

На правах рукописи

ТАРАСОВ МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ

ФАКТОРЫ РИСКА И РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ
НИЗКИХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ

14.01.17 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2016

Работа выполнена в ФГБУ "ГНЦК имени А.Н. Рыжих" Минздрава России
(директор – д.м.н., проф. Ю.А. Шельгин)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Рыбаков Евгений Геннадиевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской
хирургии №1 лечебного факультета
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.
Евдокимова» Минздрава России

Луцевич Олег Эммануилович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий учебной частью кафедры
колопроктологии ГБОУ ДПО «РМАПО»
Минздрава России

Севостьянов Сергей Иванович

**Ведущая организация: ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского»
Минздрава России**

(директор – академик РАН, д.м.н., проф. А.Ш. Ревшвили)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 года в «__» часов на
заседании диссертационного совета Д-208.021.01 при ФГБУ «ГНЦК им.
А.Н. Рыжих» Минздрава России по адресу: 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила 2
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦ колопроктологии
им. А.Н. Рыжих» Минздрава России по адресу: 123423, г. Москва, ул. Саляма
Адила 2 и на сайте: www.gnck.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Костарев Иван Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Возможность формирования анастомозов в абдоминальной хирургии стала неотъемлемой частью реконструктивного этапа оперативных вмешательств, позволяющих сохранить непрерывность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В настоящее время формирование тонко- и толстокишечных соустьев возможно практически на любом сегменте ЖКТ, включая низкие колоректальные и колоанальные анастомозы. С внедрением в практику циркулярных сшивающих аппаратов низкая передняя резекция прямой кишки (НПР) стала рутинной операцией в структуре сфинктеросохраняющих вмешательств [Kirwan W.O., 1989].

В отличие от относительно невысокой частоты возникновения несостоятельности анастомозов (НА) при формировании последних на перитонизированных участках тонкой и ободочной кишки (не более 3%) [Buchts N.C., 2008; Choy P.Y., 2008], частота НА при НПР достигает 8-17% [Половинкин В.В., 2016; Platell С., 2007; Takayuki A., 2010]. Даже формирование «идеального» колоректального анастомоза (адекватное кровоснабжение, отсутствия натяжения между анастомозируемыми участками, герметичность) [Boyle N.H., 2000; Vignali A., 2000], не гарантирует отсутствие НА в послеоперационном периоде, что объясняется целым рядом обстоятельств, тем или иным образом определяющим риск развития данного осложнения [Borowski D.W., 2010; Mäkelä J.T., 2003; Nash G.M., 2011; Trencheva K., 2013].

Проходя в своем развитии несколько этапов от бессимптомного течения до локального воспаления и заканчивая развитием генерализованного сепсиса, НА является основной причиной высокой послеоперационной летальности [Buchts N.C., 2008; Chambers W.M., 2004]. Запоздалая 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 [Platell С., 2007]. НА является причиной увеличения сроков пребывания пациентов в стационаре до 5-6 недель, что напрямую отражается на стоимости лечения данной категории больных [Akiyoshi T., 2011; Alves A., 2002].

Большинство используемых в современной практике клинических и лабораторных тестов оценки воспалительного процесса (лейкоцитоз, тахикардия, тахипноэ) являются следствием ответа иммунной системы и, таким образом, отражают лишь тяжесть инфекционного процесса у пациента [Clark I.A., 2007; Sriskandan S., 2008]. Регистрация повышенного уровня цитокинов в случае имеющегося очага инфекции у больного может служить основой ранней диагностики НА до развития клинических проявлений осложнения [Clark I.A., 2007]. По данным литературы, среди множества белков острой фазы воспаления наибольшую ценность представляют прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ) по причине избирательной корреляции их уровня с имеющейся бактериальной инфекцией, являющейся следствием НА [Bohuon С., 2000; Eberhard O.K., 1996]. Проведенные ранее исследования доказали диагностическую ценность ПКТ и СРБ в отношении ранней диагностики НА у пациентов, перенесших оперативное вмешательство, связанное с формированием анастомоза на ободочной и прямой кишке [Giaccaglia V., 2014; Waterland P., 2016; Zawadzki M., 2016].

В литературе проанализировано большое количество факторов риска несостоятельности колоректального анастомоза. Явным недостатком проведенных ранее исследований является разнородность групп хирургических вмешательств, что затрудняет интерпретацию результатов. Отсутствие отечественных исследований, которые бы давали истинную частоту несостоятельности аппаратного анастомоза при наличии отключающей стомы после тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) стало поводом для проведения 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.

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 исследования

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.

Практическое значение 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 и С-реактивный белок 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.

Основные 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 развернутой клинической картины.

4. Значения ПКТ и СРБ выше определенных точек отсечки являются надежным тестом выявления больных с НА из общей когорты после ННР.
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.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследований внедрены в практику работы хирургических отделений ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры колопроктологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного последиplomного образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства Здравоохранения России.

Апробация работы

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной конференции с участием онкологического отдела ободочной кишки и отдела онкопроктологии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России 14 июня 2016 года.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на:

1. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы колопроктологии» (Смоленск, 23-24 октября 2014 г.).

2. 9 Съезде Европейского Общества Колопроктологов (Барселона 24-26 сентября 2014 г.).
3. Научно-практической конференции молодых ученых РМАПО «Современная медицина: традиции и инновации». (Москва, 22-23 апреля 2015 г.).
4. Международном Объединенном Конгрессе Ассоциации колопроктологов России и первом ESCP/ECCO региональном мастер-классе (Москва, 16-18 апреля 2015 г.).
5. Научно-практических конференциях Государственного научного центра колопроктологии Минздрава России, Москва, 2014, 2015 гг.
6. 10 Съезде Европейского Общества Колопроктологов (Дублин 23-25 сентября 2015 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 2 статьи в журналах из перечня изданий, рекомендованных ВАК, а также 3 тезиса в отечественных и зарубежных сборниках.

Личное участие автора

Автором лично проведена работа по клиническому обследованию пациентов, выполнен анализ и статистическая обработка полученных клинико-лабораторно-инструментальных данных, подготовлен материал для публикаций, выполнено написание диссертации и автореферата.

Структура и объем диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В основу диссертационного исследования легли результаты лечения 100 больных, оперированных в объеме ТМЭ/НПР открытым/ лапароскопическим доступом в период с 2013 по 2015 гг..

Критерием включения в исследование была операция в объеме НПР с ТМЭ и формированием аппаратного колоректального анастомоза с наличием превентивной илео-/трансверзостомы. Из общего числа больных 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 (Табл. 1).

Таблица 1. Распределение опухолей по стадии TNM

Стадия TNM*	n (%)
Стадия 0 урТ0N0M0	2 (2,3%)
Стадия I рТ1-2N0M0	22 (25,0%)
Стадия II рТ3-4N0M0	33 (37,5%)
Стадия III рТ1-4N1-2M0	24 (27,3%)
Стадия IVТ1-4N0-2M1	7(7,9%)

* % вычислены от числа аденокарцином (n=88)

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 (Табл. 2).

Таблица 2. Характеристика операций

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

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

В рамках предоперационного обследования всем пациентам проводился комплекс диагностических мероприятий, включающий клинический осмотр, а также лабораторные и инструментальные исследования по поводу основного заболевания (колоноскопия с патоморфологическим исследованием биоптата, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, магнитно-резонансная томография органов малого таза, онкомаркеры). Дополнительным, в рамках протокола исследования, было проведение рентгенконтрастного исследования низведенной кишки с целью оценки целостности сформированного колоректального анастомоза на 7-е сутки послеоперационного периода. Данную процедуру выполняли всем больным без клинических признаков НА. Диагноз рентгенологической несостоятельности устанавливали при выявлении контрастного вещества за пределами кишечной стенки по линии анастомоза или слепой культы низведенной кишки при формировании резервуара «бок в конец». Всем больным проводилось трехкратное ежедневное 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 отсечения и приняты к дальнейшему анализу в качестве потенциальных маркеров НА. Также, в качестве дополнительных лабораторных методов было использовано измерение уровня прокальцитонина и С-реактивного белка, в качестве потенциальных предикторов НА на 3-и и 6-е сутки послеоперационного периода.

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 [Rahbari N.N., 2010] (Табл. 3).

Таблица 3. 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

С целью графического представления анализируемых потенциальных факторов риска и предикторов НА для количественных переменных была выбрана точка, разделяющая исследуемый ряд переменных на две части.

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 неоадьювантной 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).

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.

Характер и тяжесть послеоперационных осложнений (Табл. 4) оценивали по классификации Clavien P.A., Dindo D. (2004). В послеоперационном периоде было 2 летальных исхода. Причиной первого служила НА культи 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. Отметим, что у этих больных целостность анастомоза была подтверждена рентгенологически.

Таблица 4. 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)
Экссудативный 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

Частота клинической НА (степени B и C) составила 11%; по данным рентгенологического исследования (степень A) – еще у 9% пациентов была выявлена экстравазация контрастного вещества. Таким образом, общая частота несостоятельности колоректального анастомоза составила 20%. Из 11 человек с клинической НА релапаротомия и разобщение анастомоза потребовалась четырем пациентам. 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 продолжительность вмешательства, способ оперативного доступа, уровень перевязки нижней брыжеечной артерии, вид анастомоза, способ дренирования, мобилизация левого изгиба, не выявлено значимого влияния на частоту НА ($p>0,05$) (Рис. 1).

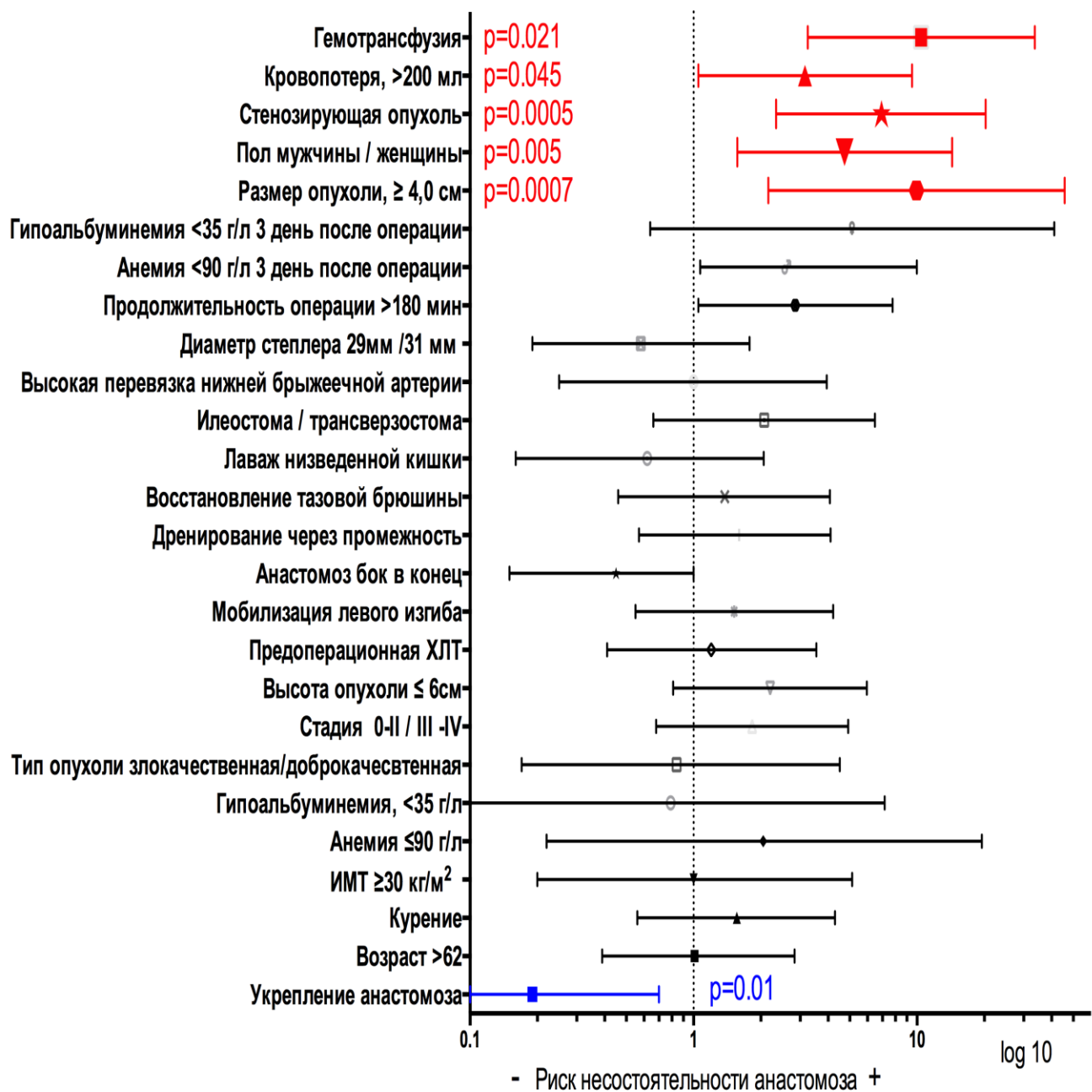


Рисунок 1. Факторы риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов (унивариантный анализ)

Единственным независимым фактором, показавшим значение в модели логистической регрессии и достоверно увеличивающим частоту возникновения данного осложнения, стал факт интраоперационного переливания компонентов крови ($p=0,05$) (Табл.5).

Таблица 5. Параметры уравнения логистического регрессионного анализа для зависимой переменной – несостоятельности анастомоза

Фактор риска	Вальда с ²	Стандартизированный коэффициент	р
Мужской пол	0,677	0,613	0,434
Размер опухоли ≥ 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
Интраоперационное переливание компонентов крови	0,760	3,836	0,050

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°С против 37,3°С (p=0,0001)], так и в последующем [38,2°С против 36,8°С (p=0,0001)] (Рис.2).

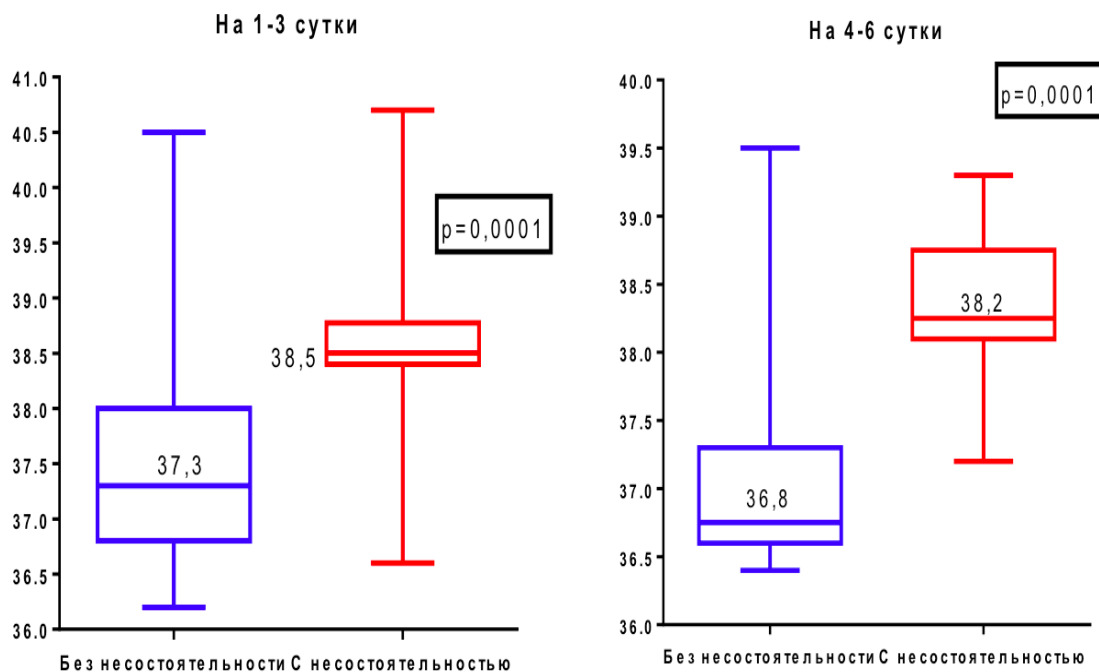


Рисунок 2. Эпизоды лихорадки у пациентов после операции в период первых шести суток.

Высокая чувствительность (90%) и отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ) – 97% для точки отсечения 38,0°C демонстрируют ценность данного маркера и в отношении его корреляции с НА среди больных с данным осложнением и, напротив, отсутствие НА среди пациентов с температурой тела ниже указанного порогового значения в период первых трех суток послеоперационного периода. В то же время, лихорадка в данном случае является уже проявлением воспалительного процесса, о чем свидетельствует 100% чувствительность 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°C против 38,4°C) говорит о невысокой прогностической ценности лихорадки среди больных с НА (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°C) и с рентгенологической НА (38,1°C) на 4-6 сутки 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 отсечения 38,0°C в указанный срок сравнения позволяет делать вывод о высокой степени вероятности 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 (Рис.3). 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 в отсутствии клинических проявлений. Высокая чувствительность ПКТ на третьи сутки послеоперационного периода 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 НА в сравнении со степенью тяжести А (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 возможность с его помощью оценить тяжесть состояния пациента в динамике.

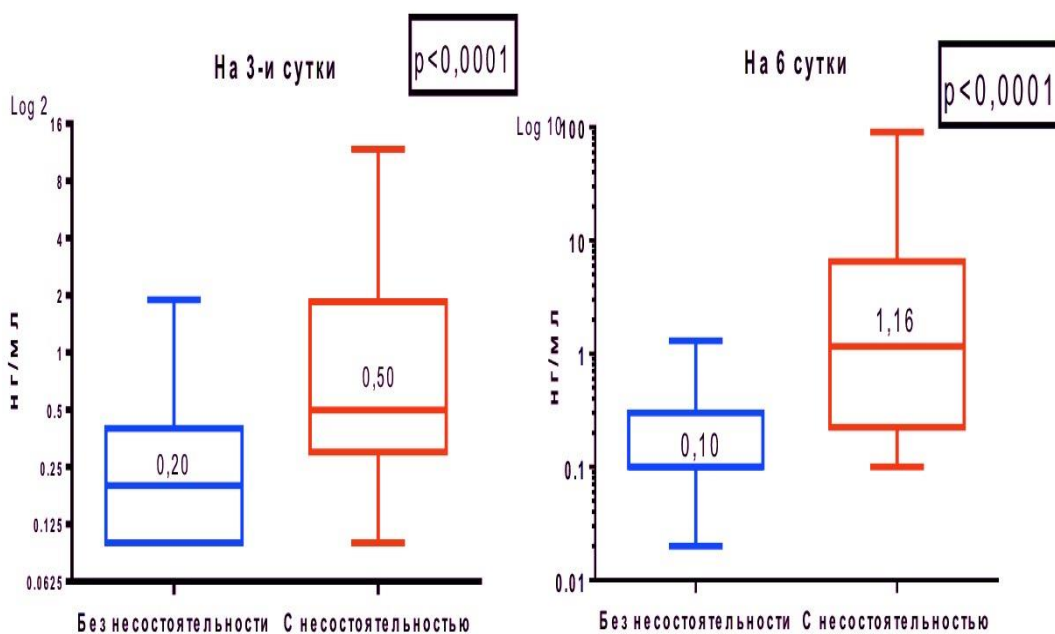


Рисунок 3. Сравнение уровней ПКТ у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде.

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 его

корреляцию с воспалением (Рис.4). В отношении третьего дня после операции, для СРБ в сравнении с ПКТ в динамике имеется другая тенденция: отмечается снижение уