019. - Т.4. - №2. - С.8-10.
5. Ахметзянов, Ф.Ш. Лечение несостоятельности швов колоректального анастомоза: возможно ли сохранить анастомоз? / Ф.Ш. Ахметзянов, В.И. Егоров, А.И. Валеев, В.А. Бухалова // Сибирский онкологический журнал. - 2018. - Т.17. - №1. - С.92-98.
6. Ахметзянов, Ф.Ш. Несостоятельность швов колоректального анастомоза (обзор литературы) / Ф.Ш. Ахметзянов, В.И. Егоров // Сибирский онкологический журнал. - 2016. - Т.15. - № 2. - С.107-112.
7. Ахметзянов, Ф.Ш. Прогностическая модель несостоятельности швов колоректального анастомоза / Ф.Ш. Ахметзянов, В.И. Егоров, А.И. Фомин, А.В. Кокшин // Новости хирургии. - 2018. - Т.26. - №6. - С.707-714.
8. 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.

9. Богопольский, П.М. К истории создания хирургических сшивающих аппаратов / П.М. Богопольский, С.П. Глянцев // Клинический и экспериментальный хирургический журнал им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – №2. – С.105-115.
10. Грошили, В.С. Методы профилактики несостоятельности анастомозов при реконструктивных вмешательствах после операции Гартмана / В.С. Грошили, П.В. Цыганков, А.Б. Альников, А.В. Перепечаева // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2016. - №3. - С.125.
11. Груба, Л.Н. Взгляд хирурга на несостоятельность шва толстокишечного анастомоза. факторы риска / Л.Н. Груба, М.С. Магомедов, К.В. Василенко и соавт. // Московский хирургический журнал. - 2015. – Т.6. - №46. - С.11-21.
12. Груба, Л.Н. Интраоперационная эндоскопия как метод оценки анастомоза желудочно-кишечного тракта / Л.Н. Груба, М.С. Магомедов, В.Н. Егиев и соавт. // Анналы хирургии. - 2017. – Т.22. - №4. - С.205-210.
13. Дарбишгаджиев, Ш.О. Роль уровня формирования колоректального анастомоза в развитии несостоятельности и пути улучшения результатов хирургического лечения рака прямой кишки / Ш.О. Дарбишгаджиев, А.А. Баулин, Н.А. Ивачева и соавт. // Вестник новых медицинских технологий. - 2020. - Т.27. - №1. - С.21-25.
14. Зитта, Д.В. Прогнозирование несостоятельности колоректального анастомоза / Д.В. Зитта, Н.А. Терехина, В.М. Субботин // Пермский медицинский журнал. - 2017. - Т.34. - №2. - С.31-36.
15. Калач, А.Г. Профилактика несостоятельности толстокишечного анастомоза укреплением губкой "тахокомб" / А.Г. Калач, А.А. Подберезская, Р.М. Салмин // Современные научные исследования и разработки. - 2016. - №5(5). - С.147-148.
16. Карачун, А.М. Влияние несостоятельности швов анастомозов на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком / А.М. Карачун, А.С. Петров, Л.Л. Панайотти, А.Ю. Олькина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2018. - №8-2. - С.42-46.

17. Кислицына, О.Н. Балльная система оценки риска несостоятельности анастомоза при колоректальных операциях / О.Н. Кислицына, Р.Э. Топузов, А.В. Петряшев и соавт. // Уральский медицинский журнал. - 2016. – Т.8. - №141. - С.137-144.
18. Кит, О.И. Поздняя несостоятельность анастомоза после передней резекции прямой кишки / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина и соавт. // Вопросы онкологии. - 2020. - Т.66. - №1. - С.64-70.
19. Колесник, А.П. Влияние несостоятельности анастомоза на результаты хирургического лечения колоректального рака (обзор литературы) / А.П. Колесник, И.П. Колесник, В.В. Кечеджиев // Хирургия Украины. - 2019. – Т.2. - №70. - С.92-99.
20. Котельникова, Л.П. Факторы риска развития несостоятельности сигморектальных анастомозов / Л.П. Котельникова, Н.А. Шатрова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - №5. - С.148.
21. Куликов, Е.П. Профилактика несостоятельности швов колоректального анастомоза у больных раком прямой кишки / Е.П. Куликов, Ю.Д. Каминский, С.В. Клевцова и соавт. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2019. - №11. - С.64-68.
22. Липницкий, Е.М. Диагностика состояния микроциркуляторного русла в области межкишечного анастомоза / Е.М. Липницкий, А.В. Леонтьев, Е.А. Николаева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2019. - №2. - С.78-81.
23. Михайлова, С.А. Пути снижения риска несостоятельности толстокишечных анастомозов при низких передних резекциях прямой кишки / С.А. Михайлова, С.С. Шестопалов, С.В. Носенков // Вестник Челябинской областной клинической больницы. - 2016. – Т.2. - №32. - С.41-45.
24. Мусаев, А.И. Способ профилактики несостоятельности кишечных анастомозов / А.И. Мусаев, М.К. Жаманкулова, Б.О. Сайфулаев // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2019. - №4. - С.20-25.

25. Николаева, А.О. Оценка факторов риска развития несостоятельности межкишечных анастомозов: обзор литературы / А.О. Николаева, М.А. Данилов, А.О. Атрощенко // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2020. - Т.8. - №1. - С.106-115.
26. Плечева, Д.В. Профилактика несостоятельности межкишечных анастомозов в плановой и ургентной хирургии / Д.В. Плечева, О.В. Галимов, В.В. Плечев и соавт. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2018. - Т.13. - №3. - С.47-49.
27. Попов, Д.Е. Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов у больных раком прямой кишки / Д.Е. Попов // Колопроктология. - 2014. – Т.2. - №48. - С.48-56.
28. Родимов, С.В. Выбор превентивного стомирования при формировании низких колоректальных анастомозов / С.В. Родимов, Д.А. Хубезов, Д.К. Пучков и соавт. // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - №5. - С.10.
29. Соломко, А.В. Пути повышения надежности кишечных анастомозов / А.В. Соломко, Н.И. Знаевский // Экстренная медицина. - 2017. - Т.6. - №4. - С.464-470.
30. Султанмурадов, М.И. Профилактика несостоятельности колоректальных механических анастомозов при восстановлении непрерывности кишки после обструктивных резекций / М.И. Султанмурадов, В.С. Groшили, П.В. Цыганков, Г.А. Мрыхин // Эндоскопическая хирургия. - 2018. - Т.24. - №3. - С.21-26.
31. Тарасов, М.А. Факторы риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов / Тарасов М.А., Пикунов Д.Ю., Зароднюк И.В., и соавт. // Клиническая и экспериментальная хирургия. - Журнал имени академика Б.В. Петровского. - 2016. - Т.4. - №2(12). - С.80-88.
32. Тимербулатов, М.В. Механические и ручные анастомозы в колоректальной хирургии (обзор литературы) / М.В. Тимербулатов, Ш.В.

- Тимербулатов, Р.А. Смыр и соавт. // Колопроктология. - 2016. – Т.4. - №58. - С.80-86.
33. Тотиков, З.В. Профилактика несостоятельности колоректальных анастомозов / З.В. Тотиков // Международный научно-исследовательский журнал. - 2015. – Т.7-5. - №38. - С.59-61.
34. Тотиков, З.В. Сравнительный анализ способов формирования низких колоректальных и колоанальных анастомозов / В.З. Тотиков, Ш.Ш. Гадаев, Э.А. Магомадов и соавт. // Колопроктология. - 2019. - Т.18. - №S3(69). - С.71-72.
35. Федотова, В.О. Профилактика осложнений анастомоза после лапароскопической тотальной мезоректумэктомии / В.О. Федотова, С.В. Родимов // Наука и образование сегодня. - 2018. - Т8. - №31. - С.54-56.
36. Черданцев, Д.В. Несостоятельность колоректального анастомоза. современное состояние проблемы (обзор литературы) / Д.В. Черданцев, А.А. Поздняков, В.В. Шпак и соавт. // Колопроктология. - 2015. – Т.4. - №54. - С.57-64.
37. Черкасов, М.Ф. Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска, профилактика, диагностика, лечебная тактика / М.Ф. Черкасов, А.В. Дмитриев, В.С. Грошилин и соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2019. - Т.29. - №2. - С.27-34.
38. Черкасов, М.Ф. Опыт применения механического колоректального анастомоза после передней и низкой передней резекции прямой кишки / М.Ф. Черкасов, А.В. Дмитриев, В.С. Грошилин и соавт. // Колопроктология. - 2017. - Т4. – №62. - С.54-59.
39. Черкасов, М.Ф. Факторы риска и их влияние на состоятельность колоректального анастомоза / М.Ф. Черкасов, А.В. Дмитриев, С.В. Перескоков и соавт. // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - №4. - С.141.

40. Шельгин, Ю.А. Пероральная антибиотикопрофилактика в колоректальной хирургии (систематический обзор литературы и сетевой метаанализ) / Ю.А. Шельгин, М.А. Нагудов, А.А. Пономаренко, Е.Г. Рыбаков // Колопроктология. - 2018. – Т.3. - №65. - С.103-114.
41. Янушкевич, С.В. Протекция анастомозов в хирургии рака прямой кишки / С.В. Янушкевич, В.Ю. Янушкевич // Новости хирургии. - 2017. - Т.25. - №4. - С.412-420.
42. Abe, S. Use of a nomogram to predict the closure rate of diverting ileostomy after low anterior resection: A retrospective cohort study / S. Abe, K. Kawai, H. Nozawa et al. // International Journal of Surgery. – 2017. – V.47. – P.83-88
43. Aly, M. Does intra-operative flexible endoscopy reduce anastomotic complications following left-sided colonic resections? A systematic review and meta-analysis / M. Aly, J.W. O'Brien, F. Clark et al. // Colorectal Dis. – 2019. – V.21. - №12. – P.1354-1363.
44. Amin, A.I. Comparison of transanal stent with defunctioning stoma in low anterior resection for rectal cancer. A.I. Amin, T. Ramalingam, R. Sexton et al. // Br J Surg. - 2003. – V.90. - P.581–2.
45. Ashraf, S.Q. The economic impact of anastomotic leakage after anterior resections in English NHS hospitals: are we adequately remunerating them? / S.Q. Ashraf, E.M. Burns, A. Jani et al. // Colorectal Dis. – 2013. – V.15. - №4. – P.190-8.
46. Baek, S.J. Can transanal reinforcing sutures after double stapling in lower anterior resection reduce the need for a temporary diverting ostomy? / S.J. Baek, J. Kim, J. Kwak et al. // World J Gastroenterol. - 2013. – V.19. – V.32. - P.5309-13.
47. Balfour, D.C. A Method of Anastomosis between Sigmoid and Rectum / D.C. Balfour // Ann Surg. – 1910. – V.51. - №2. – P.239-41.
48. Bell, S.W. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence / S.W. Bell, K.G. Walker, M.J. Rickard et al. // The British journal of surgery. – 2003. – V.90. - №10. – P.1261–1266.

49. Bellows, C.F. Combination of Oral Non-Absorbable and Intravenous Antibiotics Versus Intravenous Antibiotics Alone in the Prevention of Surgical Site Infections After Colorectal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / C.F. Bellows, K.T. Mills, T.N. Kelly // *Tech Coloproctol.* – 2011. – V.15. - №4. – P.385-95.
50. Bertelsen, C.A. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors / C.A. Bertelsen, A.H. Andreasen, T. Jorgensen, H. Harling // *Colorectal disease.* – 2010. – V.12. - №1. – P.37–43.
51. Biagi, J.J. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis / J.J. Biagi, M.J. Raphael, W.J. Mackillop et al. // *JAMA.* – 2011. – V.305. - №22. – P.2335–2342.
52. Blanco-Colino, R. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis / R. Blanco-Colino, E. Espin-Basany // *Tech Coloproctol.* – 2018. - V22. – P.15–23.
53. Boni, L. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case-matched study / L. Boni, A. Fingerhut, A. Marzorati // *Surg Endosc.* – 2017. – V.31. – P.1836–40.
54. Boyle, N.H. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection / N.H. Boyle, D. Manifold, M.H. Jordan, R.C. Mason // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2000. – V.191. - №5. – P.504–510.
55. Branagan, G. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery / G. Branagan, D. Finnis // *Diseases of the colon and rectum.* – 2005. – V.48. - №5. - P.1021–1026.
56. Bruce, J. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery / J. Bruce, Z.H. Krukowski, G. Al-Khairiy // *Br J Surg.* – 2001. – V.88. – P.1157-68.

57. Bucher, P. Does mechanical bowel preparation have a role in preventing postoperative complications in elective colorectal surgery? / P. Bucher, B. Mermillod, P. Morel // *Swiss Med Wkly.* – 2004. – V.134. - №5-6. – P.69-74.
58. Buchs, N.C. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study / N.C. Buchs, P. Gervaz, M. Secic et al. // *International journal of colorectal disease.* – 2008. – V.23. - №3. – P.265–270.
59. Bulow, S. Transanal stent in anterior resection does not prevent anastomotic leakage / S. Bulow, O. Bulut, I.J. Christensen et al. // *Colorectal Dis.* - 2006. – V.8. - P.494–6.
60. Buunen, M. Level of arterial ligation in total mesorectal excision (TME): an anatomical study / M. Buunen, M.M. Lange, M. Ditzel et al. // *Int J Colorectal Dis.* – 2009. - V.24. - №11. – P.1317–1320.
61. Cao, F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: updated systematic review and meta-analysis / F. Cao, J. Li, F. Li // *Int J Colorectal Dis.* – 2012. – V.27. - №6. – P.803-10.
62. Cavaliere, D. Is a drain necessary after anterior resection of the rectum? A systematic review and meta-analysis / D. Cavaliere, G. Popivanov, D. Cassini // *Int J Colorectal Dis.* – 2019. – V.34. - №6. – P.973-981.
63. Cerroni, M. Ghost Ileostomy with or without abdominal parietal split / M. Cerroni, R. Cirocchi, U. Morelli et al. // *World Journal of Surg Onc.* - 2011. – V.9. – P.92-6.
64. Chen, C.W. Intraoperative anastomotic dye test significantly decreases incidence of anastomotic leaks in patients undergoing resection for rectal cancer / C.W. Chen, M.J. Chen, Y.S. Yeh et al. // *Tech Coloproctol.* – 2013. – V.17. – P.579–83.
65. Chen, H. An updated meta-analysis of transanal drainage tube for prevention of anastomotic leak in anterior resection for rectal cancer / H. Chen, H.K. Cai, Y.H. Tang // *Surg Oncol.* – 2018. – V.27. - №3. – P.333-340.

66. Chun, L.J. Defunctioning loop ileostomy for pelvic anastomoses: predictors of morbidity and nonclosure / L.J. Chun, P.I. Haigh, M.S. Tam, M.A. Abbas // *Dis Colon Rectum*. – 2012. – V.55. – P.167–174
67. Cong, Z-J. Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer / Z-J. Cong, C-G. Fu, H-T. Wang et al. // *World J Surg*. - 2009. – V.33. - P.1292-97.
68. Dahabreh, I.J. Oral Mechanical Bowel Preparation for Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis / I.J. Dahabreh, D.W. Steele, N. Shah // *Dis Colon Rectum*. – 2015. – V.58. - №7. – P.698-707.
69. Danaei, G. National, regional and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants / G. Danaei, M.M. Finucane, Y. Lu et al. // *Lancet*. – 2011. – V.378. - №9785. – P.31-40.
70. David, G.G. Loop ileostomy following anterior resection: is it really temporary? / G.G. David, J.P. Slavin, S. Willmott et al. // *Colorectal Disease*. – 2010. – V.12. – P.428–432.
71. De Luca, R. Rectal cancer proctectomy without covering stoma. The “G. Paolo II” Cancer Research Centre experience / R. De Luca, C. Caliandro, E. Ruggieri et al. // *EJSO*. - 2014. – V.40. - №11. - P.115-6.
72. De Nardi, P. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial / P. De Nardi, U. Elmore, G. Maggi // *Surg Endosc*. – 2020. - V.34. - №1. - P.53-60.
73. Dekker, J.W. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score / J.W. Dekker, G.J. Liefers, V.O.J. de Mol. et al. // *J Surg Res*. – 2011. – V.166. - №1. – P.27–34.
74. den Dulk, M. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME)

- trial: a retrospective study / M. den Dulk, M. Smit, K.C. Peeters // *The lancet oncology*. – 2007. – V.8. - №4. – P.297–303.
75. Dinallo, A.M. Does Routine Use of Indocyanine Green Fluorescence Angiography Prevent Anastomotic Leaks? A Retrospective Cohort Analysis / A.M. Dinallo, P. Kolarsick, W.P. Boyan // *Am J Surg*. – 2019. – V.218. - №1. P.136-139.
76. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // *Ann Surg*. - 2004. – V.240. -№2. - P.205-213.
77. Dixon, C.F. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid / C.F. Dixon // *Ann Surg*. – 1948. – V.128. – P.425-42.
78. Dixon, C.F. Surgical removal of lesions occurring in the sigmoid and rectosigmoid / C.F. Dixon // *Am J Surg*. – 1939. – V.46. – P.12-7.
79. Du, R. HIF1alpha induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion / R. Du, K.V. Lu, C. Petritsch et al. // *Cancer cell*. – 2008. – V.13. - №3. – P.206–220.
80. Edge, S.B. AJCC cancer staging manual 7th ed. / S.B Edge, D.R. Byrd, C.C Compton, A.G Fritz, F.L Greene, A. Trotti // New York: Springer. - 2010. – 648p.
81. Enker, W.E. The Natural History of Rectal Cancer 1908-2008: The Evolving Treatment of Rectal Cancer into the Twenty-First Century / W.E. Enker // *Semin Colon Rectal*. – 2010. – V.21. – P.56-74.
82. Fain, S.N. Use of a mechanical suturing apparatus in low colorectal anastomosis / S.N. Fain, C.S. Patin, L. Morgenstern // *Arch Surg*. – 1975. – V.110. - №9. – P.1079-82.
83. Floodeen, H. When are defunctioning stomas in rectal cancer surgery really reversed? Results from a population-based single center experience / H. Floodeen, R. Lindgren, P. Matthiessen // *Scand J Surg*. – 2013. – V.102. – P.246–250.

84. Foppa, C. Indocyanine green fluorescent dye during bowel surgery: are the blood supply “guessing days” over? / C. Foppa, P.I. Denoya, C. Tarta et al. // *Tech Coloproctol.* – 2014. – V.18. – P.753–8.
85. Foster, M.E. Colonic ischaemia and anastomotic healing / M.E. Foster, S.S. Brennan, A. Morgan, D.J. Leaper // *Eur Surg Res.* – 1985. – V.17. - №3. – P.133–139
86. Frasson, M. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 patients / M. Frasson, B. Flor-Lorente, J.L. Rodriguez et al. // *Ann Surg.* – 2015. – V.262. - №2. – P.321–330.
87. Frouws, M.A. Clinical Relevance of a Grading System for Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection: Analysis From a National Cohort Database / M.A. Frouws, H.S. Snijders, S.H. Malm et al. // *Dis Colon Rectum.* – 2017. – V.60. – P.706–13.
88. Fujita, F. The risk factors and predictive factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: reappraisal of the literature / F. Fujita, Y. Torashima, T. Kuroki et al. // *Surg Today.* – 2014. – V.44. – P.1595–602.
89. Gadiot, R. Reduction of anastomotic failure in laparoscopic colorectal surgery using antitraction sutures / R. Gadiot, M. Dunker, A. Mearadji et al. // *Surg Endosc.* - 2011. – V.25. - P.68–71.
90. Gao, F. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for rectal cancer / F. Gao, Y.F. Cao, L.S. Chen // *Int J Colorectal Dis.* – 2006. – V.21. - №7. – P.652-6.
91. Garg, P.K. Protective Diversion Stoma in Low Anterior Resection for Rectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / P.K. Garg, A. Goel, S. Sharma et al. // *Visc Med.* – 2019. – V.35. - №3. – P.156-160.
92. Gertsch, P. Malignant cells are collected on circular staplers / P. Gertsch, H.U. Baer, R. Kraft et al. // *Diseases of the colon and rectum.* – 1992. – V.35. - №3. - P.238–241.

93. Gessler, B. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery / B. Gessler, O. Eriksson, E. Angenete // *Int J Colorectal Dis.* – 2017. – V.32. – P.549–56.
94. Gravante, G. Mechanical bowel preparation for colorectal surgery: a meta-analysis on abdominal and systemic complications on almost 5,000 patients / G. Gravante, R. Caruso, S.M. Andreani // *Int J Colorectal Dis.* – 2008. – V.23. - №12. – P.1145-50.
95. Grønkjær, M. Preoperative smoking status and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis / M. Grønkjær, M. Eliassen, L.S. Skov-Ettrup et al. - *Ann Surg.* – 2014. – V.259. - №1. – P.52-71.
96. Gu, W.L. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies / W.L. Gu, S.W. Wu // *World J Surg Oncol.* – 2015. – V.24. – P.13:9.
97. Güenaga, K.F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery / K.F. Güenaga, D. Matos, A.A. Castro // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. - №2. - CD001544.
98. Güenaga, K.F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery / K.F. Güenaga, D. Matos, P. Wille-Jørgensen // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – V.7. - №9. - CD001544.
99. Gullà, N. Ghost ileostomy after anterior resection for rectal cancer: a preliminary experience. N. Gullà, S. Trastulli, C. Boselli et al. // *Langenbecks Arch Surg.* - 2011. – V.396. - P.997–1007.
100. Ha, G.W. Oncologic Impact of Anastomotic Leakage Following Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis / G.W. Ha, J.H. Kim, M.R. Lee // *Ann Surg Oncol.* – 2017. – V.24. - №11. – P.3289-3299.
101. Ha, G.W. Transanal tube placement for prevention of anastomotic leakage following low anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / G.W. Ha, H.J. Kim, M.R. Lee // *Ann Surg Treat Res.* – 2015. – V.89. - №6. – P.313-8.

102. Hallbook, O. Laser Doppler blood flow measurement in rectal resection for carcinoma - comparison between the straight and colonic J pouch reconstruction / O. Hallbook, K. Johansson, R. Sjodahl // *The British journal of surgery*. – 1996. – V.83. - №3. – P.389–392.
103. Hammond, J. The burden of gastrointestinal anastomotic leaks: an evaluation of clinical and economic outcomes / J. Hammond, S. Lim, Y. Wan et al. // *J Gastrointest Surg*. – 2014. – V.18. – P.1176–85.
104. He, Y. BMI as a predictor for perioperative outcome of laparoscopic colorectal surgery: a pooled analysis of comparative studies / Y. He, J. Wang, H. Bian et al. // *Dis Colon Rectum*. – 2017. – V.60. – P.433–445.
105. Herrle, F. Quality of life and timing of stoma closure in patients with rectal cancer undergoing low anterior resection with diverting stoma: a multicenter longitudinal observational study / F. Herrle, F. Sandra-Petrescu, C. Weiss et al. // *Dis Colon Rectum*. – 2016. – V.59. – P.281–290.
106. Hidaka, E. Efficacy of transanal tube for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection for rectal cancers: a retrospective cohort study in a single institution / E. Hidaka, F. Ishida, S. Mukai et al. // *Surg Endosc*. - 2015. - №29. - P.863-7.
107. Horan, T.C. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting / T.C. Horan, M. Andrus, M.A. Dudeck // *Am J Infect Control*. – 2008. – V.36. – P.309–332.
108. Hoshino, N. Nomogram for predicting anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer / N. Hoshino, K. Hida, Y. Sakai et al. // *Int J Color Dis*. – 2018. – V.33. - №4. – P.411–418.
109. Hu, M.H. Does neoadjuvant therapy increase the incidence of anastomotic leakage after anterior resection for mid and low rectal cancer? A systematic review and meta-analysis / M.H. Hu, R.K. Huang, R.S. Zhao et al. // *Colorectal Dis*. – 2017. – V.19. - №1. – P.16-26.

110. Hua, H. Defunctioning cannula ileostomy after lower anterior resection of rectal cancer / H. Hua, J. Xu, W. Chen et al. // *Dis Colon Rectum*. - 2014. - V.57. - P.1267-74.
111. Jafari, M.D. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study / M.D. Jafari, S.D. Wexner, J.E. Martz // *J Am Coll Surg*. - 2013. - V.220. - №1. - P.82–92.
112. Jafari, M.D. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery / M.D. Jafari, K.H. Lee, W.J. Halabi // *Surg Endosc*. - 2013. - V.27. - №8. - P.3003–3008.
113. Jesus, E.C. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery / E.C. Jesus, A. Karliczek, D. Matos // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2004. - V.18. - №4. - CD002100.
114. Junginger, T. Permanent stoma after low anterior resection for rectal cancer / T. Junginger, U. Gonner, T.T. Trinh et al. // *Dis Colon Rectum*. - 2010. - V.53. - P.1632–1639
115. Jutesten, H. High risk of permanent stoma after anastomotic leakage in anterior resection for rectal cancer / H. Jutesten, J. Draus, J. Frey et al. // *Colorectal Dis*. - 2019. - V.21. - №2. - P.174-182.
116. Karanja, N.D. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum / N.D. Karanja, A.P. Cored, P. Bearn, R.J. Heald // *Br J Surg*. - 1994. V.81. - P.1224–6.
117. Karliczek, A. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis / A. Karliczek, E.C. Jesus, D. Matos // *Colorectal Dis*. - 2006. - V.8. - №4. - P.259-65.
118. Karliczek, A. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery / A. Karliczek, N.J. Harlaar, C.J. Zeebregts et al. // *Int J Colorectal Dis*. - 2009. - V.24. - №5. - P.569–576.

119. Kashiwagi, H. The lower limit of tissue blood flow for safe colonic anastomosis: an experimental study using laser Doppler velocimetry / H. Kashiwagi // *Surgery today*. – 1993. – V.23. - №5. – P.430–438.
120. Katoh, H. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer / H. Katoh, K. Yamashita, G. Wang et al. // *Journal of gastrointestinal surgery*. – 2011. – V.15. - №1. – P.120–129.
121. Katoh, H. COX-2 and prostaglandin EP3/ EP4 signaling regulate the tumor stromal proangiogenic microenvironment via CXCL12-CXCR4 chemokine systems / H. Katoh, K. Hosono, Y. Ito et al. // *The American journal of pathology*. – 2010. – V.176. - №3. – P.1469–1483.
122. Kim, C.H. Nomogram prediction of anastomotic leakage and determination of an effective surgical strategy for reducing anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer surgery / C.H. Kim, S.Y. Lee, H.R. Kim et al. // *Gastroenterol Res Pract*. – 2017. – V.2017. - 4510561.
123. Kim, J.C. Interpretative guidelines and possible indications for indocyanine green fluorescence imaging in robot-assisted sphincter-saving operations / J.C. Kim, J.L. Lee, S.H. Park // *Dis Colon Rectum*. – 2017. – V.60. – P.376–384.
124. Kim, J.C. Utility of indocyanine-green fluorescent imaging during robot-assisted sphincter-saving surgery on rectal cancer patients / J.C. Kim, J.L. Lee, Y.S. Yoon // *Int J Med Robot Comput Assist Surg*. – 2016. – V.12. – P.710–717.
125. Kim, M-K. Comparative study between transanal tube and loop ileostomy in low anterior resection for mid rectal cancer: a retrospective single center trial / M-K. Kim, D-Y. Won, J-K. Lee et al. // *Ann Surg Treat Res*. - 2015. – V.88. - №5. - P.260-8.
126. Kin, C. Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks / C. Kin, H. Vo, L. Welton // *Dis Colon Rectum*. – 2015. – V.58. - №6. – P.582–587.

127. Klose, J. A Nomogram to Predict Anastomotic Leakage in Open Rectal Surgery-Hope or Hype? / J. Klose, I. Tarantino, A. von Fournier et al. // *J Gastrointest Surg.* – 2018. – V.22. - №9. – P.1619-1630.
128. Knight, C.D. An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler / C.D. Knight, F.D. Griffen // *Surgery.* – 1980. – V.88. – P.710-714.
129. Kolkert, J.L. Protection of stapled colorectal anastomoses with a biodegradable device: the C-Seal feasibility study / J.L. Kolkert, K. Havenga, H.O. ten Cate Hoedemaker et al. // *The American Journal of Surgery.* - 2011. – V.201. - P.754-758.
130. Kudzusz, S. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage / S. Kudzusz, C. Roesel, A. Schachtrupp // *Langenbecks Arch Surg.* – 2010. – V.395. - №8. – P.1025–1030.
131. Kuryba, A.J. Determinants of stoma reversal in rectal cancer patients who had an anterior resection between 2009 and 2012 in the English National Health Service / A.J. Kuryba, N.A. Scott, J. Hill et al. // *Colorectal Disease.* – 2016. – V.18. – P.199-205.
132. Kwaan, M. Surgical site infection in colorectal surgery: a new look at an old risk adjustment tool / M. Kwaan // *Dis Colon Rectum.* – 2010. – V.53. – P.709–710
133. Lange, M.M. One Hundred Years of Curative Surgery for Rectal Cancer: 1908-2008 / M.M. Lange, H.J. Rutten, C.J.H. van de Velde // *Surg Oncol.* – 2009. – V.35. - №5. – P.456-63.
134. Lim, S.W. Risk factors for permanent stoma after low anterior resection for rectal cancer / S.W. Lim, H.J. Kim, C.H. Kim et al. // *Langenbecks Arch Surg.* – 2013. – V.398. – P.259–264
135. Lin, X. Diabetes and risk of anastomotic leakage after gastrointestinal surgery / X. Lin, J. Li, W. Chen // *J Surg Res.* - 2015. – V.196. - №2. – P.294-301.

136. Lipska, M.A. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk / M.A. Lipska, I.P. Bissett, B.R. Parry, A.E. Merrie // ANZ journal of surgery. – 2006. – V.76. - №7. – P.579–585.
137. Lustosa, S.A. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery: a systematic review of randomized controlled trials / S.A. Lustosa, D. Matos, A.N. Atallah et al. // Sao Paulo Med J. – 2002. – V.120. - №5. – P.132-6.
138. MacRae, H.M. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis / H.M. MacRae, R.S. McLeod // Dis Colon Rectum. – 1998. – V.41. - №2. – P.180-9.
139. Maeda, K. Efficacy of intracorporeal reinforcing sutures for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer / K. Maeda, H. Nagahara, M. Shibutani et al. // Surg Endosc. – 2015. V.29. - №12. – P.3535–3542.
140. Mala, T. Morbidity related to the use of a protective stoma in anterior resection for rectal cancer / T. Mala, A. Nesbakken // Colorectal Dis. – 2008. – V.10. – P.785–788
141. Mayo, W.J. The radical operation for cancer of the rectum and rectosigmoid / W.J. Mayo // Ann Surg. – 1916. – V.64. – P.304-10.
142. McArdle, C.S. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer / C.S. McArdle, D.C. McMillan, D.J. Hole // The British journal of surgery. – 2005. – V.92. - №9. – P.1150–1154.
143. Menahem, B. Prophylactic pelvic drainage after rectal resection with extraperitoneal anastomosis: is it worthwhile? A meta-analysis of randomized controlled trials / B. Menahem, A. Vallois, A. Alves // Int J Colorectal Dis. – 2017. – V.32. - №11. – P.1531-1538.
144. Miccini, M. Ghost ileostomy: real and potential advantages / M. Miccini, S.A. Bonapasta, M. Gregori et al. // The American Journal of Surgery. - 2010. – V.200. - P.55–57.

145. Mirnezami, A. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis / A. Mirnezami, R. Mirnezami, K. Chandrakumaran et al. // *Ann Surg.* – 2011. – V.253. - №5. – P.890-9.
146. Montedori, A. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma / A. Montedori, R. Cirocchi, E. Farinella et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – V.12. - №5. - CD006878.
147. Mori, L. Ghost ileostomy in anterior resection for rectal carcinoma: is it worthwhile? / L. Mori, M. Vita, F. Razzetta et al. // *Dis Colon Rectum.* - 2013. – V.56. - P.29-34.
148. Morks, A.N. Thirty-seven patients with C-seal: protection of stapled colorectal anastomoses with a biodegradable sheath / A.N. Morks, K. Havenga, H.O. ten Cate Hoedemaker et al. // *Int J colorectal Dis.* - 2013. – V.28. - №10. - P.1433-8.
149. Nagaya, M. Proposal of a novel method to evaluate anastomotic tension in esophageal atresia with a distal tracheoesophageal fistula / M. Nagaya, J. Kato, N. Niimi et al. // *Pediatric surgery international.* – 2005. – V.21. - №10. – P.780–785.
150. Neutzling, C.B. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery / C.B. Neutzling, S.A. Lustosa, I.M. Proenca et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. - №2. - CD003144.
151. Ng, M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis // M. Ng, T. Fleming, M. Robinson et al. // *Lancet.* - 2014. -V.384. - №9945. – P.766–781.
152. Nichols, R.L. Preoperative preparation of the colon / R.L. Nichols, R.E Condon // *Surg Gynecol Obstet.* – 1971. – V.132. – P.323–37.
153. Nishigori, H. Effectiveness of a Transanal Tube for the Prevention of Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Surgery. H. Nishigori, M. Ito, Y. Nishizawa et al. // *World J Surg.* - 2014. – V.38. - №7. - P.1843-51.

154. Ogilvie, J.W. Anastomotic leak after restorative proctosigmoidectomy for cancer: what are the chances of a permanent ostomy? / J.W. Jr. Ogilvie, D.W. Dietz, L. Stocchi // *International journal of colorectal disease*. – 2012. – V.27. - №10. – P.1259–1266.
155. Ohtani, H. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and conventional open surgery for rectal cancer / H. Ohtani, Y. Tamamori, T. Azuma // *J Gastrointest Surg*. – 2011. – V.15. - №8. – P.1375-85.
156. Paun, B.C. Postoperative complications following surgery for rectal cancer / B.C. Paun, S. Cassie, A.R. MacLean et al. // *Annals of surgery*. – 2010. – V.251. - №5. – P.807–818.
157. Penna, M. Incidence and Risk Factors for Anastomotic Failure in 1594 Patients Treated by Transanal Total Mesorectal Excision: Results from the International TaTME Registry / M. Penna, R. Hompes, S. Arnold et al. // *Ann Surg*. – 2019. – V.269. - №4. – P.700-711.
158. Phan, K. Does a stoma reduce the risk of anastomotic leak and need for re-operation following low anterior resection for rectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / K. Phan, L. Oh, G. Ctercteko et al. // *J Gastrointest Oncol*. – 2019. – V.10. - №2. – P.179-187.
159. Pineda, C.E. Mechanical bowel preparation in intestinal surgery: a meta-analysis and review of the literature / A.A. Shelton, T. J. Hernandez-Boussard // *Gastrointest Surg* // 2008. – V.12. - №11. – P.2037-44.
160. Pisarska, M. Defunctioning ileostomy reduces leakage rate in rectal cancer surgery - systematic review and meta-analysis / M. Pisarska, N. Gajewska, P. Małczak et al. // *Oncotarget*. – 2018. – V.9. - №29. – P.20816-20825.
161. Platell, C. What is the role of mechanical bowel preparation in patients undergoing colorectal surgery? / C. Platell, J. Hall // *Dis Colon Rectum*. – 1998. – V.41. - №7. – P.875-82.
162. Podda, M. Prophylactic intra-abdominal drainage following colorectal anastomoses. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled

- trials / M. Podda, S. Di Saverio, R.J. Davies // *Am J Surg.* – 2020. - V.219. - №1. – P.164-174.
163. Pommergaard, H.C. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis / H.C. Pommergaard, B. Gessler, J. Burcharth et al. // *Colorectal Dis.* – 2014. - V.16. - №9. – P.662-71.
164. Portillo, G. Clinical results using bioabsorbable staple-line reinforcement for circular stapler in colorectal surgery: a multicenter study / G. Portillo, M.E. Franklin // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* - 2010. – V.20. №4. - P.323-7.
165. Rahbari, N.N. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer / N.N. Rahbari, J. Weitz, W. Hohenberger // *Surgery.* – 2010. – V.147. - №3. – P.339-51.
166. Ravitch, M.M. A stapling instrument for end-to-end inverting anastomoses in the gastrointestinal tract / M.M. Ravitch, F.M. Steichen // *Ann Surg.* – 1979. – V.189. - №6. – P.791–797.
167. Rollins, K.E. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis / K.E. Rollins, H. Javanmard-Emamghissi, D.N. Lobo // *World J Gastroenterol.* – 2018. – V.28. – V.24. - №4. - P.519-536.
168. Rondelli, F. Temporary percutaneous ileostomy versus conventional loop ileostomy in mechanical extraperitoneal colorectal anastomosis: A retrospective study / F. Rondelli, R. Balzarotti, W. Bugiantella et al. // *EJSO.* - 2012. – V.38. - P.1065-70.
169. Rondelli, F. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and meta-analysis / F. Rondelli, W. Bugiantella, M.C. Vedovati // *Colorectal Dis.* – 2014. – V.16. - №2. – P.35-42.
170. Rullier, E. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer / E. Rullier, C. Laurent, J.L. Garrelon et al. // *The British journal of surgery.* – 1998. – V.85.- №3. – P.355–358.

171. Schwenk, W. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection (Review) / W. Schwenk, O. Haase, J. Neudecker // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – V.20. - №3. - CD003145.
172. Senagore, A. Bioabsorbable Staple Line Reinforcement in Restorative Proctectomy and Anterior Resection: A Randomized Study / A. Senagore, F.R. Lane, E. Lee et al. // *Dis Colon Rectum.* - 2014. – V.57. - №3. - P.324-30.
173. Shen, R. Indocyanine Green Fluorescence Angiography and the Incidence of Anastomotic Leak After Colorectal Resection for Colorectal Cancer: A Meta-analysis / R. Shen, Y. Zhang, T. Wang // *Dis Colon Rectum.* – 2018/ -V.61/ - №10. – P.1228-1234.
174. Shigeta, K. A meta-analysis of the use of a transanal drainage tube to prevent anastomotic leakage after anterior resection by double-stapling technique for rectal cancer / K. Shigeta, K. Okabayashi, H. Baba et al. // *Surg Endosc.* – 2016. – V.30. – №2. – P.543-550.
175. Shogan, B.D. Do we really know why colorectal anastomoses leak? / B.D. Shogan, E.M. Carlisle, J.C. Alverdy, K. Umanskiy // *J Gastrointest Surg.* – 2013. – V.17. - №9. – P.1698-1707.
176. Slessor, AA. Compression versus hand-sewn and stapled anastomosis in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. AA. Slessor, G. Pellino, O. Shariq et al. // *Tech Coloproctol.* – 2016. – V.20. - №10. P.667-76.
177. Slim, K. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation / K. Slim, E. Vicaut, Y. Panis // *Br J Surg.* – 2004. – V.91. -№9. – P.1125-30.
178. Slim, K. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery / K. Slim, E. Vicaut, M.V. Launay-Savary // *Ann Surg.* – 2009. – V.249. - №2. – P.203-9.

