

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр колопроктологии имени
А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

На правах рукописи

Тарасов Михаил Александрович

**ФАКТОРЫ РИСКА И РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ
НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ НИЗКИХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ
АНАСТОМОЗОВ**

(14.01.17 – Хирургия)

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель
Доктор медицинских наук
Е.Г. Рыбаков

Москва 2016 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список использованных сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Современное состояние проблемы несостоятельности колоректальных анастомозов (обзор литературы).....	12
1.1 Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов	
1.1.1 Факторы риска, ассоциированные с пациентом.....	13
1.1.2 Факторы риска, ассоциированные с опухолью.....	18
1.1.3 Дооперационные факторы риска, ассоциированные с особенностями лечения.....	21
1.1.4 Факторы риска, ассоциированные с особенностями операции.....	23
1.1.5 Факторы риска, ассоциированные с особенностями послеоперационного обезболивания.....	32
1.2 Диагностика несостоятельности колоректальных анастомозов.....	33
1.2.1. Оценка целостности межкишечного соустья.....	34
1.2.2 Инструментальная диагностика.....	35
1.2.2 Лабораторная диагностика.....	36
Глава 2. Характеристика клинических наблюдений и методов исследования.....	42
2.1 Характеристика пациентов и дизайн исследования.....	42
2.2 Характеристика особенностей оперативных вмешательств пациентов, включенных в протокол исследования.....	46
2.3 Характеристика лабораторных и инструментальных методов исследования.....	50
2.4 Статистическая обработка результатов.....	56
2.5 Оценка результатов исследования.....	58
2.5.1 Анализ потенциальных факторов риска, ассоциированных с пациентом, опухолью и особенностями лечения.....	58
2.5.2 Анализ диагностической ценности прокальцитонина и С -реактивного белка как предикторов несостоятельности колоректального анастомоза.....	60

2.5.3 Оценка степени тяжести послеоперационных осложнений.....	61
2.5.4 Оценка степени тяжести несостоятельности колоректального анастомоза.....	62
Глава 3. Результаты исследования.....	63
3.1 Частота несостоятельности колоректальных анастомозов после низких передних резекций прямой кишки.....	63
3.2 Характеристика послеоперационных осложнений.....	63
3.3 Факторы риска несостоятельности анастомозов	68
3.3.1 Однофакторный анализ.....	68
3.3.2 Логистический регрессионный анализ.....	72
3.4 Предикторы несостоятельности колоректальных анастомозов.....	73
3.4.1 Лихорадка.....	73
3.4.2 Прокальцитонин.....	79
3.4.3 С – реактивный белок.....	83
Заключение.....	89
Выводы.....	96
Практические рекомендации.....	97
Список литературы.....	98

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ККР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

НА – несостоятельность анастомоза

НБА – нижняя брыжеечная артерия

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты

НПР – низкая передняя резекция прямой кишки

ОПЗ – отрицательная прогностическая значимость

ПКТ – прокальцитонин

ППЗ – положительная прогностическая значимость

СОД – суммарная очаговая доза

СВО – системный воспалительный ответ

СРБ – С – реактивный белок

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

ОШ – отношение шансов

ХЛТ – химиолучевая терапия

ЦОГ – циклооксигеназа

ВВЕДЕНИЕ

Формирование соустьев между полыми органами является неотъемлемой частью абдоминальной хирургии. Технические возможности последней, в этом контексте, чрезвычайно велики, и колоректальная хирургия – яркий пример этому. В настоящее время формирование тонко- и толстокишечных анастомозов возможно практически на любом сегменте желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая низкие колоректальные и колоанальные анастомозы. Стремление хирургов сохранить или реконструировать непрерывность ЖКТ несомненно оправдано в отношении качества жизни больных, однако, несет с собой риск периоперационных осложнений, присущих методу.

Несмотря на чрезвычайно широкие возможности современной хирургической техники, позволяющей значительно снизить частоту и тяжесть послеоперационных осложнений [105], несостоятельность анастомоза (НА) остается до сих пор нередким и опасным осложнением колоректальной хирургии. Невозможность предугадать факт развития НА до операции и в ближайшем послеоперационном периоде снижает эффективность профилактических мер и лечения НА при ее возникновении.

Под НА понимают нарушение целостности сформированного соустья по линии аппаратного или ручного шва, включая область образованного резервуара [112]. Проходя в своем развитии несколько этапов от бессимптомного течения до локального воспаления и заканчивая развитием тазового и генерализованного сепсиса, НА является основной причиной высокой послеоперационной летальности [24,26]. Несвоевременная диагностика НА является причиной выполнения повторных операций, связанных с разобщением межкишечного соустья и формированием концевой стомы, в каждом четвертом случае. В то же время, своевременное выключение сегмента кишки, несущей анастомоз из

пассажа кишечного содержимого, а также малоинвазивные методы дренирования в сочетании с антибактериальной терапией могут быть эффективными в ранние сроки развития НА [109]. Однако, даже в условиях бессимптомного течения НА на фоне отключающей проксимальной кишечной стомы может привести к развитию свищей в зоне анастомоза в отдаленном периоде, препятствуя выполнению реконструктивно-восстановительных вмешательств и ухудшая функциональные результаты операции [28].

Даже при «идеально» сформированном колоректальном анастомозе (адекватное кровоснабжение, отсутствия натяжения между анастомозируемыми участками, герметичность) [22,92,142], частота несостоятельности колеблется от 1 до 19% и зависит от множества периоперационных факторов [21,23,37,40,63,84,86,96,115,137,141,146]. Проспективное исследование Platell С. и соавт., основанное на результатах лечения 1598 пациентов, оперированных по поводу доброкачественных и злокачественных образований прямой и ободочной кишки, показало значимо бóльшую частоту возникновения НА при формировании анастомозов на неперитонизированных участках прямой кишки (6,6%) по сравнению с внутрибрюшными анастомозами (1,5%) [109]. Мультицентровое проспективное исследование Rose J. и соавт., основанное на результатах лечения 702 пациентов, подтверждает вышесказанное и демонстрирует статистически значимую большую частоту НА при выполнении тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) – 16,8%, по сравнению с вмешательствами, связанными с формированием анастомозов между перитонизированными участками кишечника (8,2%) ($p=0,04$) [118]. Эта же тенденция подтверждена результатами мультифакторного анализа [75,109]. Таким образом, наданальные анастомозы после низкой передней резекции прямой кишки (НПР) в сочетании с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ) являются наиболее уязвимыми в отношении развития несостоятельности, что объясняет

актуальность данной проблемы для современной колоректальной хирургии.

Относительно наиболее ожидаемых сроков возникновения НА мнения исследователей неоднозначны. Согласно выводам Human N. и соавт., основанным на результатах лечения 1223 пациентов, наиболее частым сроком возникновения данного осложнения является диапазон между пятым и восьмым днем послеоперационного периода, хотя и не исключают развитие НА и в более поздние сроки [60]. Jorgren F. и соавт. считают двенадцатые сутки послеоперационного периода тем временным отрезком, после которого риск возникновения НА становится минимальным [64].

Септические последствия НА являются причиной увеличения сроков пребывания пациентов в стационаре до 5-6 недель [4,6]. Giaccaglia V. и соавт, в проспективном исследовании основанном на результатах лечения 99 пациентов показали разницу продолжительности пребывания больных в стационаре в случае возникновения НА, где медиана послеоперационного койко-дня составила 32 дня, по сравнению с неосложнённым течением послеоперационного периода, при котором он составлял 8 суток [50]. К таким же выводам пришел Komen N. и соавт. в проспективном исследовании, объединившем результаты лечения 243 пациентов семи медицинских центров Нидерландов и Бельгии. Автор продемонстрировал статистически значимое ($p < 0,0001$) увеличение послеоперационного койко-дня у пациентов с НА, где его медиана составила 28 дней по сравнению с медианой 13 дней у больных без НА [74]. Таким образом, последствия НА ложатся тяжелым бременем на медицинский персонал, многократно увеличивая трудозатраты и стоимость лечения.

Очевидно, что прогноз высокой вероятности НА позволит определить не только группу риска, но и уменьшить сроки пребывания пациентов в стационаре в случае благоприятного течения послеоперационного периода.

Необходимость поиска факторов риска и предикторов НА побудили нас к проведению собственного проспективного нерандомизированного одногруппового исследования, основанного на анализе результатов НПР в сочетании с ТМЭ и формированием наданальных аппаратных анастомозов у больных с опухолями прямой кишки, проведенного в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России в период с 11.11.2013 г. по 04.04.2016 г.

Цель исследования

Определить факторы риска и предикторы развития несостоятельности низких колоректальных анастомозов.

Задачи исследования:

1. Установить частоту клинической и рентгенологической несостоятельности низкого аппаратного колоректального анастомоза при выполнении НПР+ТМЭ под прикрытием отключающей стомы.
2. Выявить факторы риска несостоятельности колоректального анастомоза, в том числе, независимый(-ые) в модели логистической регрессии
3. Определить диагностическую ценность лихорадки как индикатора целостности колоректального анастомоза.
4. Определить предсказательную ценность прокальцитонина и С – реактивного белка как предикторов несостоятельности низких колоректальных анастомозов.

Научная новизна

Впервые проведено проспективное исследование, позволяющее оценить истинную частоту НА, включая рентгенологическую, в однородной группе НПР с ТМЭ с низким колоректальным анастомозом под прикрытием стомы.

Исследование позволило сделать вывод о гемотрансфузии как независимом факторе риска НА у больных с однородным типом хирургического вмешательства.

Впервые исследована диагностическая ценность прокальцитонина и С-реактивного белка в отношении ранней диагностики несостоятельности низкого колоректального анастомоза под прикрытием отключающей стомы.

Практическая значимость работы

Высокая частота несостоятельности низких колоректальных анастомозов, достигающая 20%, диктует необходимость рутинного формирования отключающей кишечной стомы с целью предотвращения развития жизнеугрожающих септических осложнений после хирургического вмешательства в объеме НПР в сочетании с ТМЭ.

Принимая во внимание полученные данные об интраоперационной гемотрансфузии как независимом факторе риска НА, следует с осторожностью прибегать к переливанию компонентов донорской крови даже в условиях имеющейся дооперационной анемии.

Прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ) могут быть использованы как рутинные маркеры не только в качестве ранних предикторов диагностики факта НА даже в условиях отключающей стомы, но и в качестве индикаторов благоприятного течения послеоперационного периода.

Положения, выносимые на защиту:

1. Несостоятельность анастомоза после НПР является частым осложнением, встречающимся у каждого пятого больного даже в условиях отключающей стомы.
2. Интраоперационное переливание донорских компонентов крови является независимым фактором риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов.

3. ПКТ и СРБ имеют высокую прогностическую ценность в ранней диагностике НА, являясь предикторами развития осложнения до появления клиники.
4. Значения ПКТ и СРБ выше определенных точек отсечки являются надежным тестом выявления больных с НА из общей когорты после НПР.
5. Высокая отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ) для ПКТ и СРБ, при уровне маркеров ниже пороговых точек свидетельствуют о ценности данных предикторов для отбора группы больных с гладким течением послеоперационного периода.

Основные положения работы доложены на отечественных и международных конференциях:

На Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы колопроктологии» (Смоленск, 23–24 октября 2014 г.), 9 Съезде Европейского Общества Колопроктологов (Барселона 24-26 сентября 2014 г.), Научно-практической конференции молодых ученых РМАПО «Современная медицина: традиции и инновации». (Москва, 22-23 апреля 2015 г.), Международном Объединенном Конгрессе Ассоциации колопроктологов России и первом ESCP/ECCO региональном мастер-классе (Москва, 16-18 апреля 2015 г.), 10 Съезде Европейского Общества Колопроктологов (Дублин 23-25 сентября 2015 г.).

Результаты исследования представлены в 5 печатных работах, из которых 2 статьи опубликованы в периодических журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложено

на 115 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 for Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 13 таблиц, 20 рисунков, указатель литературы содержит ссылки на 156 источников, из которых 3 – отечественные публикации и 153 зарубежные.

Выражаю искреннюю благодарность директору Государственного научного центра колопроктологии, заведующему кафедрой колопроктологии РМАПО, профессору, доктору медицинских наук Юрию Анатольевичу Шельгину за предоставленную возможность выполнить настоящее исследование.

Считаю своим долгом выразить благодарность моему научному руководителю, доктору медицинских наук, руководителю отдела онкопроктологии Евгению Геннадиевичу Рыбакову за неоценимую помощь в написании данной работы.

Хочу выразить огромную признательность всему коллективу отдела онкопроктологии за поддержку и помощь на всех этапах в проведении данного исследования.

Отдельную благодарность приношу руководителю отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии д.м.н. Ирине Владимировне Зароднюк и заведующей лабораторией отдела изучения микробиологических и иммунологических исследований Ирине Анатольевне Лягиной.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ (обзор литературы).

Формирование анастомоза в контексте колоректальной хирургии является важным аспектом, обеспечивающим возможность сохранения естественного пассажа кишечного содержимого и, следовательно, качества жизни больного. Тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) [2,57] в сочетании с наданальным степлерным анастомозом позволили сделать низкую переднюю резекцию прямой кишки (НПР) рутинной операцией, обеспечивающей оптимальный онкологический результат, не ухудшая качество жизни пациентов раком прямой кишки [73,112].

Рутинное отключение низкого анастомоза проксимальной кишечной стомой зачастую позволяет скрыть клинические проявления НА и минимизировать тяжесть потенциальных жизнеугрожающих осложнений. В соответствии с классификацией, предложенной International Study Group of Rectal Cancer, НА подразделяют на 3 группы: рентгенологическую (степень А) – протекающую без клинической симптоматики, определяемую только при помощи лучевых методов диагностики, и не требующую лечебных манипуляций; клинически симптомную (степень В) – требующую активной терапии в виде назначения антибактериальных препаратов, дренирования абсцессов под контролем устройств медицинской визуализации, трансанального лаважа, но не требующую релапаротомии; клинически выраженную (степень С) – требующую релапаротомии [111].

Не претендуя на всеобъемлющий охват всех вопросов, касающихся колоректальных анастомозов, мы ставили своей задачей провести критический обзор литературы, посвященной факторам риска НА, а также предикторам ее возникновения. Оценка совокупности факторов риска должна помочь специалисту в отборе категории пациентов, нуждающихся

в особом контроле за целостностью анастомоза в послеоперационном периоде.

1.1 Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов

1.1.1 Факторы риска, ассоциированные с пациентом

Пол. Подавляющее большинство авторов единогласны в отношении неблагоприятного влияния мужского пола пациента на риск несостоятельности колоректальных анастомозов [3,11,15,17,31,39,44,66,70,83,89,149]. Так, Kirchhoff P. и соавт. проанализировав результаты 180 НПР, включенных в мультицентровое проспективное исследование, сообщают о бóльшей частоте НА у мужчин (7,8%) по сравнению с женщинами (2,3%) (отношение шансов (ОШ=1,99); 95% доверительный интервал (ДИ) 1,50-2,62; $p<0,001$) [72]. К аналогичным выводам пришли Nisar P.J. и соавт. в ретроспективном анализе 1862 операций по поводу колоректального рака: НА была диагностирована у 89 из 1214 мужчин, в то время как у женщин - в 29 из 648 случаев (ОШ=1,4, 95% ДИ 1,03-2,62, $p=0,017$) [101]. Law W.I. и соавт., основываясь на результатах лечения 196 пациентов, перенесших НПР, также выявили бóльшую частоту НА у мужчин (16/199; 13%) по сравнению с женщинами (4/77; 5%) ($p=0,049$) [80]. Eriksen M.T. и соавт. в проспективном норвежском национальном исследовании, объединившим результаты лечения 1958 пациентов, также пришли к выводу о бóльшей частоты НА у мужчин (147/1129) по сравнению с женщинами (81/929) ($p=0,027$)[43]. Lipska M.A. и соавт. аналогично подтверждают данными проспективного исследования значимо бóльшую частоту НА у мужчин (25/211) по сравнению с женщинами (10/295) ($p=0,001$) [84]. Полученные авторами результаты объясняются сложностью хирургии в условиях андройдного таза: проблемной визуализацией передней полуокружности и большого количества грубых тракций остающейся культи прямой кишки [43,80,83,104,137].

Лишь в небольшом количестве исследований не отмечено влияние пола как фактора риска НА. Так, в мультицентровом исследовании

Komen N. и соавт., не продемонстрирована статистическая значимость частоты НА в зависимости от пола больного (10 мужчин и 9 женщин из 243 пациентов, $p=0,765$) [74]. Rullier E. и соавт., ретроспективно анализируя результаты 131 НПП, также не выявили значимых различий в частоте НА ($p=0,09$) у мужчин (18/75) по сравнению женщинами (7/56). Необходимо отметить, что несмотря на отсутствие статистической разницы, НА у мужчин отмечалась в 2,5 раза чаще [119].

Возраст. По мнению некоторых авторов пожилой возраст больного имеет отрицательное прогностическое значение в отношении НА [9, 82]. Asteria C.R. и соавт. в мультицентровом ретроспективном исследовании, изучая факторы риска НА после НПП, выявили, что среди 550 пациентов средний возраст пациентов с НА был выше и составил 68.60 ± 11.86 лет в сравнении с категорией пациентов, не имевших данного осложнения, где средний возраст составил 62.13 ± 7.51 ($p < 0,014$) [9]. В ретроспективном мультицентровом исследовании Jung S.H. и соавт., основанном на результатах лечения 1391 пациента, было показано, что возраст старше 60 лет является независимым фактором риска НА, что нашло подтверждение и в многофакторном анализе (ОШ=2,32, 95%ДИ 1,12-7,83, $p < 0,05$). Частота НА у лиц старше 60 лет была диагностирована у 23 из 646 пациентов (3,6%), в то время как у лиц более молодого возраста ниже в 2,5 раза – лишь у 12 из 745 (1,6%) [65]. По мнению исследователей, данный факт напрямую связан с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем (в частности, атеросклерозом, и, как следствие, нарушения кровоснабжения в анастомозируемых сегментах толстой кишки). Однако, возраст сам по себе не отражает факта наличия и степени выраженности сопутствующих заболеваний. Данные крупного норвежского национального исследования Eriksen M.T. и соавт. противоречат результатам приведенных выше работ, ввиду отсутствия значимой корреляции ($p=0,265$) между возрастом пациента и частотой НА (<59 лет 55/428 - 12,9%; 60 - 69 лет - 58/552 - 10,5%; 70-79 лет 91/712 - 12,8%, >80

лет – 24/266- 9,0%) [43]. Более того, Schiffmann I. и соавт., несмотря на отсутствие статистической разницы ($p>0,05$), сообщают о меньшей частоте НА у пожилых пациентов старше 75 лет (6/118; 5,1%) в сравнении с когортой более молодых больных (31/324; 9,6%) [122]. Результаты работы Law W.I. и соавт., несмотря на отсутствие статистической значимости ($p=0,22$), показывают аналогичную зависимость: среди 20 пациентов с НА средний возраст составил 61,1 год, в то время как среди 176 больных без НА средний возраст выше - 64,3 года [80]. Таким образом, пожилой возраст сам по себе не является фактором риска НА и не может быть противопоказанием к формированию анастомоза [10,12,87].

Сопутствующие заболевания. Результаты многих работ представляют в качестве независимых факторов риска НА хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем [51,125,138,144]. Пациенты с тяжелыми системными нарушениями и степенью анестезиологического риска по ASA IV согласно результатам исследования Nisar P.J. и соавт. имели большую частоту НА (8/37; 21,6%) по сравнению с когортой больных меньшего риска (107/1777; 6,0%) ($p=0,002$) [101]. Результаты ретроспективного регистрового анализа Mäkelä J.T. и соавт., включившего 44 пациента с диагностированной НА, показали схожие результаты: 34 пациента имели риск ASA III,IV, в то время с риском ASA I,II было лишь 10 больных ($p=0,0001$) [87]. Напротив, Komen N. и соавт. не выявили взаимосвязи между соматическим состоянием больного и частотой НА ($p=0,532$) [74]. Suding P. и соавт. в проспективном исследовании также отрицают корреляцию между НА и такими сопутствующими заболеваниями как хроническая обструктивная болезнь легких (2/40 с НА - 5,0%; 22/630 без НА - 3,5%, ОШ=1,45, 95%ДИ 0,33-6,42, $p=0,62$), сахарный диабет (3/118 с НА - 2,5%; 21/552 без НА - 3,8%, ОШ=0,66, 95% ДИ 0,19-2,25, $p=0,51$) и хроническая почечная недостаточность с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин/1,73м² (0/9 с НА – 0%, 22/640 без НА - 3,4%, $p>0,05$) [130]. Авторы в большинстве

своем придерживаются схожего мнения об отрицательном влиянии сахарного диабета не только в отношении увеличения частоты НА, но и послеоперационных осложнений в целом [31,143]. Напротив, Ziegler M.A. и соавт. не выявили значимой разницы ($p>0,05$) в отношении частоты развития НА у диабетиков и пациентов с нормальным уровнем сахара [155].

Ожирение. Результаты ряда исследований свидетельствуют о значимом влиянии абдоминального ожирения на частоту периоперационных осложнений, и в частности НА [14,72,143]. Данный факт в отношении НПР показан в исследовании Rullier E. и соавт., где НА у лиц с ожирением (9/27; 33%) возникала значимо ($p=0,03$) чаще по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (15/99; 15%) [119]. Benoist S. и соавт., аналогично показывают большую частоту ($p<0,05$) у лиц, страдающих ожирением (5/58; 16%) по сравнению с больными с нормальным индексом массы тела (ИМТ) (11/169; 6%) [14]. Напротив, результаты мультицентрового исследования Komen N. и соавт. свидетельствуют об отсутствии связи ($p=0,155$) избыточной массы тела и НА: 9/89 (9%) с ИМТ менее 25 кг/м² против 5/40 (12%) с ИМТ более 30 кг/м² [74]. Аналогичного мнения придерживаются Suding P. и соавт., не нашедшие в своем исследовании корреляции (ОШ=1,35, 95%ДИ 0,56-3,27, $p=0,51$) между фактом абдоминального ожирения и НА для лиц с ИМТ более 30 кг/м² (8/195; 4,1%) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (14/155; 3,1%) [130].

Вредные привычки. Оценка влияния табакокурения или употребления алкоголя на НА не столь проста для интерпретации. Авторы ряда исследований пришли к выводу об отрицательном влиянии факта употребления табака на частоту возникновения НА [17,42,77,86]. В частности, по результатам многофакторного анализа Richards C.H. и соавт., основанного на лечении 233 пациентов, курение определено как независимый фактор риска в отношении НА после НПР

(ОШ=3,68, 95% ДИ 1,38–9,82, $p=0,009$) [114]. Кроме того, существует предположение о том, что именно длительный стаж активного табакокурения является независимым фактором риска НА [70], что, однако, противоречит данным Suding P. и соавт., не выявившим различий (ОШ=1,27, 95% ДИ 0,46-3,51, $p=0,88$) в частоте НА среди пациентов с длительным анамнезом курения (6/137; 4,4%) и некурящими (11/316; 3,5%), так и в сравнении с больными, имеющими нерегулярный характер курения (7/217; 3,2%) [130]. Результаты мультицентрового исследования аналогично показывают отсутствие разницы ($p=0,75$) в частоте НА среди некурящих (15/183; 8%) и курящих больных (3/53; 6%) [74].

Относительно влияния алкоголя на частоту НА существует немного исследований, однако авторы придерживаются схожих мнений. Результаты ретроспективного регистрового анализа Mäkelä J.T. и соавт. демонстрируют значимо большую частоту НА среди пациентов, употребляющих алкоголь по сравнению с непьющими (ОШ= 6,18, 95% ДИ 2.39–15,99, $p=0,001$) [86]. Множественный регрессионный анализ 333 пациентов показал, что регулярное употребление алкоголя является независимым фактором риска, ассоциированным с развитием НА (ОШ=7,18, 95% ДИ 1,20–43,01)[128]. Таким образом, злоупотребление алкоголем признается важным управляемым параметром в отношении риска НА в послеоперационном периоде.

Алиментарный статус и показатели крови. Некоторыми авторами признается факт потери массы тела в дооперационном периоде более 5 кг в качестве независимого фактора риска НА ($p=0,001$) [86]. Наличие у больного анемии, а также имеющееся снижение общего белка и альбумина сыворотки крови напрямую указывает на симптомный характер опухоли. Вклад данных показателей в отношении репаративной функции организма очевиден. Однако, авторы не пришли к консенсусу относительно «критических» уровней лабораторных показателей, при которых можно было бы с высокой долей вероятности говорить о потенциальной НА.

Zhu Q.L. и соавт. в проспективном исследовании 132 больных значимую более высокую частоту НА ($p=0,047$) среди пациентов, имеющих уровень гемоглобина <100 г/л и альбумина <32 г/л (12,12%), которым проводилось предоперационное переливание белковых препаратов по сравнению с когортой больных, не имеющих отклонений в лабораторных показателях (8,3%) [154]. Данные анализа логистической регрессии другого проспективного исследования показали, что уровень альбумина ниже 35 г/л является независимым фактором риска НА (ОШ=2,56, 95% ДИ 1,07-6,16, $p=0,04$): частота НА среди пациентов с нормальными показателями была ниже (13/519; 2,5%) по сравнению с больными с гипоальбуминемией (10/143; 7,0%) [130]. Сравнительный анализ Mäkelä J.T. и соавт. показал значимое отличие ($p=0,002$) в показателях уровней альбумина среди пациентов с развившейся НА, где медиана последнего была 33.8 ± 6.7 моль/л в сравнении с группой пациентов без НА, где медиана оказалась выше и составила 38 ± 5.5 г/л. Среди 44 пациентов с НА снижение уровня альбумина ниже 35 г/л имелось у 24 человек, в то время как в контрольной группе – лишь у 9 (ОШ=4,67, 95% ДИ 1.82–11,98, $p=0.001$) [86]. В выводах работы Iancu C. и соавт., основанной на результатах лечения 993 пациентов, признаются значения показателей общего белка <55 г/л и гемоглобина <94 г/л в качестве пороговых уровней потенциально высокого риска НА [61]. Zaharie F. и соавт. ретроспективно анализируя результаты лечения 1743 пациентов, среди всех установленных ими факторов риска выделяют гипоальбуминемию (уровень белка сыворотки крови менее 60 г/л) и анемию (уровень гемоглобина менее 99 г/л) в качестве независимых [151].

1.1.2 Факторы риска, ассоциированные с опухолью

В качестве туморассоциированных факторов риска НА в основном рассматриваются размер, гистологический тип опухоли, а также высота расположения последней относительно края анального канала.

Локализация опухоли. Voccola M.A. с соавт. выявили значимые различия ($p < 0,05$) в частоте НА при расположении опухоли в неперитонизированной части прямой кишки (18/81; 22%) по сравнению с остальными отделами толстой кишки (81/1389; 5,8%) [18]. Nisar P.J. с соавт., проспективно анализируя факторы риска НА, пришли к выводу о значимо большей частоте НА ($p = 0,005$) при локализации опухоли ниже 5 см от края анального канала (11,7%) по сравнению с более проксимальными локализациями (5,9%) [101]. Однако, данные других работ свидетельствуют против влияния этого фактора. Rullier E. и соавт. в ретроспективном исследовании не выявили влияния высоты расположения опухоли на частоту НА ($p = 0,43$), сравнив последнюю при локализации опухоли выше 6,5 см от края анального канала (17/80) с более низкой локализацией (8/51) [119]. Eberl T. и соавт., несмотря на отсутствие статистических различий ($p > 0,05$), показали более высокую частоту НА для опухолей, локализующихся выше 7 см от анального края (22/156; 14,1%;) в сравнении с образованиями, локализующимися в нижнеампулярном отделе прямой кишки (10/164; 6,1%) [39]. Аналогично, Law W.I. и соавт., в результатах лечения 196 больных показывают более высокую медиану локализации опухоли - 7,7 см для 20 пациентов с НА, по сравнению с больными, не имевшими данного осложнения, где медиана высота опухоли составила 7,1 см, хотя различия не достигли статистической достоверности ($p = 0,22$) [80]. Данный факт объясняется прежде всего небольшим количеством пациентов с НА, которые составили лишь 10% от общей когорты, а также ориентацией авторов только на клиническую НА, имеющей симптомы.

Размер опухоли. Возрастаение частоты НА с увеличением размера опухоли установлено в работах многих авторов. Ретроспективный анализ Nisar P.J. и соавт., объединивший результаты 1862 НПП, подтверждает данный факт. Так, размер образования > 4 см был независимым фактором риска НА ($p = 0,023$). Это обстоятельство подтверждено большей

частотой НА среди больных выше выбранного порогового значения (46 из 596) по сравнению пациентами, имеющими опухоли меньшего размера (57 из 1143) [101]. По данным Eberl T. и соавт., основанным на результатах 472 НПР, размер опухоли в удаляемом препарате > 3 см признан фактором, ассоциированным с НА (25 из 196; 12,8% против 6 из 149; 4,0%) ($p=0,008$). Аналогичная статистически достоверная зависимость ($p=0,015$) получена авторами того же исследования и в случае бóльших по размеру опухолей, пороговое значение которых составило 5 см: 13 из 102 (12,7%) против 6 из 149 (4,0%) [39]. Zhu Q.L. и соавт. в анализе логистической регрессии проспективного исследования доказали, что размер опухоли $>3,0$ см является независимым фактором риска большей частоты НА и других послеоперационных осложнений: 18,2% против 2,3% ($p<0,001$). В этом же исследовании гистологический тип строения опухоли (аденокарцинома/ аденома) не оказали значимого влияния на частоту НА ($p=0,486$) [154].

Кишечная непроходимость. По данным исследования Choi G.S. и соавт., основанном на результатах лечения 180 пациентов, экстренный характер вмешательства, в условиях кишечной непроходимости признан независимым фактором риска НА (ОШ=4,6, 95% ДИ 1,9–9,8, $p<0,05$) [24]. В то же время, Mäkelä J.T. и соавт., на основании регистра пациентов не выявили значимости факта непроходимости (ОШ=1,53, 95% ДИ 0,24–9,68, $p=0,65$) в отношении частоты НА (3/44 против 2/44) [86]. Peel A.L. и соавт. признают потенциальную возможность формирования анастомоза даже в условиях непроходимости, однако предупреждают о большей вероятности послеоперационных осложнений в данном случае [106].

Степень инвазии опухоли и стадия болезни. Law W.I. и соавт. показали отсутствие различий ($p=0,49$) в частоте НА между пациентами, не имеющими метастазов (9/98) и больными с гематогенными или лимфогенными метастазами (11/98) [80]. Nisar P.J. и соавт. не выявили корреляции между частотой НА и глубиной инвазии опухоли

относительно слоев кишечной стенки ($p=0,63$), а также фактом наличия гематогенных метастазов (21/233) в сравнении с больными I,II,III стадии (97/1625) ($p=0,08$) [101]. Напротив, в крупном проспективном национальном исследовании Eriksen M.T., проведенном в Норвегии и основанном на результатах лечения 1958 пациентов, показана бóльшая частота НА ($p=0,003$) у пациентов с глубиной прорастания опухоли T4 (21,6%) по сравнению с менее глубокой инвазией (T1 – 14,9%, T2 – 10,5%, T3 – 10,5%). В то же время, авторы этого же исследования не выявили взаимосвязи ($p=0,642$) между НА и состоянием регионарных лимфоузлов: N0-146/1304, N1-59/460, N2-23/194 [43]. Радикальность удаления первичной опухоли также не оказывала влияния на НА (R0 – 11,8%, R1 – 9,4%; $p=0,435$)[43].

1.1.3 Дооперационные факторы риска, ассоциированные с особенностями лечения

Предоперационная лучевая и химиотерапия. Вопрос относительно роли предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) как независимого фактора риска НА является дискуссионным. Так, Nisar P.J. и соавт. в ретроспективном анализе результатов лечения 1862 пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки, не смогли установить влияния предоперационного облучения на частоту НА (ОШ=1,44, 95% ДИ 0,85-2,46, $p=0,18$) [101]. Lipska M.A. и соавт. демонстрируют схожие результаты ($p=0,33$), показывая тем самым отсутствие влияния данного фактора [83]. Rullier E. и соавт. аналогично с предыдущими авторами не выявили увеличения ($p=0,66$) частоты НА у пациентов, перенесших предоперационную ХЛТ (1/25 против 21/106) [119]. Более того, существуют работы, демонстрирующие отсутствие значимой разницы ($p>0,05$) частоты НА не только в сравнении больных с предоперационным облучением и без такового, но и среди тех, кто получал ХЛТ с разной суммарной очаговой дозой (СОД) [42,48]. Существует и противоположное мнение, примером которого является ретроспективный анализ

Matthiessen P. и соавт. 432 пациентов, отобранных случайным образом из регистра 6683 больных. Авторы доказали влияние предоперационной ХЛТ как независимого фактора риска НА (ОШ=3,0, 95% ДИ 1,4-6,3, $p=0,005$), что подтверждено результатами многофакторного анализа [89]. Аналогичные результаты получены в крупном проспективном исследовании, показавшем бóльшую частоту НА среди пациентов, получавших ХЛТ (14/59 против 214/1899) ($p=0,003$). По результатам мультивариантного анализа ХЛТ была признана независимым фактором риска (ОШ=2,2, 95% ДИ 1,0-4,7, $p=0,042$) [43]. Особого внимания заслуживает мультицентровое рандомизированное исследование Sebag-Montefiore D. и соавт., проведенное на базе 80 медицинских центров 4 стран и объединившее результаты лечения 1350 больных. На протяжении 30-дневного срока наблюдения за пациентами не выявлено значимой разницы ($p>0,05$) в частоте НА среди пациентов, получивших курс предоперационный крупнофракционной ЛТ СОД 25 Гр (9%) и послеоперационный курс ХЛТ в сочетании с 5-фторурацилом (7%) [123]. Что касается лекарственной терапии рака прямой кишки, в этом контексте особого внимания заслуживают моноклональные антитела, ингибирующие фактор роста эндотелия сосудов [49]. Согласно Kingham T.P. и соавт., срок оперативного вмешательства после введения моноклональных антител должен составлять не менее двух месяцев, что связано с высокой частотой осложнений, в том числе и НА, после такого рода лекарственной терапии [71].

Механическая подготовка кишечника. Необходимость механической очистки кишечника перед оперативным вмешательством, выполняемым по поводу колоректального рака (ККР) остается спорным вопросом до настоящего времени. По результатам ряда рандомизированных исследований, не выявлено значимых различий относительно частоты развития НА в зависимости от способа и факта подготовки прямой кишки [121,126,140,156]. По данным кокрановского

обзора Guenaga К.Ф. и соавт., основанного на 18 рандомизированных исследованиях, не выявлено зависимости НА от орто- (38/431; 8,8%) или ретроградного (43/415; 10,3%) способа очистки кишечника перед НПР: ОШ=0,88, 95%ДИ 0,55-1,40, ($p>0,05$). Авторы обзора свидетельствуют о возможности исключения рутинной механической очистки кишечника в колоректальной хирургии, но считают ее оправданной в отношении реконструктивных вмешательств и операций на перитонизированной части прямой кишки [54]. Suding P. и соавт. в результатах проспективного исследования показали отсутствие значимой разницы: ОШ=0,69, 95%ДИ 0,30-1,56, ($p=0,37$) в частоте НА при подготовке кишечника фосфатами (11/367; 3,0%) или полиэтиленгликольсодержащими препаратами (13/303; 4,3%) [130]. Регистровый анализ Mäkelä J.T. и соавт. констатирует значимо большую: ОШ=4,33, 95%ДИ 1,75-10,76, ($p=0,001$) частоту НА у больных на фоне приема полиэтиленглиля (26/44) в сравнении с больными без подготовки (11/44) [86]. Mahajna A. и соавт. в проспективном исследовании 333 больных выявили большую частоту НА у больных с ортоградной подготовкой кишечника (18,7%) по сравнению с пациентами, не получавшими подготовки (11,0%). Данный факт объясняется авторами как следствие неудовлетворительной подготовки кишки, а именно большим объемом остаточного жидкого содержимого в просвете, которое является причиной бактериальной инфекции [85].

1.1.4 Факторы риска, ассоциированные с особенностями операции

Продолжительность оперативного вмешательства. В литературе нет однозначного мнения относительно влияния длительности операции на частоту НА. Так, Matthiessen P. и соавт. не нашли связи НА и продолжительности операции более 300 минут: ОШ=1,1, 95% ДИ 0,4-2,6, ($p=0,86$) [89]. Eberl T. и соавт., оценивая частоту НА у пациентов с длительностью оперативного вмешательства более 150 минут, также не выявили различий: ОШ=0,98, 95% ДИ 0,36-2,70, ($p=0,97$) [39]. В своем ретроспективном анализе Rullier E. и соавт. не показали разницы ($p=0,72$) в

частоте НА у больных с длительностью вмешательства более 4 часов (17/85) и менее продолжительными операциями (8/46) [119]. Противоположные результаты приводят Lipska M.A. и соавт., демонстрируя зависимость в многофакторном анализе между частотой НА и длительностью оперативного вмешательства более 120 минут (ОШ=2,77, 95% ДИ 1,23-6,21, $p<0,05$) [83]. Suding P. и соавт., приняв за пороговый уровень то же значение, демонстрируют значимо большую частоту НА ($p=0,02$) среди пациентов с длительностью вмешательства более 2 часов (7/78;9,0%) в сравнении с менее продолжительными операциями (17/594;2,9%) (ОШ=1,53, 95% ДИ 1,06-2,22) [130]. Аналогично, Konishi T. и соавт. в проспективном исследовании 391 пациентов также продемонстрировали более высокую частоту НА (5,1%) у пациентов с вмешательствами длительностью ≥ 4 часов по сравнению с более короткими процедурами (0,5%) [75]. По всей видимости, противоречия во мнениях разных авторов объясняются различной точкой выбора порогового значения длительности операции, для которого определяется зависимость в отношении частоты НА.

Оперативный доступ. Спорным в отношении риска НА является вид оперативного доступа. Ряд авторов к факторам, снижающим риск НА, относят использование современных лапароскопических технологий, объясняя это минимальным повреждением окружающих тканей и снижением микробного индекса в закрытом пространстве [103,148]. Zhu Q.L. и соавт. в проспективном исследовании определив частоту НА после лапароскопических НПР (12/132; 9,1%) показывают относительно низкую частоту данного осложнения [154]. Waterland P. и соавт., на основании результатов лечения 727 пациентов в проспективном исследовании, также пришли к выводу значимо меньшей ($p<0,05$) частоте НА в лапароскопической хирургии (29/468;6,2%) по сравнению с открытой (29/259;11,2%) [145]. Существуют и обратное мнение. Так, например, Píkarsky A.J. и соавт. сообщили о результатах 194 лапароскопических

операций у пациентов с избыточной массой тела, которые составили 57,4% от общей выборки. При этом, частота послеоперационных осложнений, в том числе и НА, была достоверно выше по сравнению с группой больных, оперированных открытым способом ($p=0,021$) [108]. Kim J.S. и соавт. пришли к выводу об отрицательном влиянии неоднократного степлерного прошивания прямой кишки при интракорпоральном формировании колоректального анастомоза и признали данный фактор в качестве независимого в отношении увеличения риска НА [69]. Park J.S. и соавт. в исследовании Korean Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group, основанном на результатах лечения 1609 пациентов, также установили, что многократное степлерное прошивание прямой кишки является фактором риска НА при лапароскопических операциях [104].

Антибиотикопрофилактика и терапия. Вопрос необходимости и длительности применения антибактериальных препаратов в колоректальной хирургии до сих пор остаётся открытым. Использование парентерального способа введения данных препаратов остаётся стандартом ведения хирургических больных [8]. Введение антибиотиков с профилактической целью должно быть осуществлено за 30-60 минут до кожного разреза с целью достижения устойчивой фармакокинетики [97]. Сочетание приёма пероральных селективных антибактериальных препаратов с послеоперационным внутривенным введением антибиотиков позволяет снизить частоту хирургических осложнений, связанных с микробной контаминацией, в том числе и при НА [97,117,120]. Мета-анализ Roos D. и соавт., основанный на результатах 8 рандомизированных исследований, доказал преимущество сочетания применения перорального и парентерального применения антибиотиков по сравнению только с внутривенным способом введения в виде снижения частоты клинической реализации симптомов НА с 7,4% до 3,3% ($p=0,002$) [117]. Напротив, сравнивая эффективность эртапенемов и цефалоспоринов в качестве профилактических антибиотиков, Suding P. и соавт. не доказали

эффективности данных препаратов: ОШ=0,70 95%ДИ 0,31-1,59, ($p=0,39$) в отношении снижения частоты реализации осложнений НА: 10/338 (3,0%) против 14/334 (4,2%) [130]. Очевидно, что антибиотики сами по себе не могут являться факторами риска НА, но зачастую могут иметь влияние на реализацию клинических последствий НА, особенно при наличии отключающей кишечной стомы. Именно этим мы объясняем полученные авторами выводы, учитывающие только НА с клиническими симптомами.

Комбинированные операции. Небезынтересные результаты представлены авторами в отношении частоты НА для пациентов, которым производилось вмешательство с резекцией смежных органов. По мнению Восола М.А. и соавт. пациенты, перенесшие комбинированные вмешательства по поводу местнораспространенных опухолей прямой кишки в сочетании с пангистерэктомией, имеют значимо большую ($p=0,006$) частоту НА (5/110; 4,5%) по сравнению со стандартными операциями (13/1466; 0,9%). Аналогичная зависимость выявлена и для тубовариоэктомии как фактора риска НА в отношении мультивисцеральных резекций (6,4% против 1,6%) ($p=0,004$). Напротив, резекция печени по поводу гематогенных метастазов рака прямой кишки не оказала значимого влияния частоту НА ($p=1,0$), однако авторы сдержанно относятся к полученным результатам вследствие малого количества пациентов с IV стадией заболевания [18]. Law W.I. и соавт. также не выявили зависимости частоты НА среди пациентов с мультивисцеральными резекциями (1/18) по сравнению с операциями стандартного объема (19/178) ($p=0,46$) [80].

Вид анастомоза. Hallbook O. и соавт. пришли к выводу о статистически значимой меньшей ($p=0,03$) частоте НА при формировании J-резервуара (2%) по сравнению с прямыми анастомозами (15%) [56]. В Голландском ретроспективном анализе 924 пациентов после НПР авторы также подтверждают этот факт. Среди 107 человек с диагностированной НА, только у трети больных был сформирован резервуаро-ректальный

анастомоз, в то время как в остальных случаях – анастомоз «конец в конец». По мнению авторов, такая разница в частоте возникновения НА при формировании резервуарной конструкции объясняется не только лучшим кровоснабжением анастомозируемого участка низводимой кишки, но и заполнением свободного пространства полости таза, остающегося после мезоректумэктомии [107]. Напротив, Eriksen M.T. и соавт., оценивая частоту НА в национальном норвежском исследовании 1958 пациентов, не выявили влияния вида анастомоза на частоту несостоятельности: для J-резервуара частота НА составила 13,3%, в то время как для прямого анастомоза — 11,8% ($p=0,793$) [43]. Rullier E. и соавт. не выявили значимого отличия ($p=0,42$) в частоте НА при формировании прямого анастомоза (18/86) по сравнению с анастомозом «бок в конец» (6/41) [119]. В многоцентровом проспективном исследовании Komen N. и соавт., объединившем результаты лечения 243 пациентов, также не выявлено значимой разницы в частоте НА между прямым и бококонецвым анастомозом ($p=0,259$) [74].

Способ формирования анастомоза. Формирование степлерного анастомоза, в настоящее время, — рутинная и безопасная процедура [88,153]. В проспективном рандомизированном мультицентровом исследовании Docherty J.G. и соавт., основанном на результатах лечения 732 пациентов, показана значимо большая частота ($p<0,05$) рентгенологической НА при формировании ручного шва – 14,4%, по сравнению с аппаратным – 5,2%. Однако, выявленные различия не подтвердились в отношении частоты клинической НА ($p>0,05$). Авторы сделали вывод, что использование степлерной техники для формирования анастомоза имеет низкий риск НА, а учитывая простоту аппаратного шва наделяет последний значимым преимуществом [34]. Однако не все авторы поддерживают эту точку зрения. Так, Eriksen M.T. и соавт., проведя анализ лечения 1958 пациентов, показали отсутствие зависимости частоты НА от способа формирования соустья ($p=0,076$). Однако, несмотря на отсутствие

значимых различий в частоте НА среди пациентов с тройным скрепочным швом (triple-stapling technique) – 31/291, двойным (double-stapling technique) – 171/1328, без использования линейных степлеров «на кисетах» – 10/143 и ручным швом (2/41), авторами выявлена тенденция меньшей частоты НА при ручном способе формирования анастомоза [43]. Law W.I. и соавт. не выявили значимой разницы ($p=0,29$) в частоте несостоятельности аппаратного (19/173) и ручного (1/23) анастомоза [80]. Nisar P.J. и соавт. также отрицают различия ($p=0,56$) в частоте НА при сравнении ручного (10/188) и аппаратного соустья (104/1623) [101]. Дополнением к изложенным фактам является кокрановский мета-анализ Neutzling C.B., включивший в себя 1231 пациента из 9 рандомизированных исследований: преимуществ в отношении частоты НА при использовании аппаратного шва при передних резекциях прямой кишки выявлено не было ($p>0,05$) [99]. Заслуживающим внимание является наблюдение Mäkelä J.T. и соавт., в котором обнаружена связь между целостностью колец (doughnuts) после использования аппарата и частотой НА (9/44 против 2/44), что позволило отнести этот факт к факторам риска НА: ОШ=5,4, 95% ДИ 1,09–26,65, ($p = 0,03$)[86].

Превентивная стома. Вопрос отключения анастомоза из пассажа при выполнении ТМЭ, является дискуссионным и в настоящее время. Согласно выводам Yang L. и соавт. [149] и Komen N. и соавт. [74] факт наличия петлевой стомы не является обстоятельством, влияющим на частоту возникновения НА. Результаты крупного проспективного исследования, проведенного в Норвегии, так же демонстрируют отсутствие различий ($p=0,202$) в частоте НА среди больных без превентивных стом (164/1336) и с таковыми (64/622). Отметим, что данные результаты трактуются авторами в отношении общей когорты, где уровень расположения анастомозов больных колебался в пределах 3-10 см от края анального канала. При оценке значимости превентивной стомы для больных с анастомозами ниже 6 см доказано, что она позволяет снизить

тяжесть клинических проявлений НА на 60% (ОШ=0,5, 95% ДИ 0,3-0,7, $p<0,001$) [43]. Dehni N. и соавт. аналогично считают превентивную стому эффективной мерой профилактики, снижающей количество повторных операций по поводу НА [34]. Law W.I. и соавт. при выполнении НПР показывают значимо ($p=0,008$) меньшую частоту НА (степени В и С) при наличии отключающей стомы (5/103), чем без нее (15/93). Любопытно, что при проведении многофакторного анализа значим оказался факт влияния петлевой стомы лишь для лиц мужского пола (12/45 против 4/74) в отношении частоты НА ($p=0,001$), в то время как у женщин такой закономерности не выявлено ($p=0,51$) [80]. Особый интерес представляет исследование Eckmann P. и соавт., основанное на результатах 306 НПР без формирования отключающей стомы с высотой расположения анастомоза 4-7 см от края анального канала. Из 30 пациентов (9,8%) с НА только 12 (3,9%) потребовалось формирование илеостомы как метода купирования картины пельвиоперитонита, а разобщение анастомоза не потребовалось ни в одном случае. [40]. В отношении выбора илео- или колостомы в качестве отключающей, нет данных о значимости этого фактора в отношении НА (ОШ=1,74, 95%ДИ 0,68-4,50, $p=0,25$) [130].

Кровопотеря и гемотрансфузия. Вопрос относительно порогового объема интраоперационной кровопотери, значимо влияющей на частоту НА остается спорным. По данным мультицентрового проспективного исследования, проведенного американскими учеными штата Мичиган, объединившего результаты лечения 4340 пациентов, пороговой уровень кровопотери объемом 100 мл признан фактором риска НА (ОШ=1,62, 95% ДИ 1,10–2,40, $p=0,02$). Leichtle S.W. и соавт. в том же исследовании демонстрируют в логистическом регрессионном анализе кровопотерю объемом 300 мл независимым фактором риска НА (ОШ=2,22, 95 ДИ 1,32–3,76, $p=0,003$)[81]. Аналогично, Bertelsen C.A. и соавт., доказывают влияние интраоперационной кровопотери в объеме более 100 мл на частоту НА (ОШ=1,05, 95% ДИ 1,02-1,07, $p<0,05$) [15]. Влияние

интраоперационной гемотрансфузии на развитие НА подтверждено исследованием Tortorelli A.P. и соавт. Среди больных, которым производилось переливание донорских компонентов крови, НА диагностировалась значительно чаще (16,9% против 4,3%) ($p=0,011$) [136]. Схожие закономерности выявлены в ретроспективном анализе Такаюки А. и соавт. результатов 120 интерсфинктерных резекций прямой кишки. При этом интраоперационная гемотрансфузия была не только независимым фактором риска, увеличивающим частоту НА (ОШ=6,5, 95% ДИ 1,4-30, $p=0,018$), но и прогностически значимым маркером необходимости последующих релапаротомий ($p=0,044$) [133]. Заслуживает внимания ретроспективный анализ, проведенный в Финляндии, в котором помимо оценки влияния самого факта гемотрансфузии исследовалась зависимость доз перелитых компонентов крови и частоты НА. Как оказалось, среди 44 пациентов регистра с НА тридцати больным перелито от одной до трех доз эритроцитарной массы, в то время как среди больных без НА, таких пациентов было в 2 раза меньше – 15 человек. Различия становятся еще более выраженными в случае переливания четырех и более доз: в группе больных с НА таких пациентов было 7, в то время как в контрольной всего двое. Учитывая отсутствие разницы в сравнении дооперационного уровня гемоглобина группы с НА и контрольной когорты (131 ± 14 г/л против 130 ± 17 г/л; $p=0.39$), гемотрансфузия признана значимым фактором риска НА (ОШ=1,17, 95% ДИ 0,19–7,21, $p=0,0001$) [86].

Перфорация опухоли. Большинство ранее проведенных проспективных и ретроспективных исследований указывают на влияние факта интраоперационной перфорации на увеличение частоты НА. Результаты анализа, проведенного учеными из Финляндии доказывают значительно большую частоту НА среди больных в случае интраоперационной перфорации (ОШ=5,71, 95% ДИ 1,73–18,92, $p=0,002$) [86]. Результаты американского проспективного исследования также показали бóльшую частоту НА в случае ятрогенного повреждения стенки кишки (2/18;11,1%

против 22/654;3,4%), хотя различия не достигли статистической значимости (ОШ=3,59, 95% ДИ 0,78-16,59 $p=0,10$)[130]. Норвежские исследователи, напротив, на основании результатов крупного мультицентрового исследования показывают отсутствие зависимости ($p=1,0$) между фактом интраоперационной перфорации и частотой НА (9/77 против 219/1881) [43].

Дренирование. Несомненно, дренаж может быть индикатором ранней НА в связи с потенциальной возможностью улавливать экстравазацию кишечного содержимого до появления клинических симптомов [132]. На сегодняшний день доказана безопасность использования силиконовых, поливинилхлорид- и политетрафторэтиленсодержащих компонентов, входящих в состав современных дренажей [127].

Мета-анализ Karliczek A. и соавт., основанный на результатах лечения 1140 пациентов в шести рандомизированных исследованиях, показал отсутствие разницы (ОШ=1,0 95% ДИ 0,66-1,85) в частоте НА, формируемых на неперитонизированных участках прямой кишки, в зависимости от дренирования (34/522; 7% против 32/519; 6% [67]. Suding P. и соавт. также не выявили связи (ОШ=1.11, 95% ДИ 0,43-2,84, $p=0,83$) между дренированием и частотой НА (6/181; 3,3% против 18/491; 3,7%) [130]. Несколько другие результаты получены в мета-анализе Rondelli F. 2014 года, основанном на результатах трех рандомизированных и пяти нерандомизированных исследований, объединивших 2277 пациентов после выполнения ТМЭ. Авторы считают отсутствие дренажа после такого рода вмешательств фактором риска, увеличивающим частоту НА (ОШ = 0,51, 95% ДИ 0,36-0,73), по причине частого образования гематом, являющихся источником инфицирования и развития НА извне [116]. Напротив, Yeh C.Y. с соавт. в результатах одноцентрового проспективного исследования 978 пациентов считают дренирование фактором риска НА (ОШ=9,13; 95% ДИ 1,16-71,76)[150].

1.1.5 Факторы риска, ассоциированные с особенностями послеоперационного обезболивания

Эпидуральная анестезия. В настоящее время использование эпидурального введения анестетика с целью коррекции болевого синдрома стало рутинным в абдоминальной хирургии. Мета-анализ Popping D.M., демонстрирует использование данного способа ведения анестезии у каждого второго больного, подвергающемуся вмешательству по поводу рака толстой кишки [110]. Ретроспективный анализ Halabi W.J. и соавт., основанный на результатах лечения 4102 пациентов, получивших данный вид анестезиологического пособия, показывает отсутствие различий в частоте НА у пациентов с эпидуральным и внутривенным способами обезболивания ($p>0,05$) [55]. Holte K. и соавт. в мета-анализе, основанном на результатах лечения 562 пациентов в 12 рандомизированных исследованиях, также не выявили влияния эпидуральной анестезии на частоту НА (16/266) в сравнении с опиоидными анальгетиками (10/296). Несмотря на отсутствие значимых различий, выявлена тенденция к большей частоте НА у пациентов с проводниковым типом анестезии (6,0% против 3,4%) [59]. Во всей видимости, этот факт связан со снижением интенсивности и скорости периферического кровотока в низводимой кишке, что, теоретически, может отразиться на заживлении анастомозируемых участков.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). Использование НПВС в контексте колоректальной хирургии заслуживает отдельного внимания. По данным мета-анализа Burton T.P. и соавт. [25], основанного на результатах лечения 480 пациентов в шести рандомизированных исследованиях не получено статистически значимого влияния НПВС на частоту НА (ОШ=2,16, 95%ДИ 0,85-5,53, $p=0,11$). В то же время имеется явная тенденция бóльшей частоты НА среди пациентов, получающими препараты данной группы (14/272; 5,1%) в сравнении с контрольной когортой больных (5/208; 2,4%). Причиной недоказанной

статистически выдвинутой гипотезы авторы считают недостаточную мощность анализа вследствие небольшого числа работ, посвященных данной проблеме. В ретроспективном анализе Gorissen K.J. и соавт., объединившем результаты лечения 795 пациентов, данная проблема исследована более тщательно. Препараты группы НПВС разделили на неселективные и селективные блокаторы циклооксигеназы (ЦОГ) – 2 в двух группах. В исследовании выявлена статистически значимая бóльшая частота НА (ОШ=1,84, 95% ДИ 1,13-2,98, $p=0,01$) у пациентов, получающих НПВС в качестве обезболивающих (13,2%) в сравнении с больными, не получающими НПВС (7,6%). При этом, на частоту НА влияли только неселективные НПВС (ОШ=2,13 95% ДИ 1,24-3,65, $p=0,006$), в отличие от ингибиторов ЦОГ-2 (ОШ=1,16, 95% ДИ 0,49-2,75, $p=0,741$) [52]. Напротив, в исследовании Nolte K. и соавт., объединившем результаты лечения 502 больных, показана значимо бóльшая частота НА у пациентов, применявших препараты ЦОГ-2 ($p<0,001$) независимо от перорального или парентерального пути введения препарата (3,5% против 1,7%; $p=0,346$)[58]. Имея на сегодняшний день альтернативы в виде других способов обезболивания, использование данной группы препаратов должно быть избирательно и обосновано.

1.2 Диагностика несостоятельности колоректальных анастомозов

Несмотря на кажущуюся простоту диагностики НА, временной интервал от момента возникновения последней до установки диагноза может достигать четырех суток [131]. Так, Sutton C.D. и соавт., проанализировав результаты лечения 379 пациентов, показали, что более половины больных (59%; 13 из 22) к моменту постановки диагноза НА уже имели декомпенсированные нарушения деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем на фоне токсического шока. Развитие НА позднее пятых суток послеоперационного периода и запаздывание диагностической программы, направленной на поиск причины септического состояния больного, являются основными причинами

летальных исходов [6]. Время диагностики НА не в последнюю очередь зависит и от опыта и квалификации персонала. Так, Doesken A. и соавт., ретроспективно проанализировав результаты лечения 289 пациентов, установили, что медиана времени установления диагноза НА значимо больше ($p=0,021$) у больных с НА, возникшей в выходной день (4,2) в сравнении с буднями (2,4) [36].

1.2.1 Оценка целостности межкишечного соустья

Предложенный Davies A.H. и соавт. [32] тест воздушной пробы позволяет интраоперационно оценить герметизм сформированного колоректального анастомоза. В то же время, отсутствие пузырьков воздуха при проверке не может дать гарантию отсутствия возникновения НА в дальнейшем. Положительная воздушная проба является показанием для наложения дополнительных швов на место выявленного дефекта [45] или формирования отключающей кишечной стомы [89]. Проспективное рандомизированное исследование Beard J.D. и соавт, основанное на результатах лечения 143 пациентов, показали значимость воздушной пробы в отношении факта предсказания НА. В качестве доказательств авторы приводят значимо меньшую частоту ($p=0,043$) клинической НА (4%) при ушивании выявленного дефекта у больных в ходе проверки ($n=73$) в сравнении с бóльшей частотой НА (14%) пациентов контрольной группы, где ни проба, ни наложение укрепляющих швов не проводились [13].

Другим способом интраоперационной диагностики несостоятельности сформированного анастомоза является эндоскопический метод. Однако, Shamiyeh A. и соавт. по результатам наблюдения 253 пациентов не выявили различий в частоте НА у пациентов с выполненным эндоскопическим осмотром и без такового (1,6% против 1,2%, $p>0,05$); авторы исследования рекомендуют проведение эндоскопии лишь с целью диагностики кровотечения из анастомозируемых участков [124].

Обнадеживающим методом прогноза НА является применение метода лазерной флюоресцентной ангиографии с использованием внутривенного контраста. Kudzusz S. и соавт., применив данный метод диагностики, длительность выполнения которого не превышала 6 минут, достигли значимо ($p=0,04$) меньшей частоты НА в основной группе по сравнению с контрольной (3,5% против 7,5%). Это стало возможным за счет расширения проксимальной границы резекции у 28 пациентов из 201 до уровня удовлетворительной перфузии участка низводимой кишки [78].

1.2.2 Инструментальная диагностика

В качестве приемов инструментальной диагностики НА наиболее часто используют метод компьютерной томографии (КТ) и рентгенологическое исследование с введением контраста в просвет анастомозированных участков кишки. По данным литературных источников, чувствительность метода КТ в отношении визуализации НА колеблется в диапазоне от 14,8% до 57% [36,68,98,100], в то время как чувствительность для рентгеноконтрастного несколько выше (52,2%–83,3%) [5,98,100]. Напротив, Human N. и соавт., в проспективном исследовании, включившем 1223 пациентов, выявили более высокую чувствительность (89%) КТ в отношении диагностики НА по сравнению с рентгеноконтрастным исследованием – 40% [60]. Bertoni С.В. и соавт. демонстрируют стопроцентную чувствительность комбинации методов КТ и рентгеноконтрастного исследования в диагностике НА [16]. Относительно других инструментальных способов ранней диагностики НА, отметим применение ультразвукового исследования [41] и позитронно-эмиссионной томографии [134], однако в связи с недостаточным изучением ценности этих методов необходимо проведение дальнейших исследований.

1.2.3 Лабораторная диагностика

Большинство используемых в практике клинических и лабораторных приемов оценки воспалительного процесса (лейкоцитоз, тахикардия,

тахипноэ, лихорадка) являются следствием ответа иммунной системы на повышенный синтез отдельной группы цитокинов [30,129]. Основой системного воспалительного ответа (СВО) является массивный выброс белков острой фазы воспаления, повышенный уровень которых может быть зарегистрирован до развития клинической картины [30]. Таким образом, можно говорить о непригодности вышеупомянутых показателей в отношении ранней диагностики НА по причине их запоздалой реакции. Среди белков острой фазы воспаления наиболее ценными в отношении оценки СВО являются прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ) в связи с их избирательной способностью реагировать на бактериальную инфекцию [20,38].

Открытый более 30 лет назад прокальцитонин – полипептид, состоящий из 116 аминокислот [95], изначально использовался лишь как маркер рака щитовидной железы и мелкоклеточных опухолей легкого [20]. Роль ПКТ в организме в настоящее время не изучена, считается что данный белок является предшественником кальцитонина, являющегося гормоном С - клеток щитовидной железы [90]. В начале XXI века этот показатель продемонстрировал свою чувствительность в развитии СВО в организме [7,20]. В отличие от большинства цитокинов, ПКТ является стабильным белком, не требующим специальных условий хранения, транспортировки [91], что, в отличии от других нестабильных полипептидов, наделяет его несомненным преимуществом. Помимо выше сказанного, Воекен U. и соавт. доказали отсутствие корреляции между уровнем ПКТ и почечной недостаточностью, зачастую имеющую место при бактериальном сепсисе [19].

Meisner M. и соавт. выявили тенденцию к повышению уровня ПКТ при выполнении разного рода оперативных вмешательств, не превышающем у здорового человека значение 0,05 нг/мл. В отличие от чистой хирургии, сопряженной с незначительным повышением ПКТ (в среднем до 0,6 нг/мл), медиана данного показателя в случае операций на

кишечнике достигала 1,5 нг/мл даже в условиях благоприятного течения послеоперационного периода. При наличии же осложнений уровень ПКТ превышал значение 5 нг/мл [90]. В последующем, свойство данного белка было использовано учеными в попытке его использования как раннего предиктора НА. Zawadzki M. с соавт. в проспективном исследовании 55 пациентов, перенесших резекцию толстой кишки, связанную с формированием анастомоза, показали значимое отличие ($p=0,017$) в уровне ПКТ среди больных с НА и с неосложненным течением послеоперационного периода: у 5 человек с НА медиана ПКТ была 10,4 нг/мл в сравнении с когортой 50 человек, не имеющих данного рода осложнений, где она не превышала 0,56 нг/мл. Также авторами установлена диагностическая ценность данного маркера: чувствительность 75%, специфичность 100% для порогового значения 3,83 нг/мл [152]. Giaccaglia V. с соавт. аналогично показывают значимое отличие ($p=0,007$) медиан в значениях ПКТ (4,97 нг/мл против 1,12 нг/мл) у пациентов с НА (9 из 99) как на 3-и сутки послеоперационного периода, так и на 5-е сутки (3,17 нг/мл против 0,47 нг/мл) ($p=0,0005$) [50].

Применительно к клинической практике внимание заслуживает исследование Garcia-Granero A. и соавт., проанализировавших результаты лечения 205 пациентов. Значение уровня ПКТ 0,31 нг/мл (чувствительность 100%, специфичность 72%) диктует показания к повторной операции по поводу НА, что показано повышением данного маркера у 11 пациентов выше указанного уровня среди 17 больных с имевшим место осложнение такого рода [47].

До настоящего времени, хирургия КРР при развитии осложнений сопряжена с необходимостью назначения противомикробных препаратов. В данном контексте изменение уровня ПКТ может быть маркером эффективности антибактериальной терапии. Chromik A.M. и соавт. доказали предикторную ценность ПКТ в отношении эффективности лечения антибиотиками септических осложнений. После операций,

связанных с формированием кишечного анастомоза было отобрано 20 человек с уровнем ПКТ выше 1,5 нг/мл, после чего последние были рандомизированы в группы по 10 человек, получающих цефалоспорины и не получающих антибиотики. Среди пациентов, получавших противомикробные препараты НА реализовалась в клинически значимую у двух больных, в то время как в контрольной группе таких пациентов было в 2 раза больше [29]. Таким образом, уровень ПКТ не только отражает тяжесть течения инфекционного процесса, но и имеет высокую предсказательную ценность в отношении эффективности лечения антибиотиками, что может влиять на дальнейший исход [53,113].

Наряду с ПКТ, еще одним потенциальным предиктором ранней НА является С - реактивный белок (СРБ) [39,76,152]. В отличие от ПКТ, СРБ имеет способность повышаться у больных с опухолями любой локализации даже до выполнения хирургического вмешательства [94], что диктует необходимость интерпретации его значений в соответствии с исходной патологией пациента. Таким образом, важным является определение порогового значения данного показателя, при котором можно было бы с высокой степенью вероятности заподозрить развитие НА до развития клинических проявлений.

Korner H. и соавт., проанализировав результаты лечения 321 пациента с кишечными анастомозами, показали, что уровень СРБ выше 190 мг/л является основанием к назначению диагностической программы для исключения НА (чувствительность 82%, специфичность 73%, площадь под кривой 0,82) [76]. По мнению других ученых, это значение является завышенным, в связи с чем появляется риск пропустить больных с НА. Согласно данным проспективного исследования Welsch T. и соавт., проанализировавших результаты лечения 383 пациентов с колоректальными анастомозами, при отсутствии НА, максимальный уровень СРБ, взятого на 2-е сутки после операции должен быть не более 140 мг/л и иметь стойкую тенденцию к последующему снижению. Именно

факт нормального значения СРБ к 4 суткам послеоперационного периода может быть аргументом «безопасной» выписки больных из стационара [147]. Проспективное исследование 55 пациентов с частотой НА 9,1%, демонстрирует значимое отличие ($p=0,0001$) медиан в группах осложненного и неосложненного течения послеоперационного периода (321 мг/л против 114 мг/л). Пороговый уровень СРБ 245,64 мг/л имеет крайне высокую ценность в отношении диагностики НА (чувствительность 100%, а специфичность 98%) [152].

Janež J. и соавт. проследили разницу в уровнях ПКТ и СРБ среди 77 больных, перенесших хирургические вмешательства из разного доступа. На 4-е сутки послеоперационного периода не отмечено значимой разницы ($p=0,23$) в медианах ПКТ между пациентами открытой ($0,57\pm 0,64$ нг/мл) и лапароскопической группы ($0,35\pm 0,99$ нг/мл). В отношении СРБ отмечено статистическое отличие ($p=0,002$) в сравнении вышеуказанных групп: $74,1\pm 44,7$ мг/л против $54,8\pm 47,7$ мг/л [62]. К небезынтересным результатам пришли Waterland P. и соавт. в проспективном исследовании 727 пациентов. Авторами установлены разные пороговые значения предсказательной ценности СРБ для диагностики НА при открытом и лапароскопическом доступе. По результатам анализа площади под кривой для лапароскопической хирургии уровень СРБ 146,5 мг/л имеет наибольшую диагностическую ценность на вторые сутки послеоперационного периода (чувствительность 75%, специфичность 70%), в то время как для открытой — 209 мг/л (чувствительность 80%, специфичность 80%) на третьи сутки и 123,5 мг/л (чувствительность 94%, специфичность 60%) на четвертые [145].

Учитывая широкие временные рамки возможного развития НА, авторы расходятся во мнении относительно сроков использования данных предикторов. Lagoutte N. и соавт. в пилотном исследовании 100 пациентов, из которых у 13 была НА, делают вывод о наибольшей ценности ПКТ и СРБ на 4-е сутки (площади под кривой 0,750 и 0,869, соответственно). В то

же время авторы обращают внимание на отсутствие преимуществ одного предиктора перед другим в отношении быстроты реакции на возникшую НА. При уровне СРБ выше 130 мг/л (чувствительность 80%, специфичность 80%) к 4 суткам после операции, авторами рекомендована задержка больного в стационаре в связи с высоким риском НА [79]. Согласно выводам Giaccaglia V. и соавт., подтвержденным результатами лечения 99 пациентов, наибольшей диагностической ценностью обладают значения ПКТ и СРБ, взятых на 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода (площадь под кривой 0,87 и 0,94, соответственно). В то же время, по результатам того же исследования, наибольшей ценностью обладает именно ПКТ, сохраняющего чувствительность 96,7% к 5 суткам [50].

Согласно выводам мета-анализа, основанного на 16 исследованиях и объединившего результаты лечения 2215 пациентов, значения СРБ ниже 159 мг/л к третьим суткам послеоперационного периода и 114 мг/л к пятым (чувствительностью 86%, специфичность 86 %) могут быть использованы в качестве критерия отсутствия локальной бактериальной инфекции и служить аргументом безопасной выписки пациента из стационара [46] .

Несомненно, большое количество работ, посвященных поиску факторов риска НА, диктуют актуальность данной проблемы на сегодняшний день. По нашему мнению, недостатком многих из них, является отсутствие приверженности к одному роду вмешательств, что не может не отразиться на результатах и выводах. Отсутствие отечественных исследований, которые бы давали истинную частоту несостоятельности аппаратного анастомоза при наличии отключающей стомы после ТМЭ, побудило нас к проведению данного проспективного исследования. Основной интерес работы заключался в поиске факторов риска НА в однородной группе больных (в том числе независимого(-ых)), а также целесообразности возможности рутинного использования ПКТ и СРБ как

ранних предикторов НА в условиях нефункционирующего анастомоза при наличии отключающей стомы.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика пациентов и дизайн исследования.

В период с ноября 2013 по апрель 2016 гг. в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России проведено одноцентровое проспективное одностороннее исследование, целью которого был поиск факторов риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов и предикторов данного осложнения.

Критериями включения в исследование являлись:

- операция в объеме низкой передней резекции прямой кишки с формированием колоректального анастомоза циркулярным аппаратом по методике двойного скрепочного шва (double-stapling technique) с превентивной стомой;
- информированное согласие больного;

В исследование включено 100 пациентов, перенесших оперативное вмешательство, соответствующих критериям включения (табл.1).

Таблица 1.

Возрастно-половая характеристика больных

Показатель	Результат
Пол	
Мужчины	46 (46%)*
Женщины	54 (54%)*
Средний возраст, лет (min-max)	62,4 (44-82)

% рассчитаны от 100 человек

Средний индекс массы тела (ИМТ) больных составил 26,0 кг/м² и колебался в пределах от 18,4 кг/м² до 39,4 кг/м². Необходимо отметить, что количество пациентов с ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) составило 10 (10%) человек. Среди выборки больных, вошедших в исследование, на момент выполнения оперативного вмешательства 32 человека имели стаж курения более 5 лет. Все эти пациенты выкуривали не менее 10 сигарет в сутки. Индекс пачка/лет колебался от 2,7 до 45,4 и в среднем составил

17,2. Случаи периодического и нерегулярного табакокурения у анализируемой группы были отнесены в категорию отсутствия вредных привычек в анамнезе.

Следует отметить, что среди пациентов, перенесших вмешательство в объеме НПР в рамках запланированного исследования, не было больных с выраженными сопутствующими или клинически значимыми заболеваниями в стадии декомпенсации. Восемьдесят шесть пациентов имели анестезиологический риск соответствующий 1-2 степени по ASA. Среди сопутствующих заболеваний (табл. 2) наиболее частыми были болезни сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма), реже имелись болезни органов пищеварения (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дивертикулез ободочной кишки, желчекаменная болезнь). Пациенты с анамнезом язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на момент выполнения оперативного вмешательства не имели острых эрозий и язв. В трех случаях на этапе амбулаторного обследования при эзофагогастродуоденоскопии выявлены острые эрозии в верхних отделах ЖКТ, что потребовало назначение блокаторов протонной помпы (омез/нексиум, Швеция) и антацидных средств (алмагель, Болгария) с целью купирования острых воспалительных изменений в желудке и двенадцатиперстной кишке в дооперационном периоде. Трое пациентов имели заболевания органов дыхания: в одном случае – хроническую обструктивную болезнь легких и являлись активными курильщиками, в двух других – бронхиальную астму, требующую регулярного приема ингаляционных кортикостероидов. Семь пациентов имели диагноз компенсированного инсулиннезависимого сахарного диабета II типа.

Таблица 2.

Сопутствующие заболевания

Болезни	n, %
Сердечно-сосудистой системы	67 (67%)
Дыхательной системы	3 (3%)
Пищеварительного тракта	13 (13%)
Мочеполовой системы	2 (2%)
Эндокринных органов	10 (10%)

% рассчитаны от 100 человек

Подавляющее большинство пациентов: 88 (88%) оперированы по поводу морфологически верифицированных эпителиальных злокачественных опухолей, представленных аденокарциномами различной степени дифференцировки (табл. 3). У остальных больных НПР была выполнена по поводу крупных аденом вследствие невозможности местного удаления опухоли или подозрения на скрытую малигнизацию.

Таблица 3.

Дифференцировки опухоли.

Степень дифференцировки аденокарцином	n, %
-умереннодифференцированная	74 (84,1%)
-высокодифференцированная	6 (6,8%)
-низкодифференцированная	8 (9,1%)

* % вычислены от числа аденокарцином (n=88)

Следует отметить, что у 7 (7,9%) пациентов во время дооперационного обследования была диагностирована IV стадия заболевания: наличие единичных (<3) метастазов в печень (Табл. 4). Это не противоречило критериям включения больных в протокол исследования, поскольку вмешательство на печени носило ограниченный характер и не являлось осложняющим обстоятельством в отношении расширения объема операции на прямой кишке. Необходимо сказать, что в исследуемой группе больных ни в одном случае наличие метастаза(-ов) рака прямой

кишки в печень не явилось аргументом в отношении отказа от заранее запланированного формирования первичного анастомоза.

Таблица 4.

Распределение опухолей по стадии TNM.

Стадия TNM*	n, %
Стадия 0 урT0N0M0	2 (2,3%)
Стадия I рT1-2N0M0	22 (25,0%)
Стадия II рT3-4N0M0	33 (37,5%)
Стадия III рT1-4N1-2M0	24 (27,3%)
Стадия IVT1-4N0-2M1	7(7,9%)

* % вычислены от числа аденокарцином (n=88)

Стенозирующей считали опухоль, препятствующую осмотру вышележащих отделов ободочной кишки гибким эндоскопом диаметром 9 мм. Семидесяти семи пациентам (77%) удалось выполнить тотальную колоноскопию на дооперационном этапе, что свидетельствовало об отсутствии критического сужения просвета кишки опухолью и выраженного нарушения кишечной проходимости. Размер опухоли определяли по результатам патогистологического исследования удаленных препаратов. У 56 (56%) пациентов максимальный размер опухоли превышал 4,0 см. Медиана расположения нижнего полюса опухоли составила 62 мм относительно зубчатой линии, что и послужило поводом для определения данного значения как порогового потенциального фактора риска. У 35 (35%) пациентов нижний полюс опухоли локализовался ниже 62 мм относительно зубчатой линии. Пациенты с местнораспространенными опухолями, требующими расширения объема вмешательства на прямой кишки за пределы мезоректальной фасции в протокол исследования не включали.

Предоперационную ХЛТ назначали пациентам с потенциально компрометированной латеральной границей резекции по данным дооперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Также показанием для проведения ХЛТ служило имеющееся подозрение на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов

мезоректума по данным МРТ или ультразвукового исследования ректальным датчиком (ТРУЗИ). Среди 88 пациентов с аденокарциномами показания к комбинированному лечению имелись у 27 больных (30,7%). Полученная средняя суммарная очаговая доза (СОД) составила 37,8 Гр (от 27,6 до 48 Гр). Доза подведенной лучевой нагрузки, как и схема потенцирующей лекарственной терапии зависели от учреждения, где пациент получал неoadъювантное лечение. Срок выполнения оперативного вмешательства после окончания ХЛТ колебался от 6 до 8 недель. Необходимо отметить, что в анализируемой популяции больных ни в одном случае не использовалась ХЛТ в качестве лечения ранее диагностированных опухолей смежных органов малого таза до верификации диагноза рака прямой кишки.

Принимая во внимание тот факт, что анемия и гипоальбуминемия потенциально могут влиять на заживление анастомоза, за сутки до выполнения оперативного вмешательства выполняли определение уровня гемоглобина и альбумина сыворотки крови. В качестве пороговых значений были выбраны уровни: гемоглобин < 90 г/л и альбумин < 35 г/л. Среди больных, включенных в исследование, было 7 пациентов (7%) с анемией и 6 (6%) - с гипоальбуминемией, имеющими значения показателей ниже выбранных пороговых точек. Ни в одном случае данное обстоятельство не потребовало переливания препаратов крови до выполнения хирургического вмешательства. Коррекцию анемии осуществляли с помощью внутривенного введения железосодержащих препаратов (Ferrum-Lek, 50 мг/мл, Словения).

2.2 Характеристика особенностей оперативных вмешательств пациентов, включенных в протокол исследования.

НПР в сочетании с ТМЭ и формированием аппаратного анастомоза была единственным типом оперативного вмешательства (Табл. 5). Средняя продолжительность хирургического вмешательства составила 2,5 часа. В самом быстром случае время операции от момента кожного разреза до

ушивания лапаротомной раны составило 90 минут, в то время как в самом продолжительном случае – 420 минут. Данный факт напрямую зависел от хирургического доступа, что объясняет наиболее продолжительные вмешательства у пациентов, оперированных лапароскопически. Длительность операции более 3 часов была выбрана в качестве точки отсечки и в дальнейшем рассмотрена как предполагаемый фактор риска НА.

Мобилизация селезеночного изгиба не была рутинным этапом операции, а выполнялась при неудовлетворительном артериальном кровотоке по краевому сосуду или недостаточной длине низводимой кишки.

Выбор вида превентивной стомы определялся оперирующим хирургом, однако чаще формировали превентивную трансверзостому (65%). Это было обусловлено возможностью ортоградной ирригации низведенной кишки при наличии в просвете большого количества остаточного кишечного содержимого.

Перевязку нижней брыжеечной артерии (НБА) наиболее часто выполняли у места отхождения последней от аорты. Однако, 15 пациентам (15%) лигирование сосуда выполнили дистальнее отхождения левой ободочной артерии. Этот подход применен преимущественно у пациентов с доброкачественными новообразованиями или с минимальным риском начального уровня малигнизации (по данным предоперационного обследования).

В задачи данного исследования не входило улучшение функциональных результатов пациентов, перенесших НПР. Техническая простота формирования анастомоза «конец в конец» объясняет преобладание прямых анастомозов по сравнению с резервуарами.

Выбор диаметра циркулярного сшивающего аппарата СЕЕА (Covidien, США) или CDH (Johnson&Johnson, США) определялся хирургом на основании оценки ширины просвета низводимых отделов

ободочной кишки. Учитывая то обстоятельство, что при использовании степлеров большего диаметра увеличивается длина окружности анастомоза и, вероятно, это может в некоторой степени повлиять на частоту НА, диаметр аппарата был включен в унивариантный анализ факторов риска.

Всем больным после формирования аппаратного анастомоза выполнена воздушная проба с целью оценки герметичности сформированной конструкции. У 27 пациентов (27%) проба была положительной: отмечено появление пузырьков воздуха в ходе данной проверки. Необходимо отметить, что в 100% случаев интраоперационная негерметичность анастомоза была отмечена в линии шва циркулярного аппарата. Ни в одном случае не отмечалось выхода пузырьков воздуха из слепого колена анастомоза «бок в конец» при формировании последнего. При выявленной негерметичности сформированного анастомоза десяти пациентам (10%) произведено дополнительное укрепление скрепочного шва швом нитью Vicril 3/0 (Ethicon, США) в месте поступления воздуха из линии анастомоза, что позволило добиться герметичности при повторной пробе. В 17 наблюдениях выполнение наложение укрепляющего шва не представлялось технически возможным, в силу низкого расположения анастомоза и узости таза.

Следует отметить, что 26 пациентам (26%) укрепление анастомоза выполнено несмотря на отрицательную воздушную пробу, как дополнительная профилактическая мера.

Способ дренирования малого таза (лапаротомный или промежностный), как и экстраперитонизация анастомоза путем восстановления целостности тазовой брюшины зависели от предпочтений оперирующего хирурга. У трети больных (27%) осуществляли установку пары силиконовых дренажей в непосредственной близости к анастомозу через отдельную контрапертуру со стороны промежности и, соответственно, восстанавливали тазовую брюшину.

Характеристика операций

Показатель	
Средняя продолжительность операции, мин (min-max)	153 (90-420)
Тип оперативного доступа, n лапаротомия лапароскопический	89 (89%) 12 (12%)
Мобилизация левого изгиба, n выполнялась не выполнялась	43 (43%) 57 (57%)
Тип превентивной стомы, n трансверзостома илеостома	65 (65%) 35 (35%)
Тип анастомоза, n бок в конец конец в конец	19 (19%) 81 (81%)
Уровень перевязки нижней брыжеечной артерии, n дистальнее левой ободочной артерии у места отхождения от аорты	15 (15%) 85 (85%)
Способ дренирования малого таза, n промежностный лапаротомный	27 (27%) 73 (73%)
Восстановление тазовой брюшины, n да нет	25 (25%) 75 (75%)
Антеградный лаваж низведенной кишки, n да нет	14 (14%) 86 (86%)
Трансабдоминальное укрепление анастомоза, n да нет	36 (36%) 64 (64%)
Диаметр циркулярного аппарата, n 29 мм 31 мм	36 (36%) 64 (64%)
Комбинированный характер операций, n	7 (7%)

Все комбинированные вмешательства были выполнены по поводу синхронных метастазов колоректального рака в печень у 7 (7%) пациентов.

Ортоградное промывание низведенной кишки после формирования анастомоза производилось раствором йод-повидона Egis (Венгрия) и было

выполнено у 14 (14%) больных. Данная манипуляция выполнялась после ушивания лапаротомной раны и формирования петлевой трансверзостомы. В отводящее колено трансверзостомы вводили зонд, через который осуществляли ирригацию низведенной кишки раствором антисептика в объеме 2-4 литров. Эвакуация промывных вод осуществлялась с помощью резиновой газоотводной трубки, установленной через анальный канал выше уровня анастомоза.

После удаления препарата определяли объем интраоперационной кровопотери. Объем кровопотери более 200 мл был более чем у половины пациентов (54%). Данный объем был взят как точка отсечки и рассмотрен в качестве потенциального фактора риска НА. Интраоперационное переливание донорских компонентов крови произведено у 27 (27%) пациентов.

2.3 Характеристика лабораторных и инструментальных методов исследования.

Пациентам, вошедшим в исследование, проводилось комплексное обследование, включающее клинический осмотр, а также лабораторные и инструментальные исследования по поводу основного заболевания. Дополнительным, в рамках протокола данного исследования, было проведение рентгеноконтрастного исследования низведенной кишки с целью оценки целостности сформированного колоректального анастомоза на 7-е сутки послеоперационного периода. Всем больным проводилось трехкратное ежесуточное измерение кожной температуры тела в течение первых шести дней послеоперационного периода. Данные о возникающих эпизодах фебрильной лихорадки $> 38^{\circ}\text{C}$ были установлены в качестве точек отсечки и приняты к дальнейшему анализу в качестве потенциальных предикторов. Также, в качестве дополнительных лабораторных методов было использовано измерение уровня

прокальцитонина и С-реактивного белка, как предполагаемых предикторов НА на 3-и и 6-е сутки послеоперационного периода.

Стандартная программа предоперационной диагностики включала в себя сбор анамнеза, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию, колоноскопию, патоморфологическое исследование биоптатов, ультразвуковое исследование ректальным датчиком, компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансную томографию малого таза. При подтверждении злокачественного характера опухоли по результатам биопсии определяли уровень онкомаркеров РЭА и СА – 19-9.

Физикальное исследование включало в себя общий осмотр больного, пальпацию периферических лимфатических узлов; перкуссию, пальпацию и аускультацию грудной клетки и живота. Выполнялось пальцевое исследование прямой кишки, дополненное бимануальным осмотром у женщин. Ректальное исследование проводили без седации в стандартном литотомическом положении. Целью указанной манипуляции было определение локализации опухоли по окружности кишки, размера и формы роста, консистенции и подвижности новообразования относительно прилежащих структур.

Ректороманоскопию выполняли без обезболивания в коленно-локтевом положении при помощи ректоскопа KarlStorz (Германия) диаметром тубуса 18 мм. Определяли высоту расположения дистального и проксимального полюсов образования относительно края ануса и зубчатой линии, а также осуществляли взятие биопсии.

Патоморфологическое исследование материала биопсии и удаленных препаратов проводили в лаборатории патоморфологии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель – к.м.н. О.А. Майновская). После взятия материала, биоптаты были фиксированы в 10% растворе забуференного формалина, далее после проводки заливали в парафин Paraplast medium фирмы Leica (Германия), срезы окрашивали

гематоксилином и эозином, препараты исследовали при увеличении $\times 40$ и $\times 240$. Исследование удаленного операционного материала осуществляли по методу Quirque P. После фиксации препарата производили поперечный разрез через центр опухоли в месте ее максимальной инвазии в стенку кишки и оценивали глубину инвазии на уровне дистального края опухоли, середины, проксимального края. При микроскопическом исследовании определяли гистологическую структуру опухоли, степень ее распространения в стенку кишки или за ее пределы. Также изучали состояние удаленных регионарных лимфоузлов параректальной клетчатки. Патоморфологическую стадию устанавливали в соответствии с классификацией TNM (6-я редакция).

Эндоскопические исследования (колоноскопия, гастроскопия) выполняли на базе отделения эндоскопической диагностики и хирургии (руководитель – проф. В.В. Веселов), использовали колоно- и гастроскопы фирмы Olympus (Япония) и Pentax (Япония). Во время указанных методов исследования исключали синхронные новообразования толстой кишки и желудка, осуществляли в некоторых случаях забор биопсийного материала для дальнейшего морфологического исследования. Успешная попытка осмотра проксимальных отделов ободочной кишки выше опухоли являлась критерием, позволяющим расценивать последнюю как нестенозирующую.

Ультразвуковые исследования проводились на базе отдела ультразвуковой диагностики (руководитель отдела — проф. Л.П. Орлова). Трансректальное ультразвуковое исследование выполняли на аппарате Hi Vision Preirus Hitachi (Япония) с помощью мультисекторного бипланарного датчика частотой 5-10 МГц. Указанное обследование было второстепенным методом определения локорегионарной распространенности опухолей прямой кишки, позволявшим оценить состояние регионарных (параректальных) лимфатических узлов и степень инвазии опухоли в том случае, когда пациенту не выполнялась магнитно-резонансная томография органов малого таза вследствие имеющихся

противопоказаний. В качестве подготовки к исследованию утром и накануне вечером выполняли небольшую (500 мл) очистительную клизму.

Рентгенологические исследования выполняли на базе отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии (руководитель отдела – д.м.н. И.В. Зароднюк).

На догоспитальном этапе с целью исключения отдаленных метастазов выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием препаратами омнипак 350, ультравист 370 на аппарате Philips Brilliance – 64 СТ (Нидерланды): шаг сканирования – 3 мм; зона сканирования – от 6 шейного позвонка до седалищных бугров.

С целью оценки распространенности первичной опухоли, а также оценки состояния регионарных лимфоузлов выполняли магнитно-резонансную томографию органов малого таза без контрастирования на аппарате Philips Achieva 1,5T. В качестве подготовки за 3 часа до исследования использовалось осмотическое слабительное (Энема Клин, Пакистан).

Рентгенконтрастное исследование низведенной кишки выполняли всем пациентам без клинических признаков несостоятельности для оценки целостности анастомоза на 7-е сутки послеоперационного периода и выявления рентгенологической НА (Рис. 1). Исследование проводили на аппарате Clinodigit Omega (Италия). В положении больного на левом боку в задний проход вводили водорастворимое рентгеноконтрастное вещество - натрия амидотризоат 76% с содержанием йода 370 мг/мл (Урографин 76%, Германия) в объеме 100 мл через оливу пластикового наконечника, тем самым контрастируя низведенную кишку и зону анастомоза до момента тугого заполнения. Выполняли 4 рентгенограммы в прямой и боковой проекциях до и после опорожнения. Экстравазацию контрастного вещества за пределы кишечной стенки (в области скрепочного шва или в слепой культе низведенной кишки) трактовали как рентгенологическую

НА (степень А). Необходимым считаем отметить, что двум пациентам с отсутствием клинической картины НА исследование выполнялось бариевой взвесью, а не йодсодержащим препаратом в связи с имеющейся в анамнезе аллергической реакцией. После проведения рентгенологического исследования в случае отсутствия экстрavasации контрастного вещества за пределы кишечной стенки удаляли дренажи из полости таза, при условии отсутствия других оснований для их более длительного нахождения (отделяемое > 300 мл ежедневно).

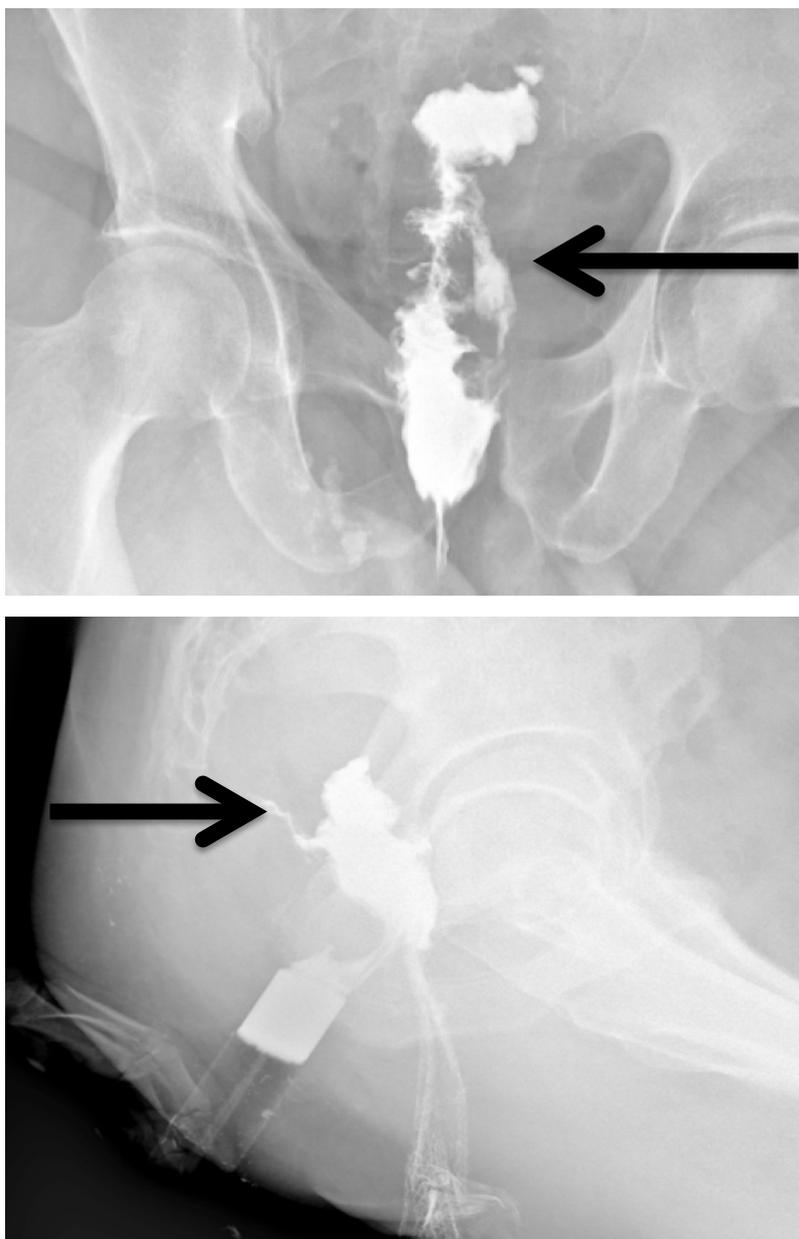


Рисунок 1. Рентгенологическая НА «конец в конец», стрелка – экстрavasация контрастного вещества за пределы стеки кишки. Больной Г. (история болезни 32-2014), 7 день после НПР по поводу рака прямой кишки pT3N0(0/25)M0 на 8 см.

На базе отдела микробиологических и иммунологических исследований (руководитель отдела – к.б.н. М.А. Сухина) определяли уровень прокальцитонина в венозной крови на 3-и и 6-е сутки после выполнения оперативного вмешательства.

Использовали мультипараметрический иммунофлюоресцентный автоматический анализатора mini VIDAS (Франция) (рис.2). Основой данного теста является иммунофлюоресцентный метод, обладающий высокой чувствительностью, превышающей иммуноферментный анализ. Время проведения теста занимало не более 30 минут. Точность данного прибора позволяла оценивать уровень ПКТ не ниже 0,05 нг/мл.



Рисунок 2. Иммунофлюоресцентный анализатор mini VIDAS (Франция).

Лабораторные исследования (заведующая отделом клинико-биохимической лаборатории – А.В. Каменева) включали определение формулы крови и содержания гемоглобина с помощью аппарата KONDEN MEK-7222K (Япония). Ионограмму, гемостазиограмму и тромбоэластограмму определяли на аппаратах Na/K Analyser Medica Easylyte (США) и Sysmex CA500 (Япония). Обязательным было определение альбумина и уровня общего белка, прямого и непрямого

билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз АЛТ и АСТ.

Также, в соответствии с протоколом исследования в послеоперационном периоде на 3-и и 6-е сутки оценивали уровень С-реактивного белка в сыворотке периферической крови. Для этого использовали аппарат Synchron CX5PRO Beckman Coulter (США) (рис.3).



Рисунок 3. Аппарат Synchron CX5PRO Beckman Coulter (США).

2.4 Статистическая обработка результатов.

Данные о больных были внесены в электронную таблицу Excel. Статистическая обработка и графическое представление материала выполнялись с помощью программ SPSS Statistics 22.0 и GraphPad Prism 6.00 (USA) для Windows. С целью оценки различий между двумя качественными переменными применяли точный критерий Фишера. Для сравнения средних величин был применен непарный t-тест с поправкой Стьюдента для малых выборок. Для сравнения медиан использовали тест Манн–Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $P < 0,05$. С целью предсказания одной бинарной зависимой переменной по двум или более предикторным качественным или количественным применяли множественный логистический регрессионный анализ. Оценку уровня логистической регрессии проводили по значению Хи-квадрат и стандартизированному коэффициенту. Сильная взаимосвязь подтверждалась большим значением модуля стандартизированного

коэффициента. Для оценки правильности предсказания ориентировались на значение процента конкордации. Отношение шансов (ОШ) определяли при помощи кросс-произведения.

Для оценки диагностической ценности потенциальных предикторов (прокальцитонина, С-реактивного белка и лихорадки) относительно выбранных пороговых уровней вычисляли чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную диагностическую значимость (табл.6).

Чувствительность — это доля действительно болеющих людей в обследованной популяции, которые по результатам теста выявляются как больные. Чувствительность — это мера вероятности того, что любой случай болезни (состояния) будет идентифицирован с помощью теста.

Специфичность — это доля тех, у которых тест отрицателен, среди всех людей, не имеющих болезни (состояния). Это мера вероятности правильной идентификации людей, не имеющих болезни, с помощью теста.

Положительная прогностическая значимость — вероятность наличия болезни в случае положительного результата теста.

Отрицательная прогностическая значимость — вероятность отсутствия болезни в случае отрицательного результата теста.

Таблица 6

Вычисление характеристик диагностического теста

Результат теста	Реальное состояние популяции		Всего
	Состояние есть	Состояния нет	
Положительный	a истинно положительные	b ложноположительные	a+b
Отрицательный	c ложноотрицательные	d истинно отрицательные	c+d
Всего	a+ c	b+d	a+b+c+d

- Чувствительность = доля истинно положительных = $a/(a+c)$
- Специфичность = доля истинно отрицательных = $d/(b+d)$
- Положительная прогностическая значимость = вероятность наличия болезни среди лиц с положительным результатом теста = $a/(a+b)$
- Отрицательная прогностическая значимость = вероятность отсутствия болезни среди лиц с отрицательным результатом теста = $d/(c+d)$

2.5 Оценка результатов исследования

В случае диагностики несостоятельности анастомоза, последнюю классифицировали в зависимости от выраженности клинических проявлений (степень А, В или С) в соответствии с классификацией International Study Group of Rectal Cancer [111]. С целью графического представления анализируемых потенциальных факторов риска и предикторов НА для количественных переменных была выбрана произвольная точка, разделяющая исследуемый ряд переменных на две части.

2.5.1 Анализ потенциальных факторов риска, ассоциированных с пациентом, опухолью и особенностями лечения.

В качестве предполагаемых предоперационных факторов риска развития НА, ассоциированных с пациентом, были проанализированы следующие параметры:

- пол пациента (мужской / женский)
- возраст, 62 года (старше / моложе)
- табакокурение в анамнезе (да / нет)
- ИМТ, 30 кг/м² (более / менее)

- дооперационный уровень гемоглобина, 90 г/л (менее/более)
- дооперационный уровень альбумина, 35 г/л (менее/более)

В качестве предполагаемых туморассоциированных факторов риска были проанализированы следующие параметры:

- тип опухоли (аденома / аденокарцинома)
- стадия TNM (0,I,II / III/IV)
- размер опухоли 4 см (более / менее)
- стенозирующий характер опухоли (да / нет)
- локализация нижнего полюса опухоли относительно зубчатой линии, 62 мм (выше / ниже)

В качестве потенциального фактора риска НА, связанного с дооперационным лечением, был рассмотрен факт проведения неoadьювантной ХЛТ (проводилась / не проводилась).

Интраоперационные факторы, потенциально ассоциированные с развитием НА были проанализированы по следующим параметрам:

- способ оперативного доступа (открытый / лапароскопический)
- мобилизация левого изгиба (выполнялась / не выполнялась)
- вид превентивной стомы (илеостома/ трансверзостома)
- уровень перевязки нижней брыжеечной артерии (у аорты / дистальнее левой ободочной артерии)
- вид формируемого анастомоза (конец в конец / бок в конец)
- способ дренирования таза (через переднюю брюшную стенку / со стороны промежности)
- восстановление тазовой брюшины (выполнялось / не выполнялось)
- лаваж низведенной кишки (выполнялся/ не выполнялся)
- диаметр степлерного циркулярного аппарата, мм (29 / 31)
- объем интраоперационной кровопотери, 200 мл (более / менее)

- продолжительность оперативного вмешательства, 180 мин (более / менее)
- интраоперационная гемотрансфузия (проводилась / не проводилась)
- трансабдоминальное укрепление анастомоза (нет / да)
- воздушная проба (отрицательная / положительная)

В качестве потенциальных факторов риска НА, оцененных в послеоперационном периоде, были рассмотрены:

- послеоперационный уровень гемоглобина, 90 г/л (менее / более)
- послеоперационный уровень альбумина, 35 г/л (менее / более)

2.5.2 Анализ диагностической ценности прокальцитонина и С - реактивного белка как предикторов несостоятельности колоректального анастомоза.

С целью оценки прогностической ценности потенциальных предикторов в отношении несостоятельности колоректальных анастомозов, находящихся под прикрытием отключающей стомы, были выбраны следующие пороговые значения – для лихорадки – 38°C; прокальцитонина 0,3 нг/мл; С – реактивного белка – 100 мг/л. В отношении выбранных пороговых точек для каждого предиктора производилась оценка чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости. Производился анализ полученных результатов как в отношении пациентов с НА всех степеней тяжести, так и в отношении больных только с клинически значимой НА.

2.5.3 Оценка степени тяжести всех послеоперационных осложнений.

Оценку тяжести послеоперационных осложнений проводили по шкале Clavien-Dindo[#] (табл.7).

Таблица 7.

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. Допустимыми терапевтическими режимами являются: противорвотные препараты, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиопроцедуры. Эта степень также включает раневую инфекцию, купированную.
Степень II	Требуется применение препаратов помимо перечисленных для I степени осложнений. Включены также 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
Индекс "d"	Если больной страдает от осложнения на момент выписки, то индекс "d" (disability - нарушение функции) добавляется к соответствующей степени осложнения. Этот символ указывает на необходимость наблюдения для полной оценки осложнения.

* кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, но исключая преходящие нарушения мозгового кровообращения.

[#] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complication: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. //Ann Surg., 2004. Vol. 240, N 2. P. 205-213. перевод: [#]Тазалов В.А. Классификация хирургических осложнений. //Журнал Новый Хирургический Архив. – 2004. – Т. 2, No 4. – С. 27-39.

2.5.4 Оценка степени тяжести несостоятельности колоректального анастомоза.

Оценку тяжести НА в ближайшем послеоперационном периоде оценивали согласно классификации International Study Group of Rectal Cancer, предложенной Rahbari N.N. и соавт[#].

Таблица 8.

Классификация степени тяжести НА согласно классификации (International Study Group of Rectal Cancer)[#]

Степень тяжести	Клиническая картина
Рентгенологическая (степень А)	Отсутствие симптоматики и необходимости лечения, возможность выявления только при помощи лучевых методов диагностики
Клинически симптомная (степень В)	Необходимость активной терапии, назначение антибактериальных препаратов, дренирование абсцессов, трансанальный лаваж, но без релапаротомии
Клинически выраженная (степень С)	Наличие явлений перитонита, необходимость релапаротомии

[#] Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W. et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. Surgery. – 2010. – №147(3). – P.339-51

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Частота несостоятельности колоректальных анастомозов после низких передних резекций прямой кишки.

У 20 из 100 пациентов, включенных в протокол исследования, была диагностирована несостоятельность колоректального анастомоза (табл. 9).

Таблица 9.

Степень тяжести несостоятельности анастомоза

Степень тяжести	n, %
Рентгенологическая (степень А)	9 (9%)
Клинически симптомная (степень В)	7 (7%)
Клинически выраженная (степень С)	4 (4%)

У 11 пациентов из 20 с диагностированной НА, последняя имела клинические проявления и была диагностирована на основании клинических данных (симптомы перитонита, кишечное содержимое в дренаже, пальпируемый дефект в анастомозе при пальцевом исследовании). В остальных наблюдениях дефект в зоне степлерного шва был выявлен по результатам рентгенологического исследования с использованием водорастворимого контраста. Четырем пациентам потребовалось повторное хирургическое вмешательство. Всем этим больным была выполнена релапаротомия с разобщением колоректального анастомоза и формированием концевой колостомы. В качестве методов лечения НА тяжести степени В использовали антибиотики широкого спектра (абактал, амоксиклав (Словения)), промывание патологической полости при помощи установленного дренажа растворами антисептиков.

3.2 Характеристика послеоперационных осложнений.

В послеоперационном периоде умерло два пациента (летальность 2%). При этом НА стала причиной смерти одной больной.

Пациентка О., 73 лет, история болезни №3037-2014, А/К 4312-14. Поступила в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с жалобами на примесь крови в стуле. При обследовании в апреле 2014 года по месту жительства выявлена опухоль прямой кишки.

В анамнезе жизни: тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии на фоне тромбоза глубоких вен нижних конечностей, принимает варфарин. Также страдает сахарным диабетом 2 типа, уровень глюкозы в крови регулирует таблетированными сахароснижающими препаратами. Имеет ожирение 2 степени.

При поступлении: больная повышенного питания, кожные покровы обычной окраски. Язык влажный, чистый. Слизистые розовые влажные без патологических высыпаний. Отеков и кровоизлияний нет. Увеличенные лимфоузлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление 140/100 мм.рт.ст., пульс 74 удара в минуту. При пальпации живот мягкий, не вздут. Перистальтика выслушивается, перитониальных симптомов нет. Дизурических расстройств нет. Стул регулярный.

Per vaginam: через задний свод влагалища пальпируется умеренно подвижная опухоль прямой кишки, слизистая влагалища смещается над опухолью, признаков инвазии нет.

При осмотре: анус сомкнут. Расчесов и мацераций нет. Анальный рефлекс сохранен. Per rectum: на высоте 8 см по задней полуокружности определяется нижний полюс бугристой опухоли, умеренно подвижной, суживающее просвет кишки до 1,5 см, верхний полюс недостижим. При гистологическом исследовании №5646: умереннодифференцированная аденокарцинома.

Больная обследована:

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных образований не выявлено.

КТ органов брюшной полости, малого таза: в печени очаговых образований не выявлено. На 4 см от внутреннего края анального канала по передне-правой полуокружности – дистальный полюс опухоли с экзофитным компонентом, протяженностью до 2 см, наружные контуры кишки неровные, в клетчатке – 3 лимфоузла 0,6-0,8 см. В дистальном отделе сигмовидной на протяжении 4,5 см определяется опухоль, занимающая 2/3 окружности кишки, наружные контуры кишки нечеткие, отмечается инвазия в паракишечную клетчатку на глубину 0,5 см. Сразу за дистальным полюсом опухоли кишка фиксирована к телу матки без признаков вовлечения в опухолевый процесс.

Колоноскопия: аппарат проведен до купола слепой кишки. Слизистая осмотренных отделов розовая, сосудистый рисунок четкий. В дистальной трети сигмовидной кишки блюдцеобразная опухоль с изъязвлением в центре до 4,0 см в диаметре, плотная, контактно кровоточивая, с налетом фибрина. В прямой кишке на расстоянии 8,0 см от наружного края анального канала опухоль протяженностью 4,5 см, плотная, с трудом смещаемая при инструментальной пальпации.

Таким образом, установлен диагноз: синхронный первично-множественный рак прямой кишки на 8 см T3NxM0, дистальной трети сигмовидной кишки T3NxM0.

19.05.14 г в плановом порядке выполнена расширенная низкая передняя резекция прямой кишки с мобилизацией левого изгиба ободочной кишки и формированием колоректального анастомоза «бок в конец» аппаратом СЕЕА-31, илеостомия по Торнболлу.

Гистологическое исследование удаленного препарата №18801-25: при микроскопическом исследовании в прямой кишке – изъязвленная умереннодифференцированная аденокарцинома, глубоко прорастающая в мышечный слой, с наличием очагов

периваскулярного внутривенного роста. В сигмовидной кишке - умереннодифференцированная аденокарцинома, врастающая в брыжейку. В 2 из 20 исследованных лимфатических узлов - метастазы умереннодифференцированной аденокарциномы с обширными участками некроза.

В рамках протокола исследования изучен уровень прокальцитонина и С-реактивного белка. При этом на 3-и и 6-е сутки после операции уровень ПКТ составил 2,2 нг/мл и 19,4 нг/мл, СРБ – 240,9 мг/л и 163 мг/л соответственно.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. В рамках протокола исследования на 7-е сутки было выполнено рентгеноконтрастное исследование, при котором обнаружен дефект в области аппаратного шва культи слепого колена резервуарной конструкции «бок в конец» (Рис.4).

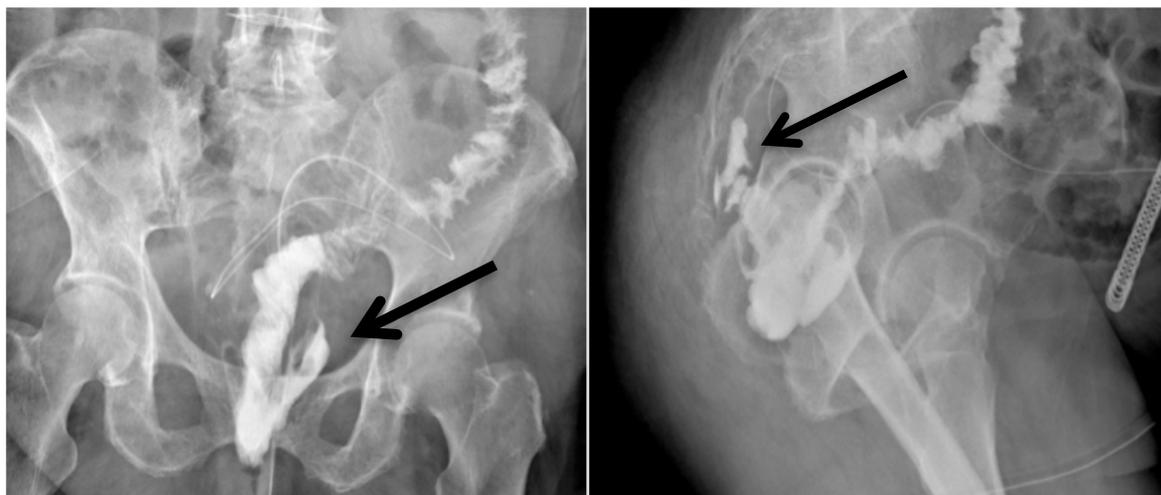


Рисунок 4. Несостоятельность анастомоза в области культи слепого колена анастомоза «бок в конец». стрелка – выход контрастного вещества за пределы стеки кишки. Больная О., №3037-2014, 7 день после НПР по поводу синхронного первично-множественного рака прямой кишки рТ2N1M0 на 10 см и сигмовидной кишки рТ3N1M0

На 9 сутки была отмечен эпизод лихорадки с ознобом и подъемом температуры тела до 39,6 °С, выполнен посев крови, посев отделяемого из дренажа. Выполнена ректороманоскопия: низведенная кишка жизнеспособна, определяется дефект в области слепого колена резервуара до 0,5 см. Пациентка была

консультирована с клиническим фармакологом, назначена антибиотикотерапия (меронем /Великобритания/, 1 г внутривенно 3 раза в сутки). Через анальный канал зона несостоятельности была дренирована зондом, через который производилось отмывание кишки раствором йод-повидона Egis (Венгрия). Отмечена положительная динамика со снижением лихорадки, уменьшения количества отделяемого по дренажу. На 14 сутки после операции на фоне появившихся болевых ощущений и красноты и флюктуации в поясничной области пациентка оперирована в срочном порядке. При релапаротомии: петли тонкой кишки розовые, блестящие, перистальтируют, налета фибрина нет. Низведенная кишка жизнеспособна, в полости таза ограниченный налет фибрина и мутный выпот. При дальнейшей ревизии выявлено наличие забрюшинной флегмоны, распространяющейся из полости таза забрюшинно до уровне 3-5 поясничного позвонка.

Таким образом, причиной смерти больной стала НА, осложнившаяся развитием забрюшинной флегмоны на фоне вялотекущего пельвиоперитонита и полиорганной недостаточности.

Причиной второго летального исхода на 9-е сутки после операции было наличие нагноившейся гематомы в поддиафрагмальном пространстве, ставшей причиной развития молниеносного сепсиса. Целостность анастомоза этого пациента была подтверждена рентгенологически.

Большинство послеоперационных осложнений соответствовали I-II степени тяжести по Clavien-Dindo (табл.10), и наиболее часто были представлены парезом желудочно-кишечного тракта, а также клостридиальным колитом. В двух случаях послеоперационный период осложнился спаечной кишечной непроходимостью (на 4-е и 7-е сутки), потребовавшей релапаротомии и адгезиолизиса. У одной из этих пациенток потребовались две релапаротомии, причиной второй стал

дефект приводящего колена илеостомы, осложнившийся развитием разлитого перитонита и потребовавший реилеостомии. Отметим, что эти больные не имели НА.

Таблица 10.

Структура и тяжесть послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo.

Характер осложнений	Тяжесть осложнений	Количество пациентов (%)*
Длительная лимфоррея (более 10 дней)	I	1 (1,7)
Послеоперационный парез ЖКТ	II	18 (31,0)
Клостридиальная инфекция	II	11 (19,0)
Эксудативный плеврит	IIIa	1 (1,7)
Атония мочевого пузыря	IIIa	7 (12,1)
Парастомальный абсцесс	IIIa	1 (1,7)
Несостоятельность анастомоза (степень B)	IIIa	7 (12,1)
Тонкокишечная непроходимость	IIIb	2 (3,4)
Нагноившаяся гематома под апоневрозом	IIIb	1 (1,7)
Несостоятельность анастомоза (степень C)	IIIb	4 (6,9)
Разлитой перитонит	IVb	3 (5,2)
Смерть	V	2 (3,4)

* - % рассчитаны от количества осложнений

3.3 Факторы риска несостоятельности анастомозов

3.3.1 Однофакторный анализ

Факторы риска, ассоциированные с пациентом и опухолью

При унивариантном анализе факторов, ассоциированных с больным (табл. 11, рис. 5), получены данные, свидетельствующие об отрицательном влиянии мужского пола пациента на частоту НА: ОШ=4,74, 95% ДИ 1,57-14,35 ($p=0,005$). Возраст, индекс массы тела, курение, исходная и послеоперационная анемия и гипоальбуминемия, гистологическая структура опухоли и стадия заболевания не оказывали статистически значимого влияния на частоту несостоятельности анастомоза ($p>0,05$).

Унивариантный анализ факторов риска, ассоциированных с пациентом и опухолью.

Признак	Несостоятельность, %	ОШ	95%ДИ	p
Возраст <62 лет ≥62 лет	11/54 (20%) 9/46 (20%)	1,01	0,39-2,83	1,00
Пол мужчины женщины	15/46 (32,6%) 5/54 (9,3%)	4,74	1,57-14,35	0,005
Курение Да нет	8/32 (28%) 12/68 (18,8%)	1,56	0,56-4,29	0,43
ИМТ (кг/м ²) ≥30 <30	2/10 (20%) 18/90(20%)	1,00	0,20-5,12	1,00
Дооперационная анемия, г/л ≤90 >90	1/7 (14,3%) 19/93 (20,4%)	2,05	0,22-19,48	1,00
Гипоальбуминемия, г/л <35 ≥35	1/6 (16,6%) 19/94 (20,2%)	0,79	0,09-7,16	1,00
Тип опухоли аденокарцинома аденома	18/91 (19,8%) 2/9 (22,2%)	0,84	0,17-4,51	1,00
Стадия TNM* III,IV 0,I,II	11/43 (25,6%) 9/48 (18,8%)	1,83	0,68-4,92	0,46
Размер опухоли, см ≥ 4,0 < 4,0	18/56(32,1%) 2/44(4,5%)	9,94	2,16-45,73	0,0007
Стенозирующий характер да нет	11/23(47,8%) 9/77(11,6%)	6,93	2,34-20,26	0,0005
Высота над зубчатой линии ≤ 62 мм > 62 мм	10/35(28,6%) 10/65 (15,4%)	2,20	0,81-5,96	0,13

* - % рассчитаны от числа аденокарцином

В свою очередь, такие факторы как размер опухоли более 4 см в диаметре и стенозирующий характер образования, препятствующий эндоскопическому осмотру вышележащих отделов ободочной кишки, оказали значимое отрицательное влияние на частоту развития НА: ОШ=9,94, 95% ДИ 2,16-45,73, (p=0,0007); ОШ=6,93, 95% ДИ 2,34-20,26, (p=0,0005), соответственно. При этом высота расположения нижнего

полюса опухоли не оказывала значимого влияния в отношении частоты развития НА ($p=0,13$).

Факторы риска, связанные с лечением

При унивариантном анализе предполагаемых факторов риска НА, связанных с лечением, выявлена прямая связь данного осложнения с объемом интраоперационной кровопотери более 200 мл: ОШ=3,15, 95% ДИ 1,05-9,50, ($p=0,045$); необходимостью интраоперационного переливания донорских компонентов крови: ОШ=10,43, 95% ДИ 3,24-33,61, ($p=0,02$).

В свою очередь, трансабдоминальное укрепление аппаратного анастомоза отдельными узловыми швами достоверно снижало частоту возникновения данного осложнения в 3 раза: ОШ=0,15, 95% ДИ 0,03-0,07, ($p=0,002$) (табл.12, рис.5).

Таблица 12.
Унивариантный анализ факторов риска, ассоциированных с особенностями лечения

Анализируемый фактор	Несостоятельность (%)	ОШ	95%ДИ	P
Предоперационная ХЛТ				
да	6/27 (22,2%)	1,20	0,41-3,54	0,78
нет	14/73 (19,2%)			
Мобилизация левого изгиба				
нет	13/57 (22,3%)	1,52	0,55-4,21	0,46
да	7/43 (16,3%)			
Вид формируемого анастомоза				
Конец в конец	14/81 (17,3%)	0,45	0,15-1,00	0,20
Бок в конец	6/19 (31,5%)			
Вид дренирования полости малого таза				
Со стороны промежности	7/27 (25,9%)	1,60	0,57-4,10	0,40
Через лапаротомную рану	13/73 (17,8%)			
Восстановление тазовой брюшины				
да	6/25 (24%)	1,38	0,46-4,07	0,57
нет	14/75 (18,7%)			
Лаваж низведенной кишки				
нет	16/86 (18,6%)	0,62	0,16-2,06	0,47
да	4/14 (28,6%)			
Трансабдоминальное укрепление анастомоза				
да	3/36 (8,3%)	0,15	0,07-0,3	0,002
нет	17/64 (26%)			
Вид превентивной стомы				
Илео-	7/35 (20%)	2,07	0,66-6,48	0,24
Трансверзо-	7/65 (10,8%)			

Таблица 12. (продолжение)

Анализируемый фактор	Несостоятельность (%)	ОШ	95%ДИ	P
Уровень перевязки нижней брыжеечной артерии Дистальнее левой ободочной У аорты	3/15 (20%) 17/85 (20%)	1,00	0,25-3,94	1,00
Диаметр степлерного аппарата СЕЕА, мм		0,58	0,19-1,78	0,43
29	5/36 (13,9%)			
31	15/64 (23,4%)			
Кровопотеря, мл		3,15	1,05-9,50	0,045
>200	15/54 (27,8%)			
<200	5/46 (10,9%)			
Продолжительность операции, мин		2,85	1,05-7,77	0,06
>180	11/35 (31,4%)			
<180	9/65 (18,1%)			
Переливание донорских компонентов крови		3,71	1,33-10,35	0,02
да	10/27(37,0%)			
нет	10/73 (13,7%)			
Послеоперационная анемия, г/л		2,61	0,69-9,98	0,22
≤90	4/11(36,4%)			
>90	16/89 (17,8%)			
Послеоперационная гипоальбуминемия, г/л		3,71	1,33-10,35	0,11
<35	19/82(23,2%)			
≥35	1/18 (5,6%)			
Воздушная проба		0,62	0,19-2,05	0,58
положительная	4/27(14,8%)			
отрицательная	16/73 (21,9%)			

Таким образом, в унивариантном анализе факторами, значимо увеличивающими частоту НА были: мужской пол ($p=0,005$), размер опухоли $> 4,0$ см ($p=0,0007$), стенозирование просвета кишки опухолью ($p=0,0005$), кровопотеря > 200 мл ($p=0,045$), гемотрансфузия ($p=0,021$). В то же время укрепление анастомоза значимо снижало частоту НА ($p=0,01$).

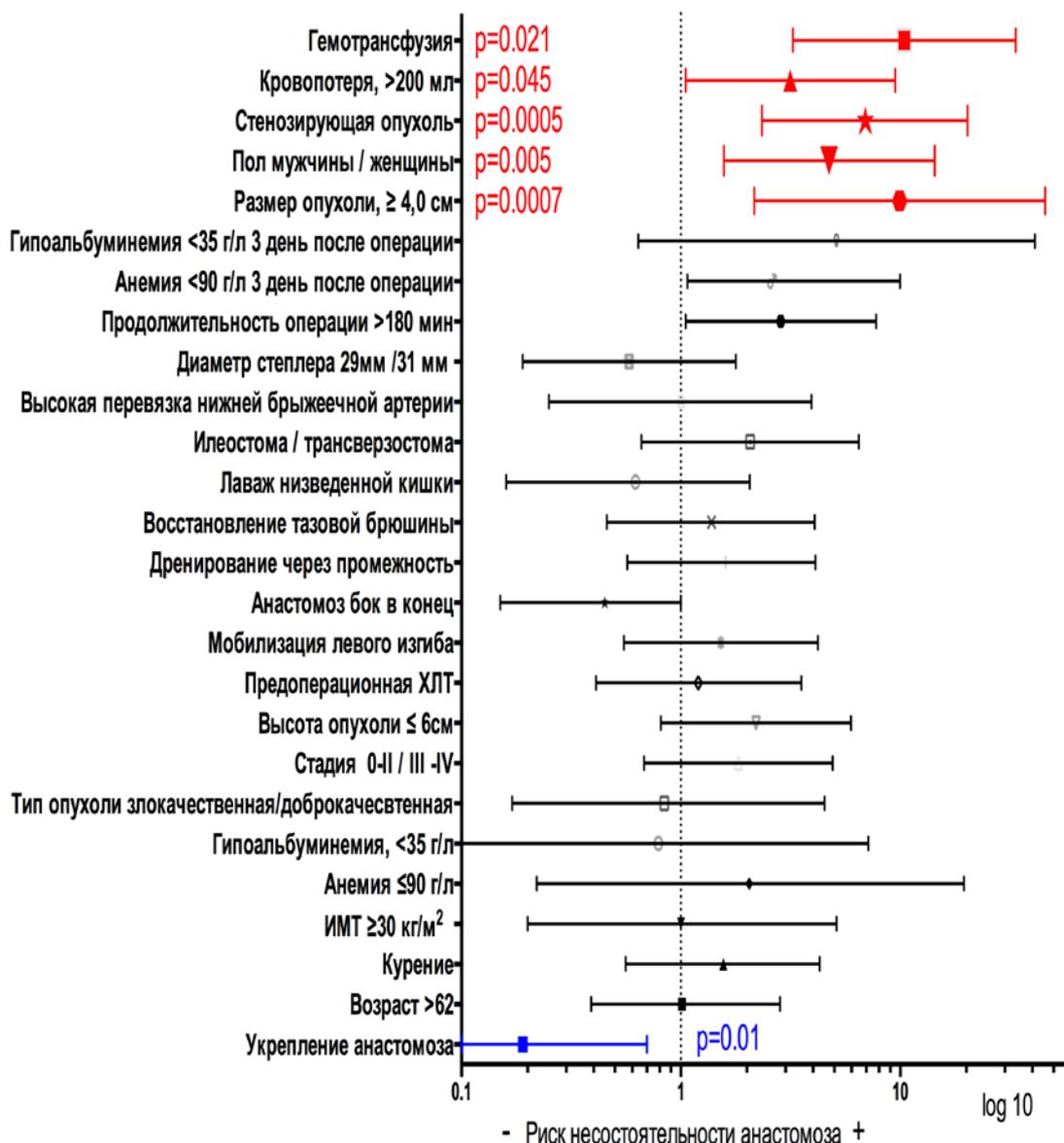


Рисунок 5. Факторы риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов.

3.3.2 Логистический регрессионный анализ

С целью поиска независимого(-ых) фактора(-ов) риска развития несостоятельности анастомоза был проведен логистический регрессионный анализ, в модель которого были включены факторы риска, имевшие статистическое значение в унивариантном анализе (табл. 11,12). В результате анализа единственным независимым фактором, достоверно увеличивающим частоту возникновения данного осложнения, стал факт интраоперационного переливания компонентов крови ($p=0,05$). Остальные

факторы риска, имевшие статистическое влияние в отношении частоты НА при проведении однофакторного анализа не подтвердили своей независимости (табл.13).

Таблица 13.

Параметры уравнения логистического регрессионного анализа для зависимой переменной – несостоятельности анастомоза.

Фактор риска	Вальда χ^2	Стандартизированный коэффициент	p
Мужской пол	0,677	0,613	0,434
Размер опухоли $\geq 4,0$ см	0,787	1,091	0,296
Стенозирующий характер	0,771	0,992	0,319
Кровопотеря >200 мл	0,003	3,090	0,079
Интраоперационная гемотранфузия	0,760	3,836	0,050

3.4 Предикторы несостоятельности колоректальных анастомозов.

3.4.1 Лихорадка

После выполнения хирургического вмешательства всем больным трехкратно в течение первых шести дней измеряли кожную температуру тела, включая первые сутки нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии. Эпизоды возникающей лихорадки были зафиксированы и проанализированы среди всей когорты пациентов. Колебания медианы лихорадки в раннем послеоперационном периоде в зависимости от целостности колоректального анастомоза представлены на рисунке 6.

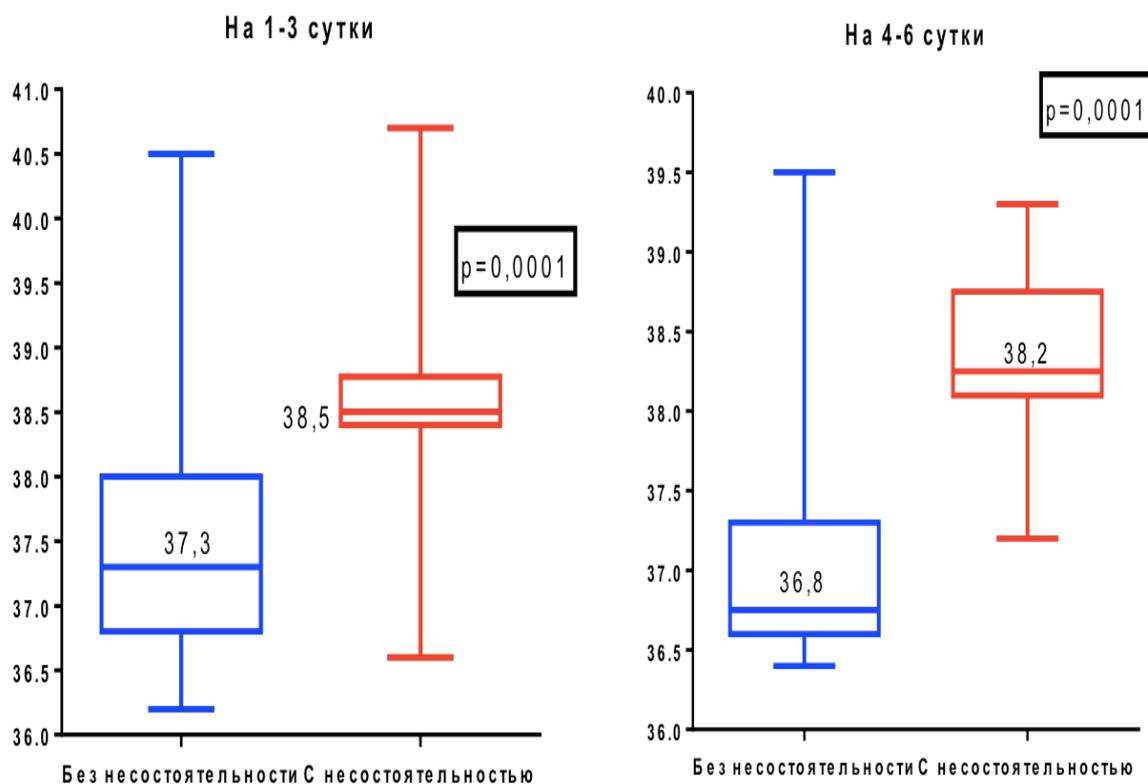


Рисунок 6. Эпизоды лихорадки у пациентов после операции в период первых шести суток.

Необходимо отметить, что уже в период первых трех суток медиана уровня лихорадки у пациентов с НА была достоверно выше ($p=0,0001$) и составила $38,5^{\circ}\text{C}$, в то время как у пациентов с подтвержденной рентгенологически целостностью сформированного соустья – $37,3^{\circ}\text{C}$. Эпизоды подъема температуры тела $38,0^{\circ}\text{C}$ и выше были приняты в качестве порогового значения с целью определения диагностической ценности данного маркера как потенциального предиктора НА в раннем послеоперационном периоде. В итоге, при оценки диагностической ценности эпизодов лихорадки $> 38,0^{\circ}\text{C}$ получены следующие результаты: чувствительность 0,9 (95% ДИ 0,68-0,99), специфичность 0,71 (95% ДИ 0,60-0,80), положительная прогностическая значимость (ППЗ) 0,44 (95% ДИ 0,28-0,60), отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ) 0,97 (95% ДИ 0,88-0,99).

С целью оценки лихорадки как потенциального предиктора НА проведен сравнительный анализ у пациентов с НА, реализовавшейся

клинически, и рентгенологически выявленной экстравазацией контраста. Медиана эпизодов максимальной температуры тела у больных с клинической НА в период первых 3 суток была статистически значимо выше и составила $38,7^{\circ}\text{C}$, в то время как для пациентов с диагностированной экстравазацией контраста при исследовании низведенной кишки - $38,4^{\circ}\text{C}$ ($p=0,03$) (Рис. 7)

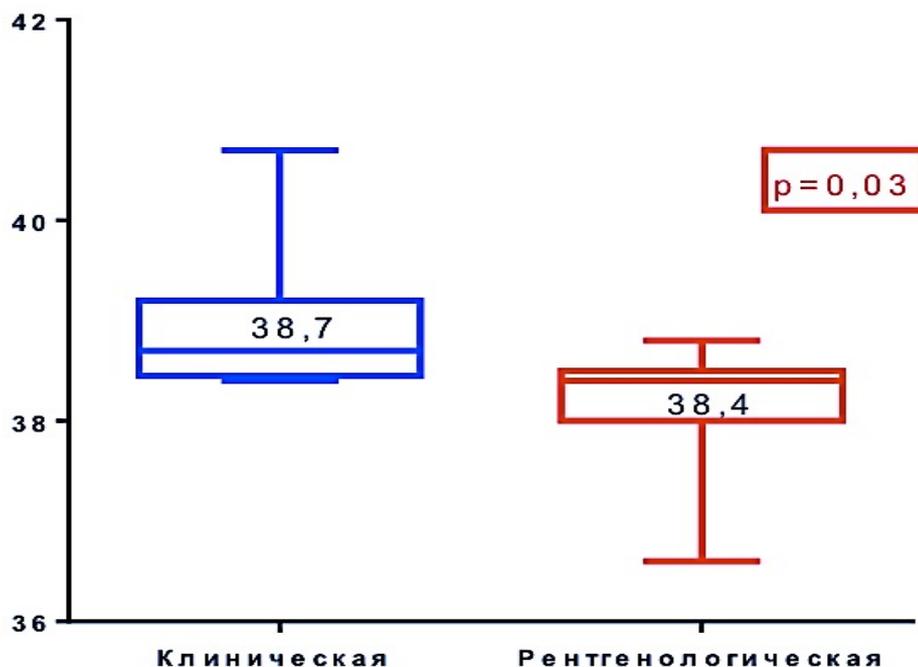


Рисунок 7. Сравнение эпизодов лихорадки в период первых трех суток послеоперационного периода у пациентов с клинической и рентгенологической несостоятельностью анастомоза.

При сравнении специфичности и чувствительности в данном контексте для НА степени А и В/С, диагностическая ценность последней не вызывает сомнений. Чувствительность лихорадки для клинической несостоятельности равна 1,00 (ДИ 95% 0,66-1,0), в то время как для рентгенологической ниже – 0,81(ДИ 95% 0,48-0,98). Специфичность лихорадки как в отношении клинической так и в отношении рентгенологической одинакова и составляет 0,71 (ДИ 95% 0,60-0,80). Таким образом можно говорить о высокой степени вероятности выявления пациентов с НА среди тех у кого в период первых трех суток был хотя бы однократный эпизод подъема температуры тела до $38,0^{\circ}\text{C}$ и выше.

Полученные результаты свидетельствуют о высоком значении отрицательной прогностической значимости, что говорит о крайне малой вероятности наличия дефекта анастомоза у пациентов с нормальной температурой тела в период первых трех суток, как в отношении рентгенологической, так и в отношении клинической НА (Рис. 8).



Рисунок 8. Диагностическая ценность лихорадки как маркера НА в период первых трех суток после операции.

В отношении эпизодов лихорадки с той же точкой отсечения на 4-6 сутки послеоперационного периода наблюдается несколько другая тенденция. Имеется снижение медианы максимальной температуры тела как у пациентов с несостоятельностью анастомоза, которая составляет 38,2°С, так и у пациентов с герметичным соустьем, где медиана составляет 36,8°С (Рис. 6). При этом данные различия являются достоверными ($p=0,0001$). Полученные результаты демонстрируют тенденцию нормализации температуры тела у пациентов с гладким течением послеоперационного периода с течением времени. Это напрямую сопряжено со снижением чувствительности данного маркера до 0,8 (ДИ 95% 0,56-0,94) по сравнению с первыми тремя сутками, и, соответственно, увеличением специфичности до 0,94 (ДИ 95% 0,86-0,98). При этом ППЗ данного теста заметно возрастает до 0,76 (95% ДИ 0,53-0,92), а ОПЗ

сохраняет свое значение 0,95 (95% ДИ 0,88-0,99). Повышение уровня ППЗ диктует необходимость бдительности в отношении больных с лихорадкой в период 4-6 суток послеоперационного периода учитывая высокий риск НА. ОПЗ аналогично указывает на крайне малую вероятность НА для больных с нормальной температурой тела.

С целью оценки лихорадки в качестве предиктора НА проведен сравнительный анализ у пациентов с НА степени А и В/С. При этом получены статистически значимые различия у данных категорий пациентов. Медиана эпизодов максимальной температуры тела у больных с реализовавшейся клинически НА в указанный период была статистически значимо выше и составила 38,6°C, в то время как для пациентов, имеющих только экстравазацию контраста через линию анастомоза – 38,1°C ($p=0,02$) (Рис. 9).

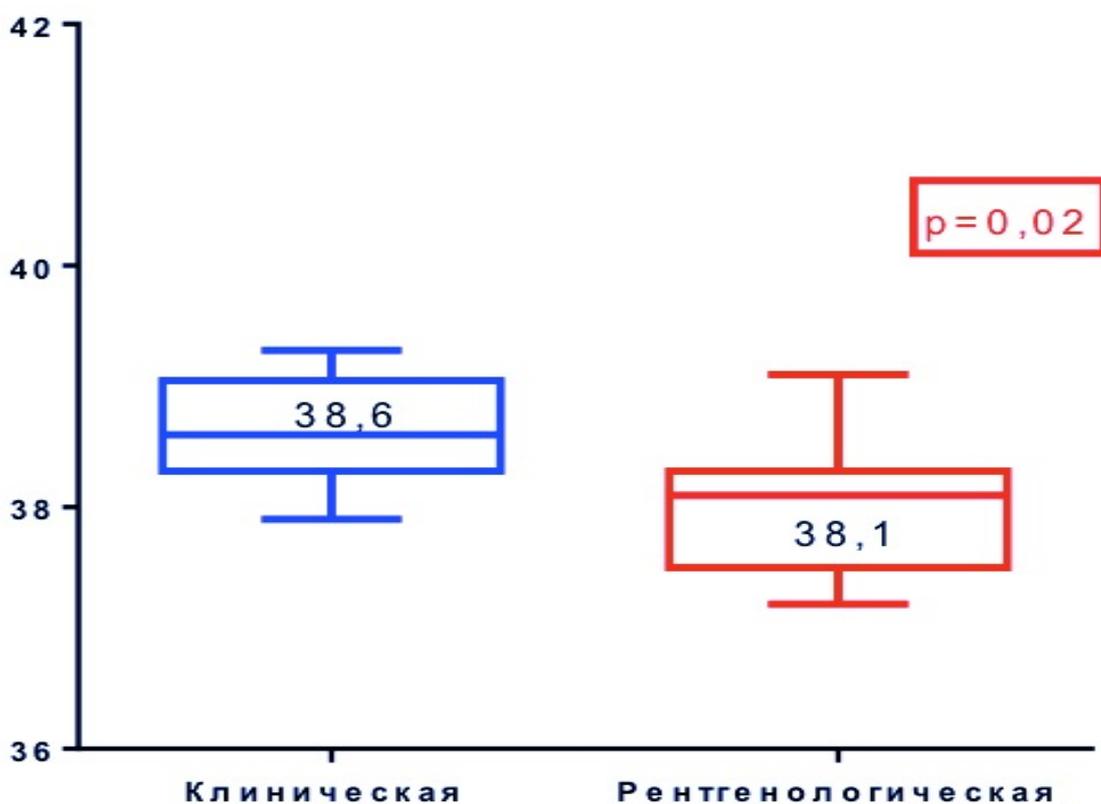
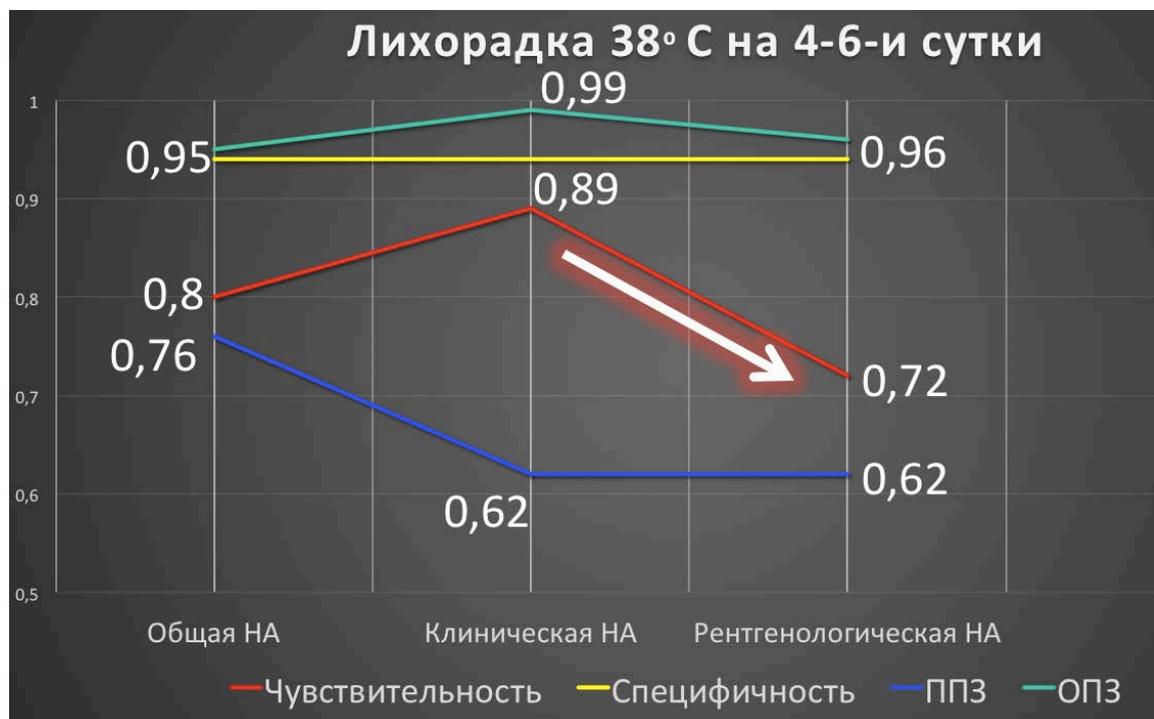


Рисунок 9. Сравнение эпизодов лихорадки в период 4-6 суток послеоперационного периода у пациентов с клинической и рентгенологической несостоятельностью анастомоза.

При анализе специфичности и чувствительности в зависимости от выраженности клинических проявлений для НА (А и В/С), диагностическая ценность данных маркеров также высока. Чувствительность лихорадки для клинической несостоятельности равна 0,89 (ДИ 95% 0,52-1,0), в то время как для рентгенологической ниже – 0,72 (ДИ 95% 0,39-0,94). Специфичность лихорадки как в отношении клинической НА, так и в отношении рентгенологической НА заметно выше по сравнению с первыми тремя сутками и составляет 0,94 (ДИ 95% 0,86-0,98). Можно говорить о высокой степени вероятности выявления НА среди тех больных, у кого в период 4-6 суток послеоперационного периода был подъем температуры тела выше 38,0°C. Результаты наглядно демонстрируют высокое значение отрицательной прогностической значимости, что говорит о крайне малой вероятности НА у пациентов с нормальной температурой тела в период 4-6 суток, как в отношении рентгенологической, так и в отношении клинической НА (рис.10).



Стрелкой отмечено снижение чувствительности маркера (от степени В и С к А).

Рисунок 10. Диагностическая ценность лихорадки как маркера НА в период 4-6 суток после операции.

3.4.2 Прокальцитонин

После выполнения хирургического вмешательства всем больным рутинно измеряли уровень ПКТ в сыворотке периферической крови, взятой на 3 и 6 сутки послеоперационного периода. При анализе уровней ПКТ зарегистрированы значимые отличия ($p < 0,0001$) у пациентов с НА и без таковой. Медиана уровня ПКТ, взятого на 3-и сутки после операции у пациентов с НА составила 0,50 нг/мл, в то время как у больных с целостным соустьем медиана ПКТ была ниже и составила 0,20 нг/мл (Рис. 11). На 6-е сутки отличия в уровнях ПКТ становятся более значимы (0,10 нг/мл против 1,16 нг/мл).

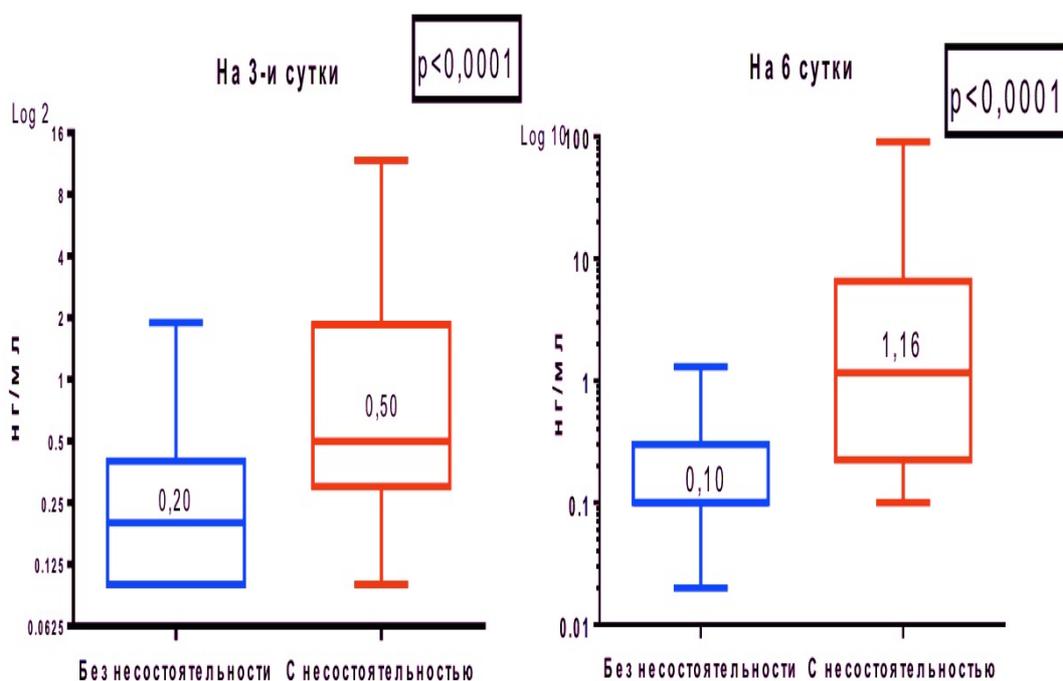


Рисунок 11. Сравнение уровней ПКТ у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде.

Уровень ПКТ 0,3 нг/мл был принят в качестве точки отсечки с целью определения диагностической ценности потенциального предиктора НА в раннем послеоперационном периоде. На 3-и сутки для выбранного порогового значения в отношении общей когорты больных с НА чувствительность составила 0,75 (95% ДИ 0,51-0,91), специфичность 0,65

(95% ДИ 0,53-0,75), положительная прогностическая значимость (ППЗ) 0,35 (95% ДИ 0,21-0,51), отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ) 0,91 (95% ДИ 0,80-0,97).

С целью оценки ПКТ в качестве потенциального предиктора НА проведен сравнительный анализ у пациентов с клинической НА (степень В и С) и выявленным рентгенологически дефектом (степень А). При этом значимые различия у данных категорий больных не выявлены. Медиана уровня ПКТ у пациентов с реализовавшейся клинически НА на 3-и сутки составила 0,7 нг/мл, в то время как для пациентов с НА степени А - 0,4 нг/мл ($p=0,4$) (рис.12).

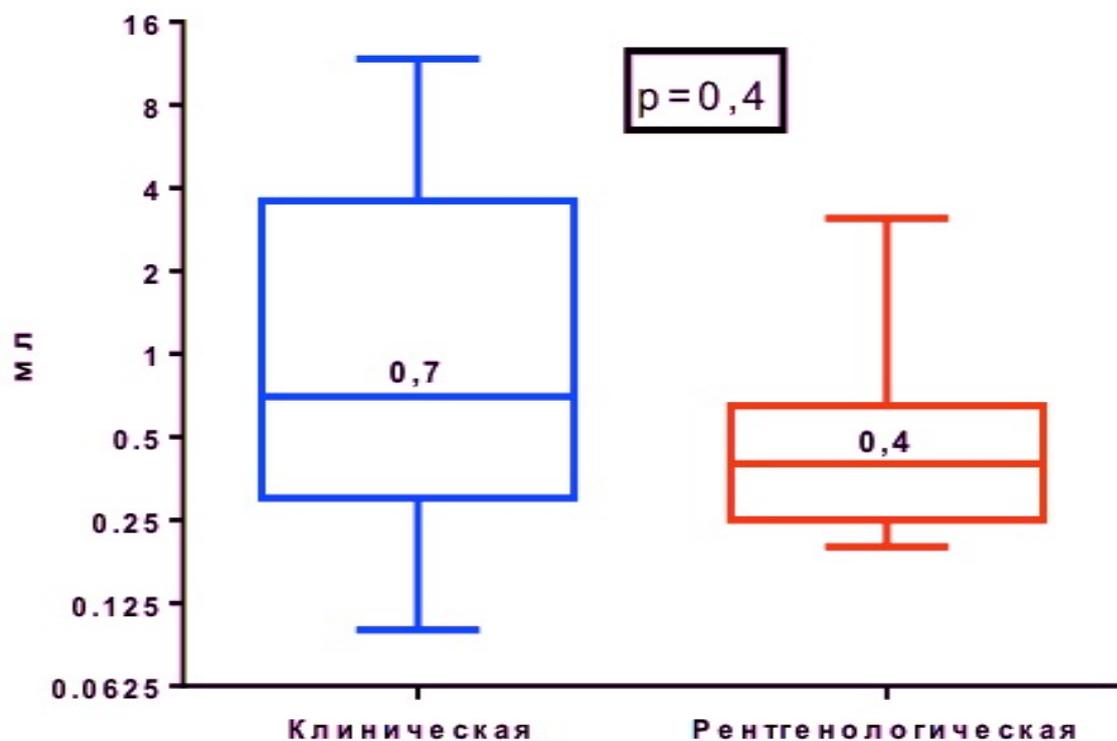
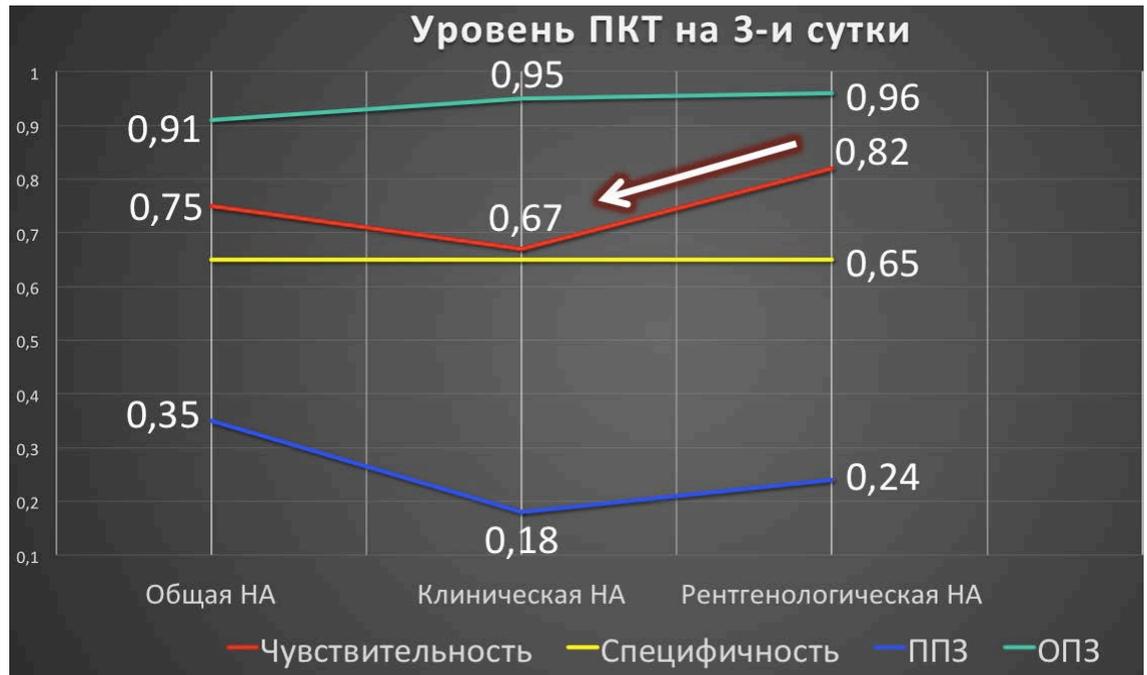


Рисунок 12. Сравнение уровня ПКТ у пациентов с клинической и рентгенологической НА на 3-и сутки после операции.

Чувствительность порогового значения ПКТ 0,3 нг/мл для клинической несостоятельности равна 0,67 (ДИ 95% 0,30-0,93), в то время как для рентгенологической она выше и составляет – 0,82 (ДИ 95% 0,48-0,98). Специфичность ПКТ как в отношении клинической, так и в отношении рентгенологической одинакова и составляет 0,65 (ДИ 95%

0,54-0,75). Полученная большая чувствительность ПКТ для НА степени А в сравнении с НА степени В и С демонстрирует способность данного маркера повышаться до появления клинических симптомов. Высокая ОПЗ говорит о крайне малой вероятности НА у больных с уровнем ПКТ менее 0,3 нг/мл (рис.13).



Стрелкой отмечено снижение чувствительности ПКТ (от рентгенологической к клинической).

Рисунок 13. Диагностическая ценность ПКТ как предиктора НА в период первых трех суток послеоперационного периода.

На 6-е сутки после операции выявлены значимые различия ($p=0,01$) у больных с НА и без таковой. Медиана уровня ПКТ у пациентов с реализовавшейся клинически НА на шестые сутки была значимо выше и составила 2,7 нг/мл, в то время как для пациентов с рентгенологической НА – 0,4 нг/мл (рис. 14).

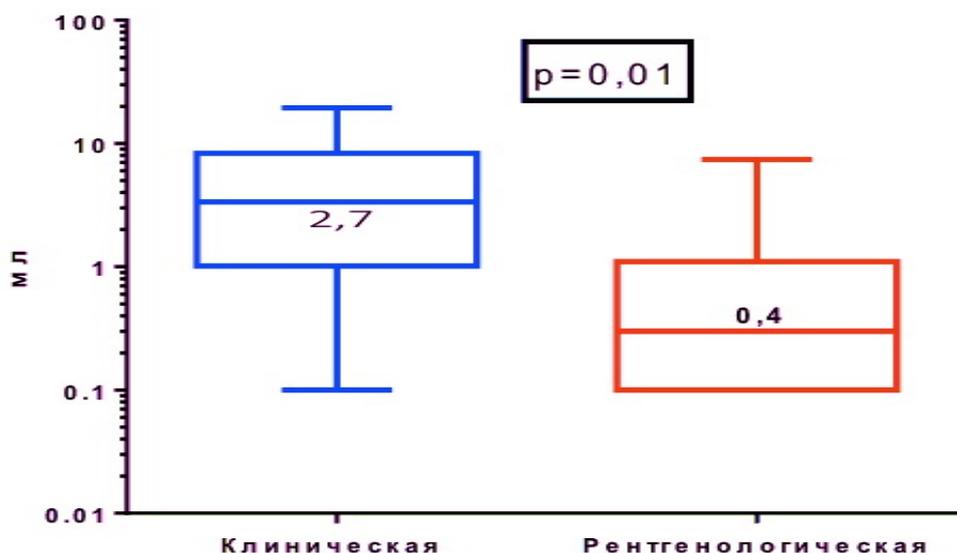
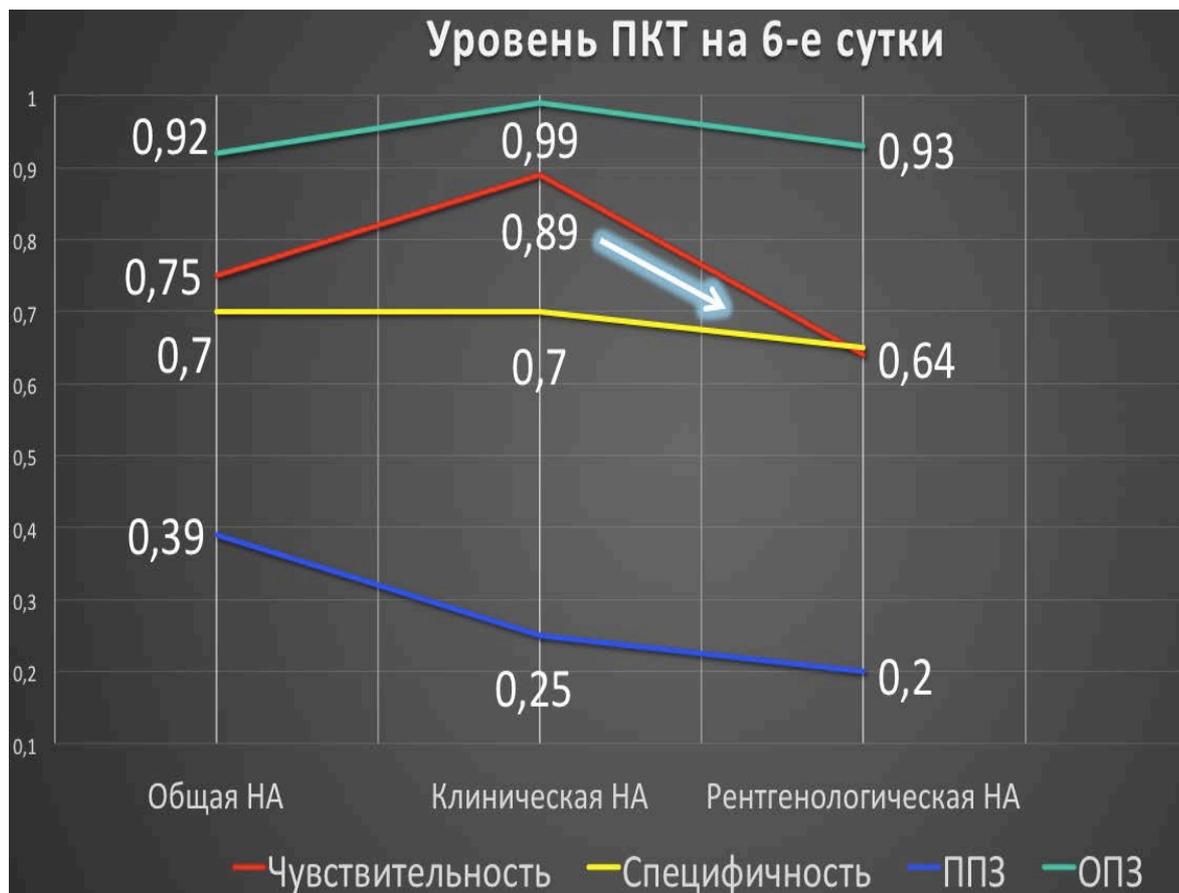


Рисунок 14. Сравнение уровня ПКТ у пациентов с клинической и рентгенологической НА на 6-е сутки после операции.

Чувствительность для порогового значения ПКТ 0,3 нг/мл для клинической несостоятельности равна 0,89 (ДИ 95% 0,52-1,00), в то время как для рентгенологической она ниже и составляет – 0,64 (ДИ 95% 0,31-0,89). Специфичность ПКТ в отношении степени В и С составляет 0,70 (ДИ 95% 0,59-0,80), для степени А – 0,65 (ДИ 95% 0,54-0,75). В сравнении с третьим днем послеоперационного периода диагностическая ценность ПКТ ниже, что отражается снижением чувствительности и специфичности. Высокая ОПЗ говорит о малой вероятности НА у больных с уровнем ПКТ менее 0,3 нг/мл (рис.15).



Стрелкой отмечено снижение чувствительности ПКТ (от степени В и С к степени А).
Рисунок 15. Диагностическая ценность ПКТ как предиктора НА в период первых трех суток послеоперационного периода.

3.4.3 С – реактивный белок

После операции пациентам, вошедшим в протокол исследования рутинно измеряли уровень СРБ в сыворотке периферической крови, взятой на 3 и 6 сутки послеоперационного периода. Медиана уровня СРБ, взятого на 3-и сутки после операции у пациентов с НА составила 158 мг/л, в то время как у больных с целостным соустьем медиана СРБ была достоверно ниже и составила 81 мг/л ($p=0,0004$). На 6-е сутки (рис.16) имелась тенденция к снижению уровня СРБ как у пациентов с развившейся НА, так и в группе больных с целостным анастомозом. Однако, на 6-е сутки

медиана уровня СРБ у больных с НА была достоверно выше ($p < 0,0001$) по сравнению с когортой больных, имевших целостное соустье (136 мг/л против 52 мг/л).

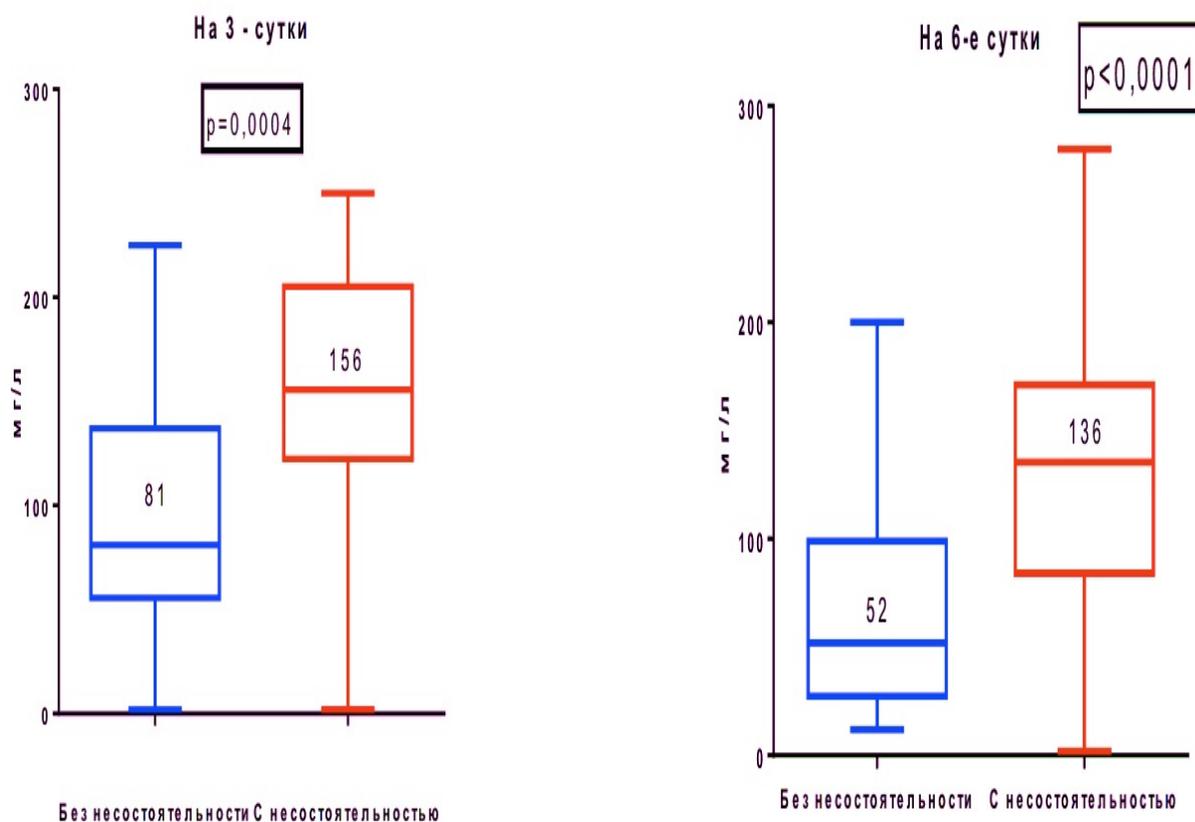


Рисунок 16. Сравнение уровней СРБ у пациентов с НА и без НА в ближайшем послеоперационном периоде.

Уровень СРБ 100 мг/л был выбран в качестве точки отсечения с целью определения диагностической ценности потенциального предиктора НА в раннем послеоперационном периоде.

На 3-и сутки для выбранного порогового значения в отношении общей НА чувствительность составила 0,80 (95% ДИ 0,56-0,94), специфичность 0,63 (95% ДИ 0,51-0,73), положительная прогностическая значимость (ППЗ) 0,35 (95% ДИ 0,21-0,50), отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ) 0,93 (95% ДИ 0,82-0,99).

Для определения разницы в уровне СРБ для пациентов с НА был проведен сравнительный анализ у пациентов с клинической НА (степень В и С) и НА, определенной рентгенологически (степень А).

На 3-и сутки после операции значимые различия в уровне СРБ у больных с НА не выявлены. Медиана уровня СРБ у пациентов с реализовавшейся клинически НА на 3-и сутки составила 157 мг/л, в то время как для пациентов с НА степени А немного ниже 153,8 мг/л ($p=0,9$) (рис.17). Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической точности данного предиктора в отношении выявления ранней НА в целом.

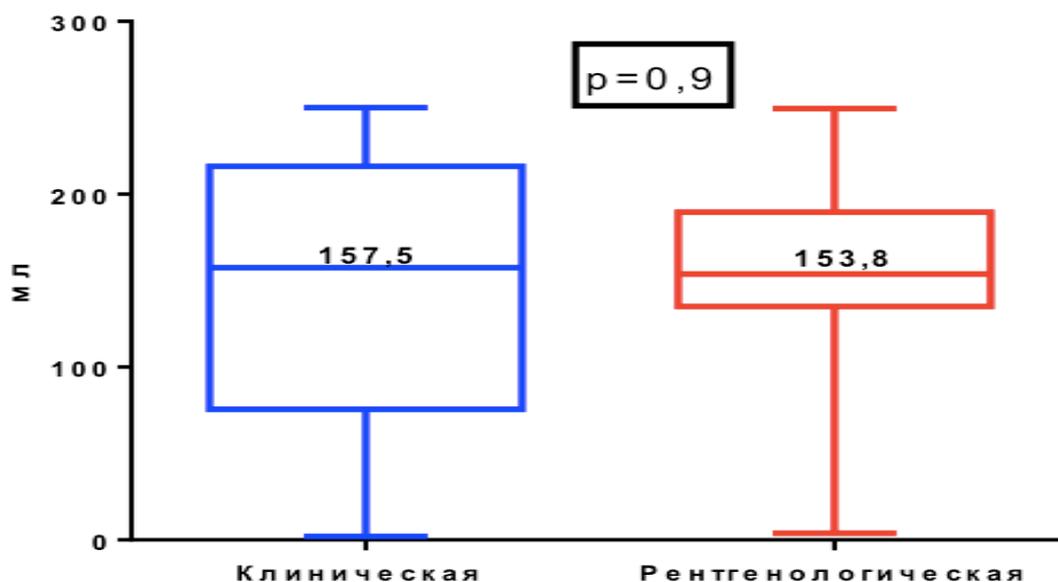


Рисунок 17. Сравнение уровня СРБ у пациентов с клинической и рентгенологической НА на 3-и сутки после операции.

Чувствительность выбранного порогового значения для клинической несостоятельности равна 0,67 (ДИ 95% 0,30-0,93), в то время как для рентгенологической она выше и составляет – 0,91 (ДИ 95% 0,59-1,00). Специфичность СРБ в отношении клинической и рентгенологической составляет 0,60 (ДИ 95% 0,50-0,73) и 0,62 (ДИ 95% 0,50-0,73). Высокая чувствительность СРБ для НА степени А в сравнении с клинической НА демонстрирует способность данного маркера значительно повышаться у больных с негерметичным анастомозом до появления клинических признаков несостоятельности. Высокая ОПЗ (0,92) говорит о малой вероятности НА у больных с уровнем СРБ менее 100 мг/л (рис.18).



Стрелкой отмечено снижение чувствительности СРБ (от рентгенологической НА к клинической).

Рисунок 18. Диагностическая ценность СРБ как предиктора НА на 3-и сутки послеоперационного периода.

На 6-и сутки после операции аналогично не выявлены значимые различия в уровне СРБ у больных с клинической и рентгенологической НА. Медиана уровня СРБ у пациентов с реализовавшейся клинически НА на 3-и сутки составила 133,0 мг/л, в то время как для пациентов с НА степени А немного выше – 138,0 мг/л ($p=0,96$) (рис.19). Однако, диагностическая ценность СРБ для рентгенологической НА заметно ниже в сравнении с третьими сутками, что напрямую отражается в снижении чувствительности до 0,43 (ДИ 95% 0,39-0,94) и специфичности до 0,62 (ДИ 95% 0,50-0,73). В отношении НА, имеющей клиническую симптоматику, ценность данного маркера имеет высокую специфичность – 0,95 (ДИ 95% 0,87-0,99) при относительно невысокой чувствительности – 0,67 (ДИ 95% 0,30-0,93). Из данного контекста следует вывод о возможном использовании СРБ не в качестве предиктора ранней НА, а в качестве теста, исключающего НА и свидетельствующего в пользу благоприятного течения послеоперационного периода.

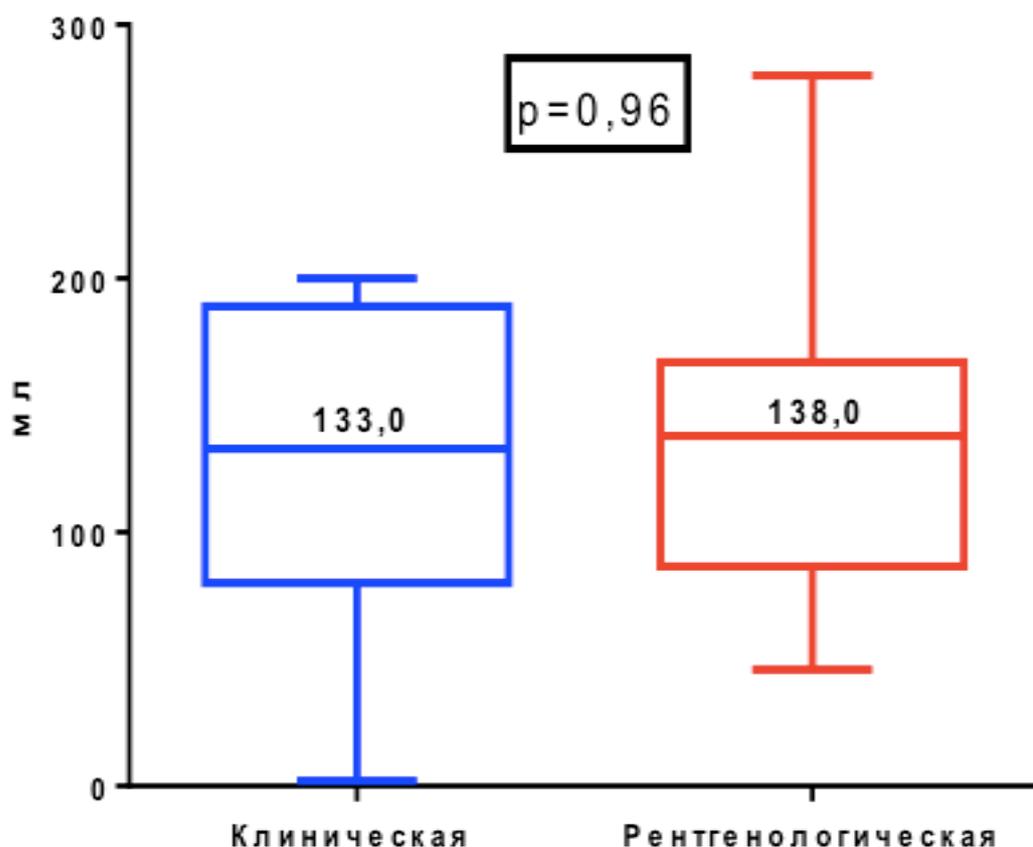
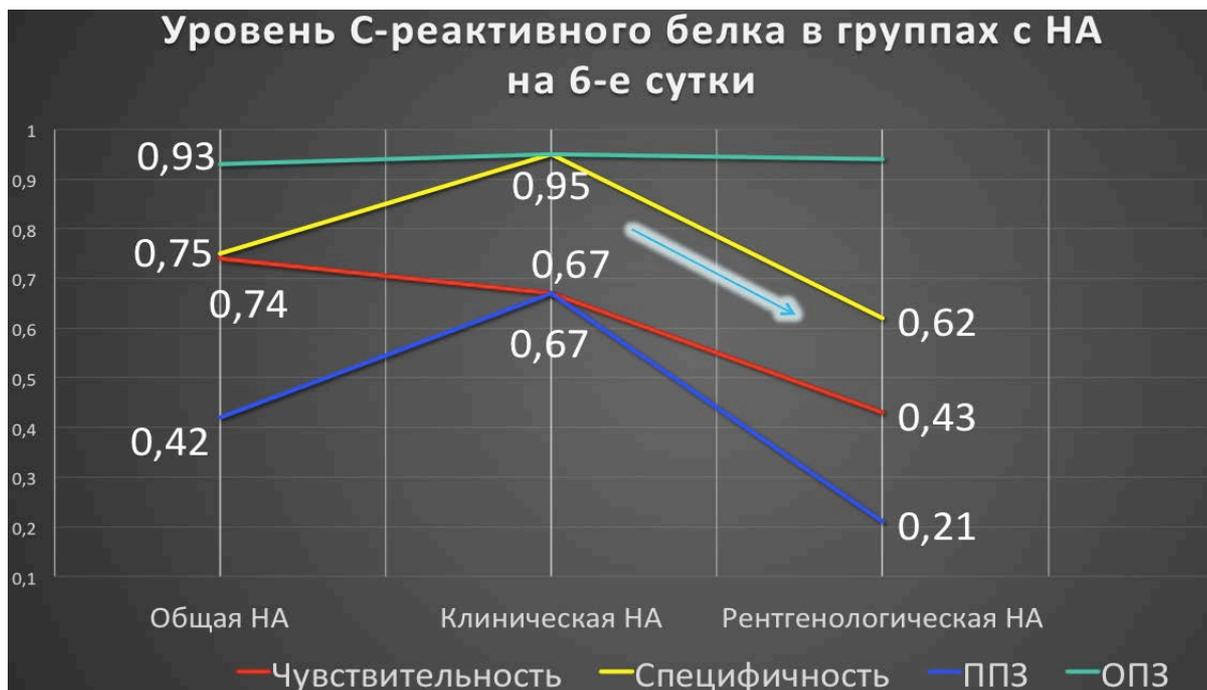


Рисунок 19. Сравнение уровня СРБ у пациентов с клинической и рентгенологической НА на 6-и сутки после операции.

Из полученных результатов следует вывод о невысокой ценности СРБ как предиктора рентгенологической НА. Реакция данного маркера на 6-е сутки запаздывает в сравнении с более ранними сроками, что отражается близкими по значению медианами уровней СРБ у пациентов с реализовавшейся клинически симптомами НА и для степени А. Низкие показатели чувствительности, специфичности СРБ и ППЗ в отношении рентгенологической НА не дают возможности использования данного маркера на этапе доклинической диагностики (рис.20).



Стрелкой отмечено снижение специфичности и чувствительности СРБ (для НА степени В и С в сравнении со степенью А).

Рисунок 20. Диагностическая ценность СРБ как предиктора НА на 6-е сутки послеоперационного периода.

Подытоживая результаты анализа, следует подчеркнуть наибольшую ценность ПКТ и СРБ в возможности диагностики НА даже степени А, что подтверждается высокой чувствительностью и специфичностью этих белков именно в отношении рентгенологической негерметичности анастомоза. Безусловно, при наличии отключающей стомы невозможно предугадать развитие клинической картины НА, но это обстоятельство может служить сигналом к проведению инструментальных методов исследования для исключения дефекта кишечной стенки. В случае выявленного дефекта возможно принятие мер профилактики развития септических осложнений (дренирование, ирригация низведенной кишки, назначение антибактериальной терапии), тем самым избежав более серьезных последствий НА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несостоятельность колоректального анастомоза после ТМЭ является самым частым и опасным осложнением. В отличие от относительно небольшой частоты возникновения несостоятельности при формировании его на ободочной кишке (<3%), частота возникновения ее при НПР достигает 21 %. Зачастую, при отсутствии клинической картины НА на фоне отключающей стомы, наличие хронического тазового сепсиса в отсроченном сроке может явиться причиной отказа от выполнения реконструктивно-восстановительной операции с целью восстановления непрерывности ЖКТ.

В литературе проанализировано большое количество факторов риска несостоятельности колоректального анастомоза. Явным недостатком проведенных ранее исследований является разнородность групп хирургических вмешательств, что затрудняет интерпретацию результатов.

В этой связи, актуальными представляются результаты уни- и мультивариантного анализа факторов риска НА у пациентов, перенесших НПР с формированием превентивной стомы в рамках проспективного исследования, выполненного в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России в период 11.11.2013 – 04.04.2016.

Критерием включения в исследование была операция в объеме НПР с ТМЭ и формированием аппаратного колоректального анастомоза с наличием превентивной илео-/трансверзостомы. Общее число пациентов составило 100 человек, из них 46 – мужчины. Средний возраст пациентов составил 62,4 года. Самой молодой пациентке было 44 года, в то время как самому пожилому – 82. Средний индекс массы тела больных составил 26,0 (18,4-39,4) кг/м². Пациенты оперированы по поводу неосложненных новообразований среднеампулярного отдела прямой кишки. Большая часть из них (88%) были представлены аденокарциномами различной степени дифференцировки, и лишь 12% - аденомы. 27 пациентам (27%)

проводилась предоперационная ХЛТ. Медиана суммарной очаговой дозы составила 37,8 Гр (от 27,6 до 48 Гр). Срок выполнения оперативного вмешательства после окончания ХЛТ колебался от 6 до 8 недель. Все комбинированные вмешательства были выполнены по поводу синхронных метастазов колоректального рака в печень: 7 (7%) пациентов.

Восемьдесят девять пациентов (89%) были оперированы с использованием традиционного лапаротомного доступа. Средняя длительность оперативного вмешательства составила 153 минуты, при этом продолжительность самой короткой операции – 90 минут, самой длительной – 420 минут. С целью исключения анастомоза из пассажа преимущественно формировали петлевые трансверзостомы (65 пациентов; 65%), мобилизация левого изгиба ободочной кишки потребовалась у 43 человек (43%). У большей части больных (81%) был сформирован анастомоз «конец в конец», в то время как анастомоз «бок в конец» был сформирован у 19 человек.

Клиническими признаками НА служили: признаки перитонита, наличие кишечного содержимого в дренаже, наличие ректовагинального свища, а также имеющийся дефект зоны анастомоза, определяемый при пальцевом исследовании или эндоскопии. Диагноз рентгенологической несостоятельности устанавливали при наличии экстравазации контрастного вещества за пределы кишечной стенки по линии анастомоза или слепой культы низведенной кишки при формировании анастомоза «бок в конец». Рентгеноконтрастное исследование низведенной кишки выполняли всем пациентам без клинических признаков НА на седьмые сутки после операции.

В рамках протокола исследования у всех пациентов на 3-и и 6-е сутки послеоперационного периода исследовали уровень гемоглобина и альбумина как потенциальных факторов риска и ПКТ и СРБ как ранних предикторов НА.

В послеоперационном периоде зафиксировано 2 летальных исхода. Причиной первого – служила НА культы слепого колена резервуарной конструкции «бок в конец», осложнившаяся развитием забрюшинной флегмоны, ставшей причиной молниеносного развития сепсиса и, в последующем, смерти. Во втором случае пациент погиб по причине нагноившейся гематомы в поддиафрагмальном пространстве, аналогично явившейся причиной сепсиса. Двум больным потребовалось выполнение релапаротомии после лапароскопически ассистируемых НПР по причине спаечной непроходимости. Преимущественно осложнения, потребовавшие консервативной терапии были представлены послеоперационным парезом ЖКТ и клостридиальным колитом.

Частота клинической НА (степени В и С) составила 11%; по данным рентгенологического исследования (степень А) – еще у 9% была выявлена экстрavasация контрастного вещества. Таким образом, общая частота несостоятельности колоректального анастомоза составила 20%. Из 11 человек с клинической НА релапаротомия и разобщение анастомоза потребовалась четырем пациентам: в двух случаях – на фоне разлитого перитонита. У остальных больных клинические проявления пельвиоперитонита были купированы консервативно (с использованием трансанального лаважа низведенной кишки и антибактериальных препаратов широкого спектра действия).

При проведении унивариантного анализа факторов, ассоциированных с больным, получены данные, свидетельствующие об отрицательном влиянии мужского пола пациента на частоту НА: ОШ=4,74, 95% ДИ 1,57-14,35 ($p=0,005$). Возраст, индекс массы тела, курение, исходная и послеоперационная анемия и гипоальбуминемия, гистологическая структура опухоли и стадия заболевания не оказывали статистически значимого влияния на частоту несостоятельности анастомоза ($p>0,05$).

Туморассоциированные факторы: размер более 4 см и стенозирующий характера опухоли оказали значимое отрицательное влияние на частоту НА: ОШ=9,94, 95% ДИ 2,16-45,73, ($p=0,0007$); ОШ=6,93, 95% ДИ 2,34-20,26, ($p=0,0005$), соответственно. Высота расположения нижнего полюса опухоли не оказала значимого влияния на частоту развития НА ($p=0,13$).

При унивариантном анализе факторов риска НА, ассоциированных с особенностями лечения и техники оперативных вмешательств, выявлена прямая связь данного осложнения с объемом интраоперационной кровопотери более 200 мл: ОШ=3,15, 95% ДИ 1,05-9,50, ($p=0,045$) и необходимостью интраоперационной трансфузии донорских компонентов крови: ОШ=10,43, 95% ДИ 3,24-33,61, ($p=0,02$). В свою очередь, укрепление аппаратного анастомоза со стороны брюшной полости отдельными узловыми швами достоверно снижало частоту возникновения данного осложнения в 3 раза: ОШ=0,15, 95% ДИ 0,03-0,07, ($p=0,002$). При анализе таких параметров, как время вмешательства, способ оперативного доступа, уровень перевязки нижней брыжеечной артерии, вид анастомоза, способ дренирования, мобилизация левого изгиба, значимого влияния на частоту НА не отмечено ($p>0,05$).

Единственным независимым фактором, показавшим значение в модели логистической регрессии и достоверно увеличивающим частоту возникновения данного осложнения, стал факт интраоперационного переливания компонентов крови ($p=0,05$).

Относительно разницы в температуре тела имелись значимые отличия в эпизодах лихорадки у пациентов с НА и без таковой как в течение первых трех суток после выполнения оперативного вмешательства [$38,5^{\circ}\text{C}$ против $37,3^{\circ}\text{C}$ ($p=0,0001$)], так и в последующих [$38,2^{\circ}\text{C}$ против $36,8^{\circ}\text{C}$ ($p=0,0001$)]. Высокая чувствительность (90%) и ОПЗ (97%) для точки отсечки $38,0^{\circ}\text{C}$ демонстрируют ценность данного маркера и в отношении сопоставимой корреляции данного обстоятельства с фактом

НА среди когорты больных с данным осложнением и в вероятности отсутствия НА среди пациентов с температурой тела ниже указанного порогового значения в течение первых трех суток послеоперационного периода. В то же время, лихорадка в данном случае является уже проявлением воспалительного процесса, о чем свидетельствует 100% чувствительностью этого маркера у больных с клиническими проявлениями НА. Наличие статистически значимых отличий ($p=0,03$) в медианах максимальной температуры тела среди больных с клинической и рентгенологической НА ($38,7^{\circ}\text{C}$ против $38,4^{\circ}\text{C}$) демонстрирует невысокую прогностическую ценность в отношении клинического отличия больных среди когорты с нарушенной целостностью кишечного шва (1-3 сутки). Для последующих трех суток, высокие значения специфичности (94%) и ОПЗ (94%) позволяют лишь «отсеять» больных с герметичным соустьем среди всей выборки оперированных больных. Статистически значимое отличие ($p=0,02$) в медианах максимальной температуры тела у пациентов с клинической НА ($38,6^{\circ}\text{C}$) и с НА степени А ($38,1^{\circ}\text{C}$) аналогично с первыми сутками не демонстрирует предсказательную ценность температуры тела как потенциального предиктора. Маркер лихорадки может лишь быть использован при оценке тяжести состояния пациента и в качестве критерия усугубления тяжести воспалительного процесса. Одинаково высокая специфичность (94%) температуры тела для точки отсечки $38,0^{\circ}\text{C}$ в указанный срок сравнения позволяет делать вывод о высокой степени отсутствия НА любой степени тяжести среди больных с нормальной температурой тела.

Относительно ПКТ необходимо отметить его ценность именно в отношении предсказательной способности НА. Увеличение медианы уровня ПКТ у пациентов с НА с $0,50$ нг/мл на 3-и сутки до $1,16$ нг/мл на шестые и его соответствующее снижение для больных с неосложненным течением послеоперационного периода с $0,20$ нг/мл до $0,10$ нг/мл является объективной оценкой состояния герметичности сформированного

анастомоза. Отсутствие статистических отличий на 3-и сутки ($p=0,4$) в уровнях ПКТ у пациентов с клинической и рентгенологической НА демонстрирует способность данного предиктора реагировать на микродефекты сформированного соустья, даже при отсутствии клинических проявлений. Высокая чувствительность ПКТ на 3-тьи сутки именно для НА степени А (82%) по сравнению с клинической (67%) подчеркивает предсказательную ценность данного маркера до развития симптоматики. К 6-ым суткам ПКТ демонстрирует высокую чувствительность (89%) только в отношении клинически выраженной НА в отличии от рентгенологической НА (64%). Таким образом, в сочетании с имеющимися значимыми отличиями ($p=0,01$) в показателях ПКТ у больных с рентгенологической (0,4 нг/мл) и клинической НА (0,7 нг/мл) в указанный срок важна не предсказательная ценность маркера, а способность его оценки тяжести состояния пациента в динамике.

Имеющаяся значимая разница ($p=0,0001$) в уровнях СРБ среди больных с НА и без таковой и на 3-и и на 6-е сутки несомненно демонстрирует ценность данного маркера в способности коррелировать с фактом присутствия воспалительного процесса. В отношении третьего дня после операции, для СРБ в сравнении с ПКТ в динамике имеется несколько другая тенденция: отмечается снижение уровня последнего с течением времени как в случае гладкого, так и для осложненного течения послеоперационного периода. Отсутствие статистических отличий ($p=0,9$) в уровне СРБ среди больных с НА степенью тяжести А и В/С, соответственно, демонстрирует способность маркера реагировать на минимальное воспаление, не отражая истинной тяжести состояния пациента. Более того, высокая чувствительность СРБ в отношении рентгенологической НА (91%) для третьего дня в сравнении с клинической (67%) подчеркивает способность сверхбыстрой реакции данного маркера увеличиваться до появления симптомов. К 6-ым суткам уровень СРБ аналогично не имеет значимых различий при сравнении групп больных с

клинической НА и степенью А ($p=0,96$). Очень невысокая чувствительность СРБ в отношении рентгенологической НА - 43% компенсируется лишь высокой специфичностью данного показателя для клинической НА – 95%. Данное значение параметра может быть использовано только в качестве критерия исключения НА для пациентов с уровнем СРБ ниже порогового значения 100 мг/л.

Рутинное исследование ПКТ и СРБ может явиться критерием оценки возможности безопасного удаления дренажей и выписки больного из стационара. Высокая ОПЗ во всех случаях (не менее 90%) для выбранных пороговых значений позволяет с высокой долей вероятности исключать НА у пациентов с показателями ниже выбранных пороговых точек.

ВЫВОДЫ

1. Общая частота НА после НПР в изученной популяции составила 20%, при этом в 11% случаях данное осложнение имело клинические симптомы и потребовало лечебных манипуляций. В остальных 9% наличие дефекта анастомоза установлено на основании результатов рентгенологического исследования.
2. Риск НА при НПР значительно увеличивается при:
 - Интраоперационной кровопотере более 200 мл ($p=0,045$)
 - Размёре опухоли $\geq 4,0$ см ($p=0,0007$)
 - Стенозирующем характере опухоли ($p=0,0005$)
 - Мужском поле пациента ($p=0,005$)
 - Переливании донорских компонентов крови ($p=0,021$).Риск НА достоверно снижается при трансабдоминальном укреплении анастомоза ($p=0,01$).
3. Единственным независимым фактором риска НА при НПР на фоне отключающей стомы по результатам логистического регрессионного анализа является факт интраоперационного переливания донорских компонентов крови ($p=0,05$).
4. Наличие эпизода(-ов) фебрильной лихорадки (более $38,0^{\circ}\text{C}$) в раннем послеоперационном периоде является статистически значимым маркером несостоятельности анастомоза, их отсутствие – значимый маркер благоприятного заживления анастомоза на отключенной кишке.
5. Прокальцитонин и С - реактивный белок являются маркерами несостоятельности анастомоза и могут быть использованы в качестве ранних предикторов данного осложнения. Значения ПКТ $<0,3$ нг/мл и СРБ <100 мг/л являются индикаторами благоприятного заживления анастомоза на отключенной кишке, что подтверждается высоким уровнем отрицательной прогностической значимости для выбранных пороговых значений маркеров (более 0,9).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с высоким риском НА у пациентов, перенесших интраоперационную трансфузию компонентов крови, необходимо более тщательно выполнять мониторинг целостности сформированного анастомоза.
2. Эпизоды лихорадки $> 38^{\circ}\text{C}$ в первые 6 суток после операции должны служить показанием к выполнению рентгенологического исследования с целью оценки целостности сформированного анастомоза.
3. Определение уровня ПКТ и СРБ рекомендуется производить на 3-е сутки послеоперационного периода у пациентов с межкишечными соустьями даже при отключении последних из пассажа кишечного содержимого, поскольку позволяет заподозрить НА до клинических проявлений.
4. Значения ПКТ и СРБ ниже 0,3 нг/мл и 100мг/л, соответственно, могут быть использованы в качестве надежных маркеров целостности анастомоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Половинкин В.В., Порханов В.А., Хмелик С.В. и соавт. Превентивная стома после низких передних резекций прямой кишки: улучшаем результаты или перестраховываемся? // Колопроктология. – 2016. №1. – С. 16-21.
2. Половинкин В.В. Тотальная мезоректумэктомия — фактор повышения эффективности лечения среднеампулярного и нижеампулярного рака прямой кишки: Дис... д-ра мед. наук. - Краснодар, 2015.
3. Попов Д.Е. Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов у больных раком прямой кишки // Колопроктология. – 2014. – №2(48). – С. 48-56.
4. Akiyoshi T., Ueno M., Fukunaga Y., et al. Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer // Am J Surg. - 2011. - №202. – P.259–64.
5. Akyol A.M., McGregor J.R., Galloway D.J., et al. Early postoperative contrast radiology in the assessment of colorectal anastomotic integrity // Int J Colorectal Dis. – 1992. - №7. – P.141–3.
6. Alves A., Panis Y., Trancart D., et al. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients // World J Surg. – 2002. - №26. – P.499–502.
7. Assicot M., Gendrel D., Carsin H., et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection // Lancet. – 1993. - №341. – P.515–8.
8. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI). Guidelines for the Management of Colorectal Cancer (3rd edn). 2007.

<http://www.acpgbi.org.uk/content/uploads/2007-CC-Management-Guidelines.pdf>

9. Asteria C.R., Gagliardi G., Pucciarelli S., et al. Anastomotic leaks after anterior resection for mid and low rectal cancer: survey of the Italian Society of Colorectal Surgery // *Tech. Coloproctol.* – 2008. - №12. – P.103–10.
10. Audisio R.A., Papamichael D. Treatment of colorectal cancer in older patients // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2012. -№9. – P.716–25.
11. Ba Z.F., Yokoyama Y., Toth B., et al. Gender differences in small intestinal endothelial function: inhibitory role of androgens // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2004. - №286. – P.452–7.
12. Basdanis G., Papadopoulos V.N., Michalopoulos A., et al. Colorectal cancer in patients over 70 years of age: determinants of outcome// *Tech Coloproctol.* – 2004. - №8. –P.112–5.
13. Beard J.D., Nicholson M.L., Sayers R.D. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective, randomized trial // *Br J Surg.* – 1990. - №77. – P.1095–7
14. Benoist S., Panis Y., Alves A. Impact of obesity on surgical outcomes after colorectal resection // *Am J Surg.* – 2000. - №179(4). – P.275–81.
15. Bertelsen C.A., Andreasen A.H., Jorgensen T., et al. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors// *Colorectal Disease.* – 2010. - №12. –P.37-43.
16. Bertoni C.B., Mendible M., Fleury A.R., et al. Utility of pelvic CT with rectal contrast to identify pelvic abscess and anastomotic leaks // *Gastroenterology.* – 2009. -№136. –P.893.
17. Bisgård A.S., Noack M.W., Klein M., et al. Perioperative statin therapy is not associated with reduced risk of anastomotic leakage after colorectal resection // *Dis Colon Rectum.* – 2013. - №56. –P.980–6.
18. Boccola M.A., Buettner P.G., Rozen W.M., et al. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-

- institution analysis of 1576 patients // *World J Surg.* – 2011. - №35. – P.186–95.
19. Boeken U., Feindt P., Petzold T., et al. Diagnostic value of procalcitonin: the influence of cardiopulmonary bypass, Aprotinin, SIRS and sepsis // *Thoracic Cardiovasc Surg.* – 1998. -№46. –P.348–51.
 20. Bohuon C. A Brief history of procalcitonin // *Intensive Care Medicine.* – 2000. - №26. –P.146–7.
 21. Borowski D.W., Bradburn D.M., Mills S.J., et al. Northern Region Colorectal Cancer Audit Group (NORCCAG). Volume–outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes // *Br J Surg.* – 2010. - №97. – P.1416–30.
 22. Boyle N.H., Manifold D., Jordan M.H., et al. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection// *J Am Coll Surg.* – 2000. - №.191. –P.504.
 23. Branagan G., Finnis D. Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery // *Dis Colon Rectum.* – 2005. - №48. – P.1021–6.
 24. Buchs N.C., Gervaz P., Secic M., et al. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study // *Int J Colorectal Dis.* – 2008. - №23. – P.265–70.
 25. Burton T.P., Mittal A., Soop M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence in bowel surgery: systematic review and meta-analysis of risk factors for colorectal anastomotic leaks randomized, controlled trials // *Dis Colon Rectum.* – 2013. - №56. – P.126–34.
 26. Chambers W.M., Mortensen N.J. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2004. - №18. – P.865–80
 27. Choi G.S., Park I.J., Kang B.M., et al. A novel approach of robotic-assisted anterior resection with transanal or transvaginal retrieval of the specimen for colorectal cancer // *Surg Endosc.* – 2009. - №23. – P.2831–5

28. Choy P.Y., Bissett I.P., Docherty J.G., et al. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3): CD004320.
29. Chromik A.M., Endter F., Uhl W., et al. Pre-emptive antibiotic treatment vs 'standard' treatment in patients with elevated serum procalcitonin levels after elective colorectal surgery: a prospective randomised pilot study // *Langenbecks Arch Surg.* – 2006. - №391. – P.187–94.
30. Clark I.A. The advent of the cytokine storm // *Immunol Cell Biol.* – 2007. - №85(4). – P.271–3.
31. Cong Z.J., Fu C.G., Wang H.T., et al. Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer // *World J Surg.* – 2009. - №33. – P.1292–7.
32. Davies A.H., Bartolo D.C., Richards C., et al. Intraoperative air testing: an audit on rectal anastomosis // *Ann Roy Coll Surg. Engl.* – 1988. - №70(6). – 345–7.
33. Dehni N., Schlegel R.D., Cunningham C., et al. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch-anal anastomosis // *Br J Surg.* – 1998 - №85(8). – P.1114–7.
34. Docherty J.G., McGregor J.R., Akyol A.M., et al. Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery. West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group // *Ann Surg.* – 1995. - №221. – P.176–84.
35. Doeksen A., Tanis P.J, Vrouenraets B.C., et al. Factors determining delay in relaparotomy for anastomotic leakage after colorectal resection // *World J Gastroenterol.* – 2007. - №13. – P.3721–5.
36. Doeksen A., Tanis P.J., Wüst A.F., et al. Radiological evaluation of colorectal anastomoses // *Int J Colorectal Dis.* – 2008. - №23. –P. 863–8.
37. Dostalic J., Martinek I., Vavra P., et al. Laparoscopic colorectal surgery in obese patients // *Obes Surg.* – 2005. - №15. – P.1328–31

38. Eberhard O.K., Haubitz M., Brunkhorst F., et al. Discrimination of Invasive Bacterial Infection and Activation of Systemic Autoimmune Disease by Procalcitonin //J.Am.Soc.Nephrol.–1996. – №7. – P. 1384
39. Eberl T., Jagoditsch M., Klingler A., et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. //Am J Surg.– 2008. – №196. – P.592–8
40. Eckmann P., Kujath T. H., Schiedeck K.H., et al. Bruch Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach //Colorectal Dis. – 2004. – №19. – P.128–33
41. Einenkel J., Holler B., Hoffmeister A. Sonographic diagnosis and Endo-SPONGE assisted vacuum therapy of anastomotic leakage following posterior pelvic exenteration for ovarian cancer without using a protective stoma //J Gynecol Oncol. – 2011. – №22. –P.131–34
42. Enker W.E., Merchant N., Cohen A.M., et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service //Ann Surg. – 1999. –№230. –P.544–52
43. Eriksen M.T., Wibe A., Norstein J., et al. Norwegian Rectal Cancer Group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients //Colorectal Dis. – 2005. – №7. –P.51–7
44. Feng C., Yao R.Q., Huang F.Z., et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer //Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. — 2011. – №31(5). –P.908-10
45. Gadiot R., Dunker M., Mearadji A., et al. Reduction of anastomotic failure in laparoscopic colorectal surgery using antitraction sutures // Surg. Endosc. – 2011. – №25. –P. 68-71
46. Gans S.L., Atema J.J., van Dieren S., et al. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal

- surgery: a systematic review and meta-analysis //Int J Colorectal Dis. – 2015. – №30(7). –P. 861-73
47. Garcia-Granero A., Frasson M., Flor-Lorente B., et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study //Dis Colon Rectum. – 2013. – №56(4). – P.475-83
 48. Garlipp B., Ptok H., Schmidt U., et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery multicenter observational trial // Langenbecks Arch Surg. – 2010. – №395. –P.1031 – 8.
 49. Genentech. Highlights of Prescribing Information for AVASTIN (Bevacizumab). http://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf
 50. Giaccaglia V., Salvi P.F., Cunsolo G.V., et al. Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery //J Crit Care. – 2014. – 29(4). –P.528 – 32
 51. Golub R., Golub R.W., Cantu R. Jr, et al. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses // J Am Coll Surg. – 1997. – №184. – P.364 – 72
 52. Gorissen K.J., Benning D., Berghmans T., et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery // Br J Surg. – 2012. – №99. – P.721 – 7
 53. Gramm H.J., Dollinger P., Beier W. Procalcitonin — ein neuer Marker der inflammatorischen wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit sepsis und Peritonitis // Chir Gastroenterol. – 1995. – №11(2). – P.51-4
 54. Guenaga K.F., Matos D., Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2011 (9) CD001544.

55. Halabi W.J., Kang C.Y., Nguyen V.Q., et al. Epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery: a nationwide analysis of use and outcome // *AMA Surg.* – 2014. – №149. – P.130 – 6
56. Hallbook O., Pahlman L., Krog M., et al. Randomized comparison of straight and colonic J pouch anastomosis after low anterior resection // *Ann Surg.* – 1996. – №224. –P.58–65
57. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? // *Br J Surg.* – 1982. – №69(10). – P.613-6.
58. Holte K., Andersen J., Jakobsen D.H., et al. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery // *Br J Surg.* – 2009. –№96. – P.650 – 4.
59. Holte K., Kehlet H. Epidural analgesia and risk of anastomotic leakage // *Reg Anesth Pain Med.* – 2001. – №26. – P.111 – 7.
60. Hyman N., Manchester T.L., Osler T., et al. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think // *Ann Surg.* – 2007. – №245. – P. 254-8
61. Iancu C., Mocan L.C., Todea-Iancu D. et al. Hostrelated predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer // *J. Gastrointestin Liver Dis.* - 2008. – №17(3). –P.299-303.
62. Janež J., Korać T., Kodre A.R, et al. Laparoscopically assisted colorectal surgery provides better short-term clinical and inflammatory outcomes compared to open colorectal surgery // *Arch Med Sci.* – 2015. – №11(6). – P.1217-6
63. Jatzko G.R., Lisborg P.H., Wette V.M. Extraperitonealization of the anastomosis and sacral drain in restorative surgery for rectal carcinoma: a safety mechanism in the absence of a covering stoma // *Surg Today.*– 1996. – №26. – P.591-6
64. Jorgren F., Johansson R., Damber L., et al. Anastomotic leakage after surgery for rectal cancer: a risk factor for local recurrence, distant

- metastasis and reduced cancer-specific survival // *Colorectal Dis.* –2011. –№13(3). – P.272-83
65. Jung S.H., Yu C.S., Choi P.W., et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery // *Dis Colon Rectum.* – 2008. – №51. – P.902–8.
66. Kang C.Y., Halabi W.J., Chaudhry O.O., et al. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Anterior Resection for Rectal Cancer // *JAMA Surg.* – 2013. – №148(1). – P. 65-71.
67. Karliczek A., Jesus E.C., Matos D., et al. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis // *Colorectal Dis.* – 2006. – №8. –P. 259 – 65.
68. Khoury W., Ben-Yehuda A., Ben-Haim M., et al. Abdominal computed tomography for diagnosing postoperative lower gastrointestinal tract leaks // *J Gastrointest Surg.* – 2009. – №13. – P.1454–8.
69. Kim J.S., Cho S.Y., Min B.S., et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic intracorporal colorectal anastomosis with a double stapling technique // *Am Coll Surg.* – 2009. – №209(6). –P.694-701.
70. Kim M.J., Shin R., Oh H.K., et al. The impact of heavy smoking on anastomotic leakage and stricture after low anterior resection in rectal cancer patients // *World J Surg.* – 2011. – №35. –P. 2806–10.
71. Kingham T.P., Pachter H.L. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment // *J Am Coll Surg* . – 2009. – №208. – P.269 – 78.
72. Kirchhoff P., Dincler S., Buchmann P. A multivariate analysis of potential risk factors for intra-and postoperative complications in 1316 elective laparoscopic colorectal procedures // *Ann. Surg.* – 2008. – №248. – №259-65
73. Kirwan W.O., O'Riordain M. G., Waldron R. Declining indications for abdominoperineal resection // *Br J Surg.* – 1989. – №6(10). – P.1061-3.

74. Komen N., Sliker J., Willemsen P., et al. APPEAL Study Group. Acute phase proteins in drain fluid: a new screening tool for colorectal anastomotic leakage? The APPEAL study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage // *Am J Surg.* – 2014 . – №208(3). – P.317-23.
75. Konishi T., Watanabe T., Kishimoto J., et al. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance // *J Am Coll Surg.* – 2006. – №202. – P.439.
76. Korner H., Nielsen H.J., Soreide J.A., et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. // *J Gastrointest Surg.* – 2009. – №13. – P.1599–606
77. Kruschewski M., Rieger H., Pohlen U., et al. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer // *Int J Colorectal Dis.* – 2007. – №22. – P.919–27.
78. Kudzus S., Roesel C., Schachtrupp A., et al. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage // *Langenbecks Arch Surg.* – 2010. – №395. – P.1025 – 30.
79. Lagoutte N., Facy O., Ravoire A., et al.. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients // *J Visc Surg.* – 2012. – №149(5). – P.345-9.
80. Law W.I., Chu K.W., Ho J.W., et al. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision // *Am J Surg.* – 2000. – №179. – P.92–6.
81. Leichtle S.W., Mouawad N.J., Welch K.B., et al. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy // *Dis Colon Rectum.* – 2012. – №55. – P.569–75.
82. Leung J.M., Dzankic S. Relative importance of preoperative health status versus intraoperative factors in predicting postoperative adverse outcomes

- in geriatric surgical patients // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2001. – №49. – P.1080-5
83. Lipska M.A., Bissett IP, Parry BR, et al. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk // *ANZ J Surg.* – 2006. – №76(7) – P.579-85
84. Lovegrove R.E., Constantinides V.A., Heriot A.G., et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients // *Ann Surg.* – 2006. – №244. – P.18–26.
85. Mahajna A., Krausz M., Rosin D. et al. Bowel preparation is associated with spillage of bowel contents in colorectal surgery // *Dis. Colon Rectum.* – 2005. – №48. – P.1626-31.
86. Mäkelä J.T., Kiviniemi H., Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis // *Dis Colon Rectum.* – 2003. – №46. – P.653–60.
87. Mamidanna R., Almoudaris A.M., Faiz O. Is 30-day mortality an appropriate measure of risk in elderly patients undergoing elective colorectal resection? // *Colorectal Dis.* – 2012. – №14. –P.1175–82.
88. Masoomi H., Luo R., Mills S., et al. Compression anastomosis ring device in colorectal anastomosis: a review of 1180 patients // *Am J Surg.* – 2013. – №205. –P.447–51.
89. Matthiessen P., Hallböök O., Andersson M., et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum // *Colorectal Dis.* – 2004. – №6. – P.462–9.
90. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery // *Intensive Care Med.* –1998. – №24. –P.680-4.
91. Meisner M. Procalcitonin (PCT) A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. New York: Thieme Stuttgart 3-13-105503-0; 2000.

92. Meyers M.A. Griffiths' point: critical anastomosis at the splenic flexure. Significance in ischemia of the colon // *AJR Am J Roentgenol.* – 1976. – №126. – P.77
93. Miles E.J. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and terminal portion of the pelvic colon // *The Lancet.* – 1908. – P.1812-3.
94. Montagnana M., Minicozzi A.M., Salvagno G.L., et al. Postoperative variation of C-reactive protein and procalcitonin in patients with gastrointestinal cancer// *Clin Lab.* – 2009. – №55. – P.187–92
95. Moullec J.M., Jullienne A., Chenais J., et al. The complete sequence of human preprocalcitonin // *FEBS.* – 1984. – №167. – P.93-7.
96. Nash G.M., Row D., Weiss A., et al. A predictive model for lymph node yield in colon cancer resection specimens // *Ann Surg.* – 2011. – №253. – P.318–22
97. Nelson R.L., Glenny A.M., Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database System Rev* 2009; (1) CD001181.
98. Nesbakken A., Nygaard K., Lunde O.C., et al. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges // *Colorectal Dis.* – 2005. – №7. –P.576–81.
99. Neutzling C.B., Lustosa S.A., Proenca I.M., et al. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2) CD003144.
100. Nicksa G.A., Dring R.V., Johnson K.H., et al. Anastomotic leaks: what is the best diagnostic imaging study? // *Dis Colon Rectum.* – 2007. – №50. – P.197 – 203.
101. Nisar P.J., Lavery I.C., Kiran R.P. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – №16. –P.1750–7.

102. Oberhoffer M., Karzai W., Meier-Hellmann A et al. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis // Crit Care Med. – 1999. – №27(9). –P.1814-8.
103. Ordemann J., Jacobi C.A., Schwenk W., et al. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections //Surg Endosc. – 2001. – №15(6). – P.600-8.
104. Park J.S., Choi G.S., Kim S.H., et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group //Ann Surg. – 2013. – №257. – P.665–71.
105. Paun B.C., Cassie S., MacLean A.R., et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer //Ann Surg. – 2010. – №251. – P.807.
106. Peel A.L., Taylor E.W. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group //Ann R Coll Surg England. – 1991. – №73. – P.385–8.
107. Peeters K., Tollenaar R.A., Marijnen C.A., et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer // Br J Surg. – 2005. – №92. – P.211–6.
108. Pikarsky A.J., Saida Y., Yamaguchi T. et al. Is obesity a high-risk factor for laparoscopic colorectal surgery //Surg. Endosc. – 2002. – №16. – P.855-8
109. Platell C., Barwood N., Dorfmann G., et al. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery //Colorectal Dis. – 2007. – №9. – P.71.
110. Popping D.M., Elia N., Van Aken H.K., et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials //Ann Surg. – 2014. – №259. – P.1056–67.

111. Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W. et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer //Surgery. – 2010. – №147(3). – P.339-51
112. Ravitch M. M. Varieties of stapled anastomoses in rectal resection //Surg Clin North Am. – 1984. – №64(3). – P.543-4.
113. Reith H.B., P. Lehmkuhl, W. Beier, et al. Procalcitonin — ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis //Chir Gastroenterol. – 1995. – №11(2). – P.47-50.
114. Richards C.H., Campbell V., Ho C., et al. Smoking is a major risk factor for anastomotic leak in patients undergoing low anterior resection // Colorectal Dis. – 2012. – №14. – P.628–33.
115. Robles Campos R., Garcia Ayllon J., Parrilla Paricio P., Cifuentes Tebar J., Lujan Mompean J.A., Liron Ruiz R., Torralba Martinez J.A., Molina Martinez J. Management of the perineal wound following abdominoperineal resection: prospective study of three methods // Br J Surg. – 1992. – №79. – P.29-31
116. Rondelli F., Bugiantella W., Vedovati M.C., et al. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and meta-analysis // Colorectal Dis. – 2014. – №16. – P.35–42.
117. Roos D., Dijksman L.M., Tijssen J.G., et al. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery //Br J Surg. – 2013. – №100. – P.1579–88.
118. Rose J., Schneider C., Yildirim C., et al. Complications in laparoscopic colorectal surgery: results of a multicentre trial // Tech Coloproctol. – 2004. – №8. – P.25–8.
119. Rullier E., Laurent C., Garrelon J.L., et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer // Br J Surg. – 1998. – №85. – P.355–8

120. Sadahiro S., Suzuki T., Tanaka A., et al. Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: prospective randomized trial //Surgery. – 2014. – №155. – P.493–503.
121. Scabini S., Rimini E., Romairone E., et al. Colon and rectal surgery for cancer without mechanical bowel preparation: one-center randomized prospective trial //World J Surg Oncol. – 2010. – №8. – P.35.
122. Schiffmann I., Czcan S., Schwarz F. et al. Colorectal cancer in the elderly – surgical treatment and long-term survival // Int.J. Colorectal. Dis. – 2008. – №23. – P.601-10.
123. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R., et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial //Lancet. – 2009. – №373. – P.811–20.
124. Shamiyeh A., Szabo K., Ulf Wayand W., et al. Intraoperative endoscopy for the assessment of circular-stapled anastomosis in laparoscopic colon surgery //Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. –2012. – №22. – P.65–7.
125. Slieker J.C., Komen N., Mannaerts G.H., et al. Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses //Arch Surg. – 2012. – №147. – P.447–52.
126. Slim K., Vicaut E., Launay-Savary M.V., et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery // Ann Surg.– 2009. – №249. – №203–9.
127. Smith S.R., Connolly J.C., Crane P.W., et al. The effect of surgical drainage materials on colonic healing // Br J Surg.– 1982. – №69. – P.153–5.

128. Sorensen L.T., Jorgensen T., Kirkeby L.T et al. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery // *Br J Surg.* – 1999. – №86. – P.927–31.
129. Sriskandan S., Altmann D.M. The immunology of sepsis // *J Pathol.* – 2008. – №214(2). – P.211–23.
130. Suding P., Jensen E., Abramson M.A., et al. Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection // *Arch Surg.* – 2008. – №143(9). – P.907-12
131. Sutton C.D., Marshall L.J., Williams N., et al. Colorectal anastomotic leakage often masquerades as a cardiac complication // *Colorectal Dis.*– 2004. – №6. – P.21–2.
132. Taflampas P., Christodoulakis M., Tsiftsis D. Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection for Rectal Cancer: Facts, Obscurity, and Fiction // *Surg Today.* – 2009. – №39. – P.183–8.
133. Takayuki A., Masashi T., Seiichiro Y. et al. Risk Factors for Anastomotic Leakage Following Intersphincteric Resection for Very Low Rectal Adenocarcinoma // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* – 2010. – №14. – P.104-11.
134. Teeuwen P.H., de Geus-Oei L.F., Hendriks T., et al. Hybrid 18F-FDG PET/CT of colonic anastomosis. A possibility to detect anastomotic leakage? // *Nuklearmedizin.* – 2012. – №51. – P.252–6.
135. Tjandra J.J., Kilkenny J.W., Buie W.D., et al. Standards Practice Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised) // *Dis Colon Rectum.* – 2005. – №48(3). – P.411-23.
136. Tortorelli A.P., Alfieri S., Sanchez A.M. et al. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: incidence, risk factors, and management // *Am Surg.* – 2015. – №81(1). – P.41-7.
137. Trencheva K., Morrissey K.P., Wells M., et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection:

- prospective study on 616 patients // *Ann Surg.* – 2013. – №257. – P.108 – 13.
138. Tresallet C., Royer B., Godiris-Petit G., et al. Effect of systemic corticosteroids on elective left-sided colorectal resection with colorectal anastomosis // *Am J Surg.* – 2008. – №195. – P.447–51.
139. University of Melbourne Colorectal Group. Systemic Timentin is superior to oral tinidazole for antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery// *Dis Colon Rectum.* – 1987. – №30. – P.786–9.
140. Van't Sant H.P., Weidema W.F., Hop W.C., et al. The influence of mechanical bowel preparation in elective lower colorectal surgery // *Ann Surg.* – 2010. – №251. – P.59–63.
141. Vignali A., Fazio V.W., Lavery I.C., et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1014 patient // *J Am Coll Surg.* – 1997. – №185. – P.105–13.
142. Vignali A., Gianotti L., Braga M., et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak// *Dis Colon Rectum.* – 2000. – №43. – P.76.
143. Volk A., Kersting S., Held H.C., et al. Risk factors for morbidity and mortality after single-layer continuous suture for ileocolonic anastomosis// *Int J Colorectal Dis.* – 2011. – №26. P.321–7.
144. Warschkow R., Steffen T., Thierbach J., et al. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis // *Ann Surg Oncol.* – 2011. – № 18. – P.2772–82.
145. Waterland P., Ng J., Jones A., et al. Using CRP to predict anastomotic leakage after open and laparoscopic colorectal surgery: is there a difference? // *Int J Colorectal Dis.* – 2016. – №7: [Epub ahead of print]
146. Watson A.J., Krukowski Z.H., Munro A. Salvageoflarge bowel anastomotic leaks // *Br J Surg.* – 1999. – №86. – P.499–500.

147. Welsch T., Müller S.A., Ulrich A., et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery //Int J Colorectal Dis. – 2007. – №22. – P.1499–507.
148. Whelan R.L., Franklin M., Holubar S.D., et al. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans //Surg Endosc. – 2003. – №17(6). – P.972-978
149. Yang L., Huang X.E., Zhou J.N. Risk assessment on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: an analysis of 753 patients //Asian Pac J Cancer Prev. – 2013. – №7. – P.4447-53.
150. Yeh C.Y., Changchien C.R., Wang J.Y. et al. Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients //Ann Surg. – 2005. – №241. – P.9–13
151. Zaharie F., Mocan L., Tomue C. et al. Risk factors for anastomotic leakage following colorectal resection for cancer //Chirurgia (Bucur). - 2012. – №107(1). – P.27-32.
152. Zawadzki M., Czarnecki R., Rzaca M., et al. C-reactive protein and procalcitonin predict anastomotic leaks following colorectal cancer resections - a prospective study //Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.– 2016. – №10(4). – P.567-73.
153. Zbar A.P., Nir Y., Weizman A., et al. Compression anastomoses in colorectal surgery: a review. //Tech Coloproctol. – 2012. – №16. – P.187–99.
154. Zhu Q.L., Feng B., Lu A.G., et al. Laparoscopic low anterior resection for rectal carcinoma: complications and management in 132 consecutive patients // World J Gastroenterol. – 2010. – №16(36). – P. 4605-10
155. Ziegler M.A., Catto J.A., Riggs T.W., et al. Risk factors for anastomotic leak and mortality in diabetic patients undergoing colectomy: analysis

from a statewide surgical quality collaborative // Arch Surg. – 2012. – №147. – P.600–5.

156. Zmora O., Mahajna A., Bar-Zakai B., et al. Is mechanical bowel preparation mandatory for left-sided colonic anastomosis? Results of a prospective randomized trial // Tech Coloproctol. – 2006. – №10. – P.131–5.