

На правах рукописи

Балкаров Артем Анатольевич

УКРЕПЛЕНИЕ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПЕРЕДНИХ И
НИЗКИХ ПЕРЕДНИХ РЕЗЕКЦИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ

14.01.17 – Хирургия

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2020

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

Научные руководители:

Кашников Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рыбаков Евгений Геннадиевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Невольских Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Коротких Николай Николаевич, доктор медицинских наук доцент кафедры госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » _____ 2020 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.021.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>. Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Использование сшивающих аппаратов в хирургии рака прямой кишки упростило формирование межкишечных соустьев между толстой и прямой кишкой, однако избежать основного осложнения передних (ПРКП) и низких передних резекций (НПРПК) в настоящее время не удалось. Несостоятельность колоректальных анастомозов (НКА) – наиболее частое осложнение сфинктеросохраняющих операций на прямой кишке [Eckmann C., Hong C., Law W.L.]. Данное осложнение, может привести к длительному пребыванию пациента в стационаре в среднем 36 – 39 койко-дней [Tornton M.], а также увеличивает стоимость лечения пациента в 3,2 раза [Koperna T.], вместе с тем НКА ассоциирована с большей частотой местных рецидивов опухоли [Jung S.H.]. Поиск путей и методов снижения частоты несостоятельности толстокишечного анастомоза – одна из наиболее актуальных проблем современной колоректальной хирургии. В этой связи исследования, посвященные определению факторов риска и методик профилактики развития НКА являются наиболее приоритетными.

Степень разработанности темы исследования. По данным опубликованных исследований, наибольшую эффективность в снижении частоты НКА, помимо превентивной стомы, показали: трансанальная декомпрессия при помощи дренажа, проведенного выше сформированного межкишечного соустья, исследование перфузии крови низводимой кишки при помощи индоцианина зеленого, пероральная антибиотикопрофилактика и трансабдоминальное укрепление анастомоза [Шельгин Ю.А., Kim C.H., Kohei S., Maeda K.]. Среди методов профилактики НКА также можно выделить трансанальное укрепление анастомоза, однако исследований, посвященных данной методике не так много [Gadiot R.P., Maeda K.] и статистическая значимость преимущества метода в настоящее время не доказана. Отсутствие методологически правильно спланированных рандомизированных исследований, посвященных методам трансанального и трансабдоминального укрепления анастомоза сподвигли нас к проведению данного исследования.

Цель исследования

Улучшить непосредственные результаты передних и низких передних резекций прямой кишки с помощью трансанального или трансабдоминального укрепления колоректального анастомоза

Задачи исследования

1. Провести мета-анализ данных опубликованных исследований, посвященных трансанальному и трансабдоминальному укреплению колоректального анастомоза.

2. Сравнить частоту послеоперационных осложнений, а также сравнить исследуемые группы по структуре осложнений согласно классификации Clavien Dindo, в том числе оценить частоту клинической и рентгенологической НКА после укрепления анастомоза и без него.
3. Выявить факторы риска развития НКА.
4. На основании многофакторного анализа создать регрессионную математическую модель развития НКА.

Научная новизна исследования

Впервые проведен метаанализ всех найденных литературных данных, посвященных трансанальному и трансабдоминальному укреплению анастомоза, в том числе определено влияние данных методик на частоту формирования превентивной стомы.

Впервые проведено одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, направленное на изучение влияния трансанального и трансабдоминального укрепления колоректального аппаратного анастомоза на частоту НКА.

В результате исследования доказано, что частота развития НКА после применения укрепления анастомоза статистически значимо ниже, чем без выполнения исследуемой методики, $p < 0,05$.

В результате исследования определены независимые факторы риска развития НКА, на основании которых создана регрессионная математическая модель пациента с максимально и минимально возможным развитием частоты НКА.

Теоретическая и практическая значимость работы

Укрепление анастомоза статистически значимо снижает частоту клинической НКА, уменьшая продолжительность послеоперационного койко-дня. Усовершенствованная методика трансанального укрепления анастомоза при помощи трансанальной эндомикрохирургии позволяет более детально осмотреть скрепочный шов, упрощает выполнение воздушной пробы на герметичность, а также позволяет прецизионно накладывать укрепляющие швы. Построенная номограмма развития НКА позволяет предсказать вероятность развития данного осложнения у пациентов, перенесших НППК и ПРПК.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде проспективного рандомизированного исследования. В рамках работы проведен обзор литературы и мета-анализ данных, в ходе которого были проанализированы все доступные публикации по данной методике. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки

информации. В работе применены современные статистические методики обработки и интерпретации информации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Укрепление анастомоза позволяет снизить частоту НКА с 25,5% до 8,3%
2. Независимыми факторами риска, ассоциированными с высокой вероятностью развития НКА являются: мужской пол, положительный тест на герметичность анастомоза и отказ от укрепления анастомоза.
3. Номограмма развития НКА построена на основании модели логистической регрессии, которая при построении ROC кривой рабочей характеристики обладает устойчивостью - площадь под кривой составляет 79%.
4. У пациентов мужского пола с положительным тестом на герметичность анастомоза целесообразно выполнять укрепление анастомоза и формировать превентивную стому, так как шанс развития НКА достигает 77%.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов медицинской статистики. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Предварительные результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены на научных конференциях ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования опубликованы в 3 печатных работах в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Апробация работы состоялась 29 июня 2020 года на расширенном заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации) 03.11.2017 г.