179. Tan, W.S. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer / W.S. Tan, C.L. Tang, L. Shi et al. // *Br J Surg.* – 2009. – V.96. - №5. – P.462-72.
180. Umpleby, H.C. Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells / H.C. Umpleby, B. Fermor, M.O. Symes, R.C. Williamson // *The British journal of surgery.* – 1984. – V.71. - №9. – P.659–663.
181. Urbach, D.R. Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis / D.R. Urbach, E.D. Kennedy, M.M. Cohen // *Ann Surg.* – 1999. – V.229. - №2. – P.174–180.
182. Urbanavičius, L. How to assess intestinal viability during surgery: a review of techniques / L. Urbanavičius, P. Pattyn, D. van de Putte et al. // *World J Gastrointest Surg.* – 2011. – V.3. – P.59–69.
183. Vallance, A. A collaborative review of the current concepts and challenges of anastomotic leaks in colorectal surgery / A. Vallance, S. Wexner, M. Berho et al. // *Colorectal Dis.* – 2017. – V.19. – P.1–12.
184. van Rooijen, S.J. Intraoperative modifiable risk factors of colorectal anastomotic leakage: Why surgeons and anesthesiologists should act together / S.J. van Rooijen, D. Huisman, M. Stuijvenberg et al. // *Int J Surg.* – 2016. – V.36. – P.183–200.
185. Vennix, S. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer / S. Vennix, L. Pelzers, N. Bouvy // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. - №4. - CD005200.
186. Villegas-Alvarez, F. Esophageal anastomotic failure: an experimental study / F. Villegas-Alvarez, J. Olvera-Duran, E. Rodriguez-Aranda et al. // *Archives of medical research.* – 2003. – V.34. - №3. – P.171–175.
187. Wada, T. The effects of intraoperative ICG fluorescence angiography in laparoscopic low anterior resection: a propensity score-matched study / T. Wada, K. Kawada, N. Hoshino // *Int J Clin Oncol.* – 2019. – V.24. - №4. – P.394-402.

188. Wang, C.L. The short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer: a meta-analysis / C.L. Wang, G. Qu, H.W. Xu // *Int J Colorectal Dis.* – 2014. – V.29. - №3. – P.309-20.
189. Wang, F.G. Comparison of anastomotic leakage rate and reoperation rate between transanal tube placement and defunctioning stoma after anterior resection: A network meta-analysis of clinical data / F.G. Wang, W.M. Yan, M. Yan et al. // *Eur J Surg Oncol.* – 2019. - V45. - №8. – P.1301-1309.
190. Wang, F.G. Outcomes of transanal tube placement in anterior resection: A meta-analysis and systematic review / F.G. Wang, W.M. Yan, M. Yan et al. // *Int J Surg.* – 2018. – V.59. – P.1-10.
191. Wong, N.Y. A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study / N.Y. Wong, K.W. Eu // *Diseases of the colon and rectum.* – 2005. – V.48. - №11. – P.2076–2079.
192. Wu Z. Is the intraoperative air leak test effective in the prevention of colorectal anastomotic leakage? A systematic review and meta-analysis / Z. Wu, R.C.J. van de Haar, C.L. Sparreboom et al. // *Int J Colorectal Dis.* – 2016. – V.31. – P.1409–1417.
193. Wu, S.W. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis / S.W. Wu, C.C. Ma, Y. Yang // *World J Gastroenterol.* – 2014. – V.20. №47. P.18031-7.
194. Xiao, L. Can Transanal Tube Placement after Anterior Resection for Rectal Carcinoma Reduce Anastomotic Leakage Rate? A Single-institution Prospective Randomized Study / L. Xiao, W-B. Zhang, P-C. Jiang et al. // *World J Surg.* - 2011. – V.35. - P.1367–1377.
195. Yang, Y. High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: A meta-analysis / Y. Yang, G. Wang, J. He // *Int J Surg.* – 2018. – V.52. – P.20-24.
196. Yang, Y. Prophylactic transanal decompression tube versus non-prophylactic transanal decompression tube for anastomotic leakage prevention

- in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis / Y. Yang, Y. Shu, F. Su et al. // *Surg Endosc.* – 2017. – V.31. - №4. – P.1513-1523.
197. Ye, F. Use of Intracolonic Bypass secured by a biodegradable anastomotic ring to protect the low rectal anastomosis / F. Ye, D. Wang, X. Xu et al. // *Dis Colon Rectum.* - 2008. – V.51. – P.109-115.
198. Ye, F. Use of ValtracTM-Secured Intracolonic Bypass in Laparoscopic Rectal Cancer Resection / F. Ye, D. Chen, D. Wang et al. // *Medicine.* - 2014. – V.93. - №29. – P.224.
199. Yoo, R. The fate of preserved sphincter in rectal cancer patients / R. Yoo, G. Kim, B-H. Kye et al. *Int J Colorectal Dis.* - 2018. – V.33. - №6. - P.745-753.
200. Zhang, H-Y. To drain or not to drain in colorectal anastomosis: a meta-analysis / H-Y. Zhang, C-L. Zhao, J. Xie // *Int J Colorectal Dis.* – 2016. V.31. - P.951–960.
201. Zhao, J.K. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: Results of a systematic review and meta-analysis on clinical efficacy / J.K. Zhao, N.Z. Chen, J.B. Zheng // *Mol Clin Oncol.* – 2014. – V.2. - №6. – P.1097-1102.
202. Zhao, W-T. Use of a Transanal Drainage Tube for Prevention of Anastomotic Leakage and Bleeding after Anterior Resection for Rectal Cancer / W-T. Zhao, F-L. Hu, Y-Y. Li et al. // *World J Surg.* - 2013. – V.37. - P.227–232.
203. Zhao, W.T. Transanal Tube for the Prevention of Anastomotic Leakage After Rectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis / W.T. Zhao, N.N. Li, D. He et al. // *World J Surg.* – 2017. – V.41. - №1. – P.267-276.
204. Zheng, H. Laparoscopic surgery may decrease the risk of clinical anastomotic leakage and a nomogram to predict anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer / H. Zheng, Z. Wu, Y. Wu et al. // *Int J Colorectal Dis.* – 2019. – V.34. - №2. – P.319-328.
205. Zhou, X. Risk Factors Associated with Nonclosure of Defunctioning Stomas After Sphincter-Preserving Low Anterior Resection of Rectal Cancer: A Meta-

Analysis / X. Zhou, B. Wang, F. Li et al. // Dis Colon Rectum. – 2017. – V.60.
– P.544–554

206. Zhu, Q.D. Efficacy of mechanical bowel preparation with polyethylene glycol in prevention of postoperative complications in elective colorectal surgery: a meta-analysis / Q.D. Zhu, Q.Y. Zhang, Q.Q. Zeng // Int J Colorectal Dis. – 2010. - V.25. - №2. - P.267-75.