Личный вклад автора

Соискателем разработан дизайн исследования. Автор участвовал в большинстве операций, при которых выполнялась исследуемая методика. Вместе с тем, соискатель изучил все анамнестические и демографические данные, клинические проявления болезни и её последствий,

а также проанализировал данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Автором проведен мета-анализ данных литературных источников по изучаемой теме, выполнен статистический анализ полученных данных, а также выполнено написание диссертации.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности «Хирургия» и «Онкология»

Область диссертационного исследования направлена на оценку эффективности применения укрепления колоректального аппаратного анастомоза при выполнении низких передних и передних резекций прямой кишки что соответствует п.2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» Паспорта 11 специальности 14.01.17 – Хирургия. Вместе с тем, в исследовании был выполнен поиск независимых факторов риска, на основании которых построена номограмма развития несостоятельности колоректальных анастомозов при резекциях прямой кишки, что соответствует п.1 «Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний» Паспорта специальности 14.01.17 - Хирургия. Область диссертационного исследования охватывает оценку эффективности профилактики осложнений после операций по поводу рака прямой кишки, что соответствует п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» паспорта специальности 14.01.12 - Онкология.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы применяются в практической работе клинических отделений ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также в работе хирургических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова департамента здравоохранения города Москвы».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 111 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 for Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 10 таблиц, 39 рисунков и 2 приложения, а также содержит указатель литературы содержит ссылки на 101 источник.

Систематический обзор литературы и мета-анализ данных

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

Поиск литературы производился в электронной базе медицинской литературы Medline без ограничений по дате издания статей. Необходимые для поиска ключевые англоязычные термины: «reinforcement anastomosis», «antitraction suture», «colorectal surgery», «rectal cancer».

Всего было найдено 214 источников, из них 204 посвящены укреплению другого типа анастомозов различными методиками. Скрининг статей показал, что только десять источников были посвящены укреплению колоректальных анастомозов после ПРПК и НПРПК: пять - при помощи биологических клеев и пять - укреплению колоректальных анастомозов при помощи дополнительных швов трансанально и трансабдоминально, из которых одна описательная статья, в связи с этим произведен анализ 4 статей.

Следующие данные извлекались из исследований: автор, год публикации, дизайн исследования, число больных в группах. Все исследования были проанализированы по системе оценки качества сравнительных исследований Newcastle - Ottawa Score (NOS) [Реброва О. Ю.] (Таблица 1, 2).

Таблица 1 – Характеристика исследований

Автор	Год	Период	Страна	Тип	п, с укр.*	п, без укр.*
Gadiot et al.	2011	2004-2009	Нидерланды	ретро*	71	55
Maeda et al.	2015	2007-2013	Япония	ретро*	91	110
Baek et al.	2013	2008-2011	Корея	просп*	47	63
Altomare et al.	2018	2014-2018	Италия	просп*	23	33

**укр. – укрепление, ретро – ретроспективное исследование, просп – проспективное исследование, трансаб. – трансабдоминальное укрепление, трансан. – трансанальное укрепление*

Таблица 2 – Основные показатели исследований

Автор	Тип укрепления	п, НКА с укр.*	п, НКА без укр.*	Без стомы, с укр.*	Без стомы, без укр.*	Шкала качества
Gadiot et al.	Трансабд.*	1	6	6	21	8
Maeda et al.	Трансабд.*	3	15	нд	нд	8
Baek et al.	Трансан.*	3	5	6	12	7
Altomare et al.	Трансан.*	6	3	23	0	7

Суммарное значение дихотомических данных описано в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). ОШ рассчитывали методом Mantel-Haenszel. Для метаанализа во всех случаях использовали модель случайных эффектов. Статистическую гетерогенность среди исследований оценивали с помощью χ^2 теста. Статистически значимой гетерогенностью считали при $p < 0,1$ и $I^2 > 50$ %. Статистическую обработку данных проводили в программе Review Manager 5.3.

Статистически значимого снижения частоты НКА после укрепления анастомоза получено не было (ОШ=0,55; ДИ 0.13-2.33; $p=0,42$) (Рисунок 1).

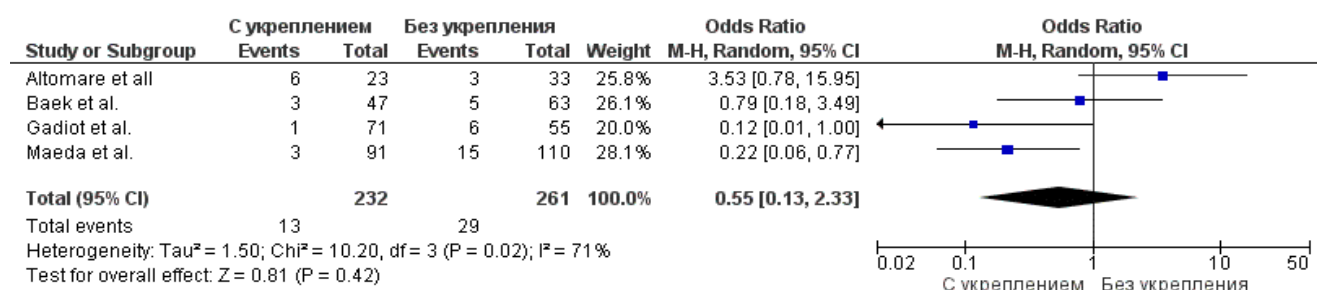


Рисунок 1 – Древоподобный график метаанализа частоты НКА в зависимости от наличия или отсутствия укрепления анастомоза.

После трансабдоминального укрепления анастомоза получено статистически значимое снижение частоты НКА с 12,7% до 2,5% (ОШ 0,18; ДИ 0,06-0,55; $p=0,002$), данные обоих исследований были сопоставимы (Рисунок 2).

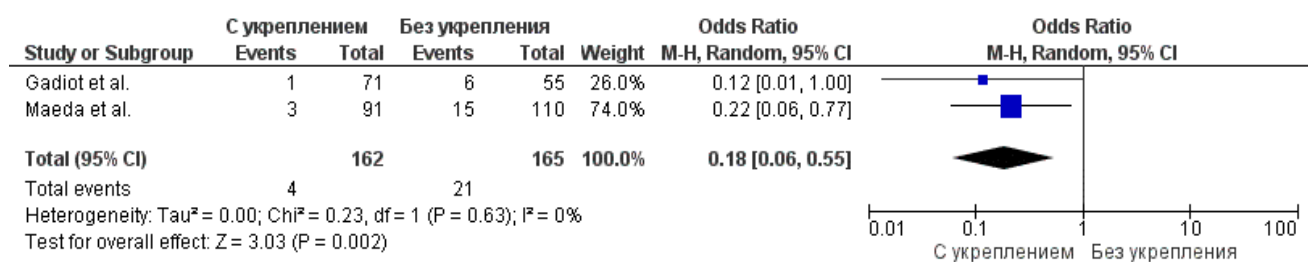


Рисунок 2 – Древоподобный график метаанализа частоты НКА, при трансабдоминальном укреплении анастомоза.

Трансанальное укрепление анастомоза не показало статистически значимого снижения частоты НА (ОШ 1,66; ДИ 0,38-7,19; p=0,5) (Рисунок 3).

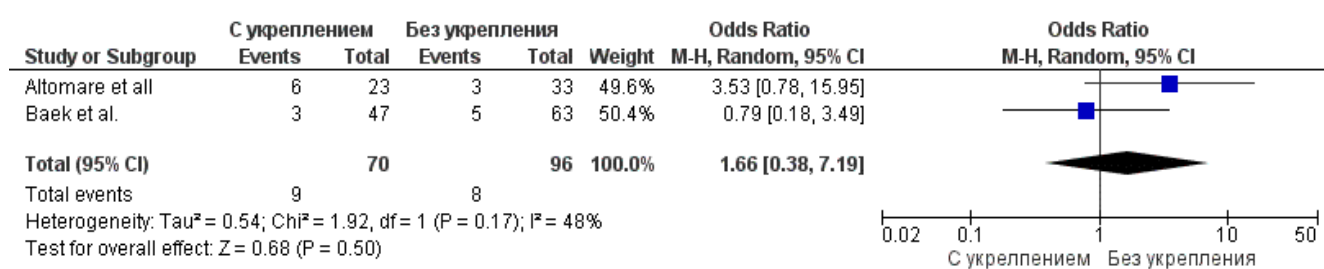


Рисунок 3 – Древоподобный график метаанализа частоты НКА, при трансанальном укреплении анастомоза.

Проведен метаанализ частоты формирования превентивной стомы после трансанального и трансабдоминального укрепления анастомоза. Данные по частоте формирования превентивной стомы приведены в трех исследованиях [Altomare D.F., Baek S.J., Gadiot R.P.], однако мы исключили из дальнейшего анализа одно рандомизированное исследование [Altomare D.F.], посвященное сравнению влияния трансанального укрепления и формирования превентивной стомы на частоту НКА. В данном исследовании в основной группе стомы не формировали в связи с протоколом исследования, а в контрольной группе стомы формировали у всех больных, но не производили наложение укрепляющих швов. При анализе двух оставшихся работ статистически значимых различий в снижении частоты формирования отключающей стомы, в зависимости от укрепления анастомоза и без такового, получено не было (ОШ 0,3; ДИ 0,07-1,22; p=0,09) (Рисунок 4). Однако, имелась тенденция к снижению частоты формирования превентивной стомы после укрепления анастомоза с 28% до 10%.

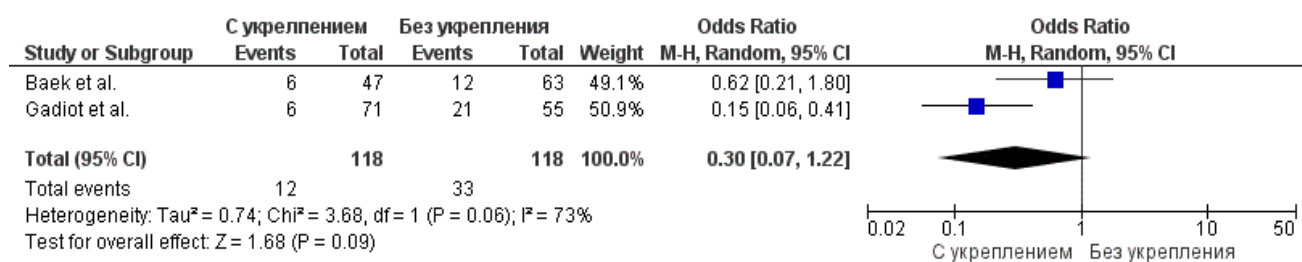


Рисунок 4 – Древоподобный график метаанализа частоты формирования превентивной стомы, в зависимости от наличия укрепления анастомоза.

Материалы и методы

В отделение онкопроктологии с 11 ноября 2017 года по 28 марта 2019, после комплексного обследования поступили 197 потенциальных кандидатов на участие в исследовании. Из них 122 пациента подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. После рандомизации пациенты распределены в группы: в основную 63 пациента, в контрольную 59. Из основной группы исключено 3 больных, из контрольной 4, итого в основной группе - 60 пациентов, в контрольной - 55 (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Блок-схема рандомизированного исследования

В основную группу включены пациенты, которым выполнялась методика трансанального или трансабдоминального укрепления анастомоза после ПРПК или НПРПК с формированием колоректального аппаратного анастомоза, в контрольную группу включены пациенты, которым после НПРПК или ПРПК с формированием колоректального аппаратного анастомоза укрепление при помощи дополнительных швов не выполнялось. Укрепление анастомоза в основной группе

выполняли после формирования колоректального анастомоза путем наложения на область ранее сформированного аппаратного шва узловых швов трансанально или трансабдоминально на 2, 4, 6, 8, 10, 12 часах по условному циферблату.

Из основной группы после рандомизации исключены 3 пациента, вследствие технической невозможности выполнения укрепления анастомоза ни со стороны брюшной полости, ни трансанально, причинами являлись – длинный анальный канал, клинический узкий таз, низкое расположение анастомоза. Четверо пациентов контрольной группы были исключены из исследования, так как интраоперационно было принято решение отказаться от наложения анастомоза - у двух по причине местнораспространённого рака прямой кишки с тазовым карциноматозом и пораженными парааортальными лимфоузлами, у одного пациента в связи с наличием паратуморального абсцесса.

По демографическим показателям (пол, возраст) и антропометрическим данным (рост, вес) между исследуемыми группами статистически значимых различий не получено, $p > 0,05$ (Таблица 3).

Таблица 3 – Антропометрические и демографические данные

	С укреплением n = 60	Без укрепления n = 55	P
Пол			
Женщины	34(57%)	26(47%)	0,41
Мужчины	26(44%)	29(53%)	
Рост, среднее	169 ± 9	170 ± 9	0,65
Вес, медиана (квартили)	75 (67-80)	76 (66-82)	0,15
Возраст, среднее	62 ± 9	63 ± 9	0,65
ИМТ, медиана (квартили)	25 (23-29)	26 (24-29)	0,95

По предоперационным характеристикам: степени анестезиологического риска, оцениваемого по шкале ASA [Sankar A.], наличию или отсутствию сахарного диабета, а также по проведенной неоадьювантной ХЛТ, между исследуемыми группами статистически значимых различий не наблюдалось $p > 0,05$ (Таблица 4).

Таблица 4 – Предоперационная характеристика пациентов

	С укреплением n = 60	Без укрепления n = 55	P
Степень ASA 1	14 (23%)	8 (14,5%)	0,63
Степень ASA 2	24 (40%)	27 (49%)	0,93
Степень ASA 3	19 (32%)	17 (31%)	0,92
Степень ASA 4	3 (5%)	3 (5,5%)	0,98
ХЛТ	6 (10%)	8 (14,5%)	0,64
Сахарный диабет	2 (3,3%)	1 (1,8%)	0,93
Лейкоциты д/о, медиана (квартили)	6,8 (5,7-8,5)	6,3 (5,1-7,5)	0,97
Гемоглобин до операции, медиана (квартили)	134 (124-146)	131 (121-142)	0,97
Длина анального канала, среднее	31 ± 5	32 ± 5	0,8

Результаты исследования

Исследуемые группы статистически не различались по таким основным интраоперационным показателям, как: характер оперативного вмешательства (ПРПК или НПРПК), мобилизация левого изгиба ободочной кишки, длительность операции, оперативный доступ (открытый/лапароскопический), интраоперационная кровопотеря, по пузырьковой пробе на герметичность анастомоза, частоте формирования превентивной стомы, высоте анастомоза от края ануса, $p > 0,05$. Статистически группы не различались и по уровню клинико-биохимических показателей крови, таких как уровень лейкоцитов на 3 и 7 сутки после операции, уровню гемоглобина в первые сутки, уровню СРБ на 3 и 7 сутки, а также по уровню общего белка и альбумина, $p > 0,05$ соответственно (Таблица 5).

Переливание эритроцитарной массы в послеоперационном периоде потребовалось двум пациентам, пациентке из контрольной группы ввиду интраоперационной кровопотери, более 1000 мл, а также пациентке из основной группы с вторичной анемией средней степени тяжести, с уровнем гемоглобина до операции 75 г/л.

Таблица 5 – Интраоперационные и послеоперационные показатели исследуемых групп

Признаки	С укреплением n = 60	Без укрепления n = 55	P
Длительность операции, медиана (квартили)	150 (129-195)	170 (130-200)	1
Оперативный доступ:			
лапароскопический	27 (45%)	22 (40%)	0,72
открытый	33 (55%)	33 (60%)	
Кровопотеря, медиана (квартили)	50 (20-50)	100 (50-100)	0,95
Комбинированный характер вмешательства	5 (8%)	5 (9%)	0,88
Пузырьковая проба на герметичность анастомоза:			
отрицательная	45 (75%)	45 (73%)	0,37
положительная	15 (25%)	10 (27%)	
Мобилизация левого изгиба	7 (12%)	13 (22%)	0,09
Тип операции:			
передняя резекция	18 (30%)	14 (25,5%)	0,73
низкая передняя резекция	42 (70%)	41 (74,5%)	
Превентивная стома:			
без стомы	11 (18%)	6 (10%)	0,25
со стомой	49 (82%)	49 (90%)	
Высота анастомоза от края ануса, среднее	7 (6-9)	6 (5-8)	0,3
СРБ 3 сут, медиана (квартили)	69 (55-113)	72 (47-122)	1
СРБ 7 сут, медиана (квартили)	32 (17-53)	35 (18-87)	1
Лейкоциты 3 сутки, среднее $\times 10^9/\text{л}$	11,15 \pm 3,2	11,16 \pm 2,5	1
Лейкоциты 7 сутки, среднее $\times 10^9/\text{л}$	7,8 (5,9-10,1)	8,7 (6,7-10,2)	0,87
Гемоглобин 1 сутки, среднее $\times 10^9/\text{л}$	119 (109-127)	121 (108-132)	1

В ранние сроки послеоперационного периода, в условиях хирургического стационара, летальности в группах не было. Исследуемые группы были сопоставимы по частоте послеоперационных осложнений, за исключением НКА. По структуре послеоперационных осложнений статистически значимых различий между основной и контрольной группами не

получено. Напротив, по тяжести послеоперационных осложнений статистическая разница получена только в отношении клинической и общей частоты НКА.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали по классификации Clavien Dindo, соотношение общего количества осложнений, а также Clavien Dindo I и III степени группы не различались, с учетом эффекта множественного сравнения. Статистически значима была разница между исследуемыми группами в отношении осложнений Clavien Dindo II степени, что связано с частотой клинической НКА в контрольной группе, $p = 0,03$ (Таблица 6). Медиана послеоперационного койко-дня была сопоставимой в группах - 8 (7-10) в основной и 9 (7-12) в контрольной, $p = 0,69$ соответственно.

Таблица 6 – Тяжесть послеоперационных осложнений

Тяжесть осложнений	Основная группа, n = 60	Контрольная группа, n = 55	P
Clavien Dindo I	7 (11,7%)	6 (10,9%)	0,9
Clavien Dindo II	0	6 (10,9%)	0,03
Clavien Dindo III	1 (1,7)	3 (5,45%)	0,5

В структуре послеоперационных осложнений частота антибиотикассоциированной диареи, лимфореи, послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гематомы в полости таза, в группах не различалась, $p > 0,05$ (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота и структура осложнений, не связанных с анастомозом после операций на прямой кишке

Осложнения, исход операций:	С укреплением n = 60	Без укрепления n = 55	P
Парез ЖКТ	6 (10%)	6 (10,9%)	0,9
Лимфорея	1 (1,67%)	0	0,9
Гематома в полости таза	0	1 (1,82%)	1
Антибиотикассоциированная диарея	2 (3,3%)	1 (1,8%)	0,9

Для оценки частоты НКА пользовались классификацией IGCCS, где степень А – рентгенологическая НКА, степень В – клиническая НКА, которую можно купировать

медикаментозно и степень С – клинически выраженная НКА, требующая повторного хирургического вмешательства [Rahbari N. N.].

Общая частота НА после передних и низких передних резекций была в 3 раза выше в контрольной группе по сравнению с основной 14/55 (25,5%) и 5/60 (8,3%), ($p=0,01$) (Таблица 8). Частота НКА степени В в группе с укреплением анастомоза была статистически значимо ниже по сравнению с группой без укрепления анастомоза – 0/60 (0%) и 7/55 (16,3%), соответственно, ($p=0,014$). Частота рентгенологической НКА между группами не различалась 4/60 (6,7%) в основной и 5/55 (9,1%) в контрольной, $p=0,62$. Проведен внутригрупповой сравнительный анализ частоты НКА в зависимости от типа оперативного вмешательства, который показал, что после НППК частота НКА превалировала в контрольной группе по сравнению с основной. Так в основной группе НКА возникла у 3 (7%) из 42 пациентов, а в контрольной у 14 (34%) из 41, $p=0,005$. При субанализе частоты НКА по степеням, согласно классификации IGCCS, получены достоверные различия только в отношении НКА степени В. В основной группе клинической НКА после НППК не было, в отличие от контрольной, где НКА степени В возникла у 7 (17%) из 41 больных, $p=0,017$. Напротив, сравнение частоты НКА степеней А и С не выявило статистически значимых различий между группами, $p=0,68$ и $p=0,46$ соответственно. Несмотря, на отсутствие статистически значимых различий по частоте НКА степени С между группами, у двух пациентов контрольной группы потребовалось повторное оперативное вмешательство: в одном случае с разобщением анастомоза, во втором с дренированием затека из области анастомоза.

Вместе с тем, внутригрупповой анализ влияния трансабдоминального укрепления анастомоза на частоту НКА после выполнения передних резекций прямой кишки преимуществ данной методики не показал: отсутствие каких-либо различий в отношении всех типов НКА: $p=0,58$, $p=0,89$, $p=1$ и $p=0,89$, соответственно. Более того, после ПРПК клинически выраженная НКА потребовала повторного вмешательства у 1 пациента в основной группе, пациенту на 7 сутки было выполнено оперативное вмешательство с формированием отключающей трансверзостомы.

Таблица 8 – Частота НКА

Тип НКА	С укреплением n = 60	Без укрепления n= 55	P
Общая частота НКА	5 (8,3%)	14 (25,5%)	0,01
НКА Степень А	4 (6,7%)	5 (9,1%)	0,62
НКА Степень В	0	7 (16,3%)	0,014
НКА Степень С	1 (1,7%)	2 (3,6%)	0,9
Общая частота НКА относительно типа операции			
передняя резекция	2 (11%)	0	0,58
низкая передняя резекция	3 (7%)	14 (34%)	0,005
НКА Степень А			
передняя резекция	1 (5,6%)	0	0,89
низкая передняя резекция	3 (7,1%)	5 (12,2%)	0,68
НКА степень В			
передняя резекция	0	0	1
низкая передняя резекция	0	7 (17%)	0,017
НКА степень С			
передняя резекция	1 (5,6%)	0	0,89
низкая передняя резекция	0	2 (5%)	0,46

Учитывая различия по частоте НКА между основной и контрольными группами, для определения статистической значимости укрепления колоректального анастомоза при выполнении ПРПК и НПРПК, нами проведен анализ факторов риска НКА у всех пациентов, включенных в исследование.

Из 115 пациентов НКА возникла у 19 (16,5%) человек. При проведении однофакторного анализа у мужчин НКА встречалась статистически значимо чаще, чем у женщин: 14/55 (25,5%) и 5/55 (8,3%), ОШ 0,27 ДИ (0,1-0,8), $p=0,019$. В том числе установлено, что НКА возникала реже у пациентов с отрицательным тестом при проверке анастомоза на герметичность: ОШ 0,3 ДИ (0,1-0,85), $p=0,023$. Также при унивариантном анализе статистически значимым был фактор укрепления анастомоза: ОШ 0,27 ДИ (0,09–0,9), $p=0,018$. Такие факторы, как возраст (<63 или >63), неоадьювантная ХЛТ, мобилизация левого изгиба ободочной кишки, интраоперационная кровопотеря, открытый или лапароскопический тип оперативного вмешательства, комбинированный характер вмешательства, границы резекции (R0 или R1), внутритазовая

химиотерапия с гипертермией не повлияли на частоту развития НКА, также, как и высота расположения анастомоза от края ануса (Таблица 9).

При проведении многофакторного анализа, независимыми факторами, ассоциированными с высоким риском развития НКА были мужской пол: ОШ 0,167 ДИ (0,045-0,6), $p=0,007$, положительный тест при проверке анастомоза на герметичность ОШ 0,013 ДИ (0,034-0,5), $p=0,0027$ и отказ от укрепления анастомоза ОШ 0,186 ДИ (0,052-0,66), $p=0,0096$ (Таблица 9).

Таблица 9 – Факторный анализ

Фактор	Анализ			
	Однофакторный		Многофакторный	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст: <63 против ≥ 63 , лет (среднее)	0,97 (0,92-1,03)	0,4		
Пол: женский против мужской	0,27 (0,1-0,8)	0,019	0,167 (0,045-0,6)	0,007
ХЛТ: да против нет	2,3 (0,64-8,3)	0,2		
Мобилизация левого изгиба: да против нет	1,3 (0,39-4,5)	0,6		
Тест на герметичность анастомоза: отрицательный против положительный	0,3 (0,1-0,85)	0,023	0,013 (0,034-0,5)	0,0027
Укрепление анастомоза: да против нет	0,27 (0,09–0,9)	0,018	0,186 (0,052-0,66)	0,0096
Кровопотеря: <100 против ≥ 100 (мл) (среднее)	0,86 (0,67-1,1)	0,26		
Оперативный доступ: открытый против лапароскопический	1 (0,4-2,8)	0,96		
Комбинированный тип оперативного вмешательства: да против нет	1,86 (0,22-16)	0,56		

Границы резекции: R1 против R0	1,63 (0,2-14)	0,65		
Диаметр опухоли: <4 против >4 (см) (среднее)	0,99 (0,7-1,4)	0,99		
Внутригазовая химиотерапия: да против нет	1,13 (0,13-1,8)	0,87		
Высота расположения анастомоза от края ануса: <6 против >6 (см) (среднее)	1,15 (0,89-1,49)	0,26		

Для определения шанса развития несостоятельности анастомоза при определённом наборе факторов использовали эффект линейной логистической регрессии. Выявленные в результате многофакторного анализа независимые факторы риска развития НКА подтвердились и в уравнении логистической регрессии: мужской пол ($p=0,007$), положительный тест при проверке на герметичность ($p=0,003$), укрепление анастомоза ($p=0,01$). Значения независимых переменных рассчитаны при помощи программы Statistica 13 (TIBCO, США).

Таблица 10 – Расчет независимых переменных

Фактор	Независимая переменная	Стд. Ошибка	Вальд	95% ДИ (нижняя граница)	95% ДИ (верхняя граница)	P
Константа	-1,21254	0,72	2,86	-2,62	0,19	0,091
Пол	1,78702	0,67	7,2	0,482	3,092	0,007
Тест на герметичность	2,04573	0,68	9	0,71	3,38	0,003
Укрепление	1,67983	0,65	6,7	0,41	2,95	0,01

Для расчета логистической функции пользовались формулой: $f(z)=1/(1+e^{-z})$, где $f(z)$ – логистическая функция (сигмоид), E - экспонента, z – рассчитывается из значений независимых переменных.

С помощью регрессионного анализа установлено, что при наличии всех трех факторов, таких как мужской пол, положительный тест при проверке анастомоза на герметичность в сочетании с отказом от его укрепления, шанс развития НКА достигает 77%. Напротив, у мужчин с отрицательной пузырьковой пробой, у которых произведено укрепление анастомоза

дополнительными швами шанс развития НКА не превышает 1%. При наличии одного из факторов риска, таких как мужской пол или отказ от укрепления анастомоза шанс развития НКА составил 7%. У пациентов с положительным тестом при проверке анастомоза на герметичность в случае отсутствия двух других факторов шанс НКА составляет 9%. Промежуточные комбинации факторов, коррелирующие с развитием НКА представлены в диссертации.

Устойчивость регрессионной модели проверяли посредством построения ROC кривой, устойчивой считалась модель при площади под кривой более 70%. Площадь модели логистической регрессии под кривой составила 79,1%. Следует отметить, что интерпретировать полученные данные нужно с осторожностью ввиду небольшой выборки пациентов, включенных в исследование.

На основании данных уравнений логистической регрессии и многофакторного анализа при помощи программы R-statistics SoftWare, пакет «RMS» построена номограмма (Рисунок 8) для определения шанса развития НКА. В данной номограмме положительная пузырьковая проба при проверке анастомоза на герметичность соответствует 100 баллам номограммы, мужской пол соответствует 88 баллам, а отказ от укрепления анастомоза - 82 баллам. Экстраполируя суммарное количество баллов на шкалу развития НКА, получаем шанс развития данного осложнения от 1% до 78%.

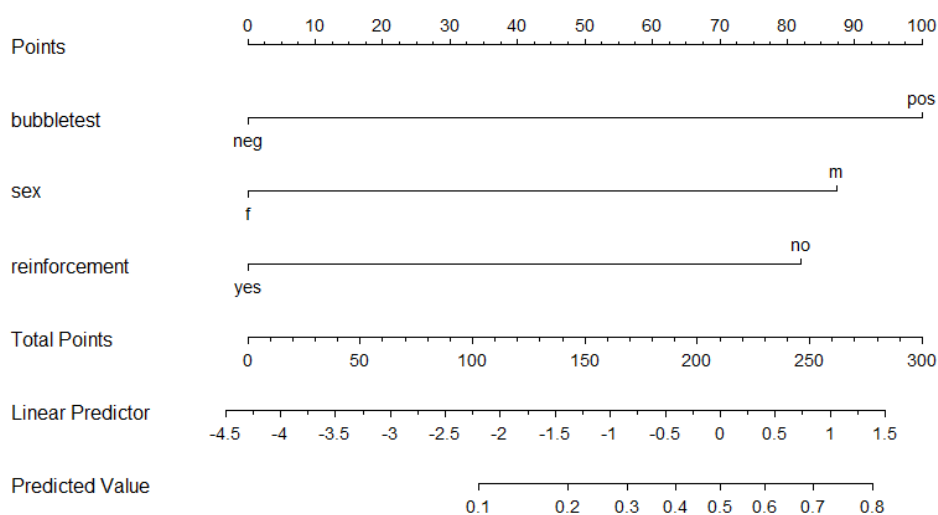


Рисунок 8 – Номограмма развития НКА

Резюмируя, хотелось бы подчеркнуть, что частота НКА была сопоставима с литературными данными и не превышала 16,5%. Частота несостоятельности как общей, так и клинической была статистически значимо ниже в основной в сравнении с контрольной, таким образом достигнута конечная точка исследования и исследование завершено.

Трансбдоминальное укрепление, посредством которого укреплялись анастомозы только после ПРПК статистически не повлияло на частоту НКА. Напротив, трансанальное укрепление показало статистически значимую эффективность для профилактики развития НКА, тем самым позволило улучшить результаты лечения больных раком прямой кишки. Положительный тест анастомоза на герметичность стал независимым фактором риска, что говорит о необходимости обязательного интраоперационного мониторинга целостности анастомоза. Многофакторный анализ позволил выявить независимые факторы риска, на основании которого посредством регрессионного анализа построена математическая модель прогнозирования НКА. Основным недостатком данной модели является то, что она разработана на небольшой выборке пациентов, вместе с тем она позволяет определить группы как высокого, так и низкого риска НКА. Несмотря на небольшую выборку пациентов, модель обладает достаточной устойчивостью для её использования в клинической практике.

Выводы

1. Мета-анализ опубликованных работ показал отсутствие статистически значимого снижения частоты НКА при укреплении анастомоза ОШ=0,55, ДИ 0.13-2.33, $p=0,42$. Вместе с тем, трансабдоминальное укрепление, при внутригрупповом мета-анализе, показало статистически значимое снижение частоты НКА с 12,7% до 2,5%, ОШ 0,18; ДИ 0,06-0,55; $p=0,002$. Однако исследования, включенные в мета-анализ, обладали высокой гетерогенностью данных, $I^2=71\%$ соответственно.
2. Укрепление колоректального анастомоза позволяет снизить частоту НКА с 25,5% до 8,3%, статистически значимые различия по частоте послеоперационных осложнений между группами достигнуты в отношении Clavien Dindo II, $p=0,03$.
3. При внутригрупповом анализе трансанальное укрепление анастомоза после низких передних резекций прямой кишки показало статистически значимое снижение частоты клинической НКА с 17% до 0 и общей НКА с 34% до 7%, $p=0,017$ и $0,005$ соответственно.
4. Независимыми факторами, ассоциированными с минимальным шансом развития НКА стали: женский пол: ОШ 0,167; ДИ (0,045-0,6), $p=0,007$, отрицательный тест на герметичность анастомоза ОШ; 0,013 ДИ (0,034-0,5), $p=0,0027$ и укрепление анастомоза ОШ; 0,186 ДИ (0,052- 0,66), $p=0,0096$
5. На основании уравнений логистической регрессии построена номограмма, в которой: мужской пол ($p=0,007$), положительный тест на герметичность анастомоза ($p=0,003$), отказ от укрепления анастомоза ($p=0,01$) стали независимыми факторами, наличие всех трех факторов у пациента приводит к развитию НКА в 78% случаев, напротив при отсутствии всех трех факторов шанс развития НКА составляет 1%.

Практические рекомендации

1. Трансанальное укрепление колоректальных анастомозов может быть рекомендовано в качестве профилактики послеоперационных осложнений после выполнения низких передних резекций прямой кишки, в том числе и у пациентов с отрицательным тестом на герметичность анастомоза.
2. У пациентов мужского пола с положительным тестом на герметичность анастомоза, а также у пациентов с колоректальными анастомозами высокого риска несостоятельности оправдано выполнять методику укрепления анастомоза рутинно.
3. Выполнение трансабдоминального укрепления после передних резекций прямой кишки целесообразно у пациентов с высоким риском развития несостоятельности анастомоза.

Список используемых сокращений

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НКА – несостоятельность колоректального анастомоза

НПРПК – низкая передняя резекция прямой кишки

РЭА – раковоэмбриональный антиген

ПРПК – передняя резекция прямой кишки

ПКТ – прокальцитонин

СОД – суммарная очаговая доза

СРБ – С – реактивный белок

СА 19-9 – карбоангидратный антиген

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

ОШ – отношение шансов

ХЛТ – химиолучевая терапия

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Балкаров, А.А. Трансанальное и трансабдоминальное укрепление колоректального аппаратного анастомоза как метод профилактики его несостоятельности: обзор литературы / А.А. Балкаров, М.В. Алексеев, Е.Г. Рыбаков, С.И. Севостьянов // Онкологическая колопроктология. – 2019. – № 9 (2). – С. 40–45.
2. 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, Е.Г. Рыбаков, С.А. Фролов // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2019. – №8. – С. 53–58.
3. Балкаров, А.А. Укрепление колоректального анастомоза как метод профилактики его несостоятельности. / А.А. Балкаров, Е.Г. Рыбаков, А.А. 10 Пономаренко, М.В. Алексеев, В.Н. Кашников // Колопроктология. – 2018. – №4(66) – С. 16–24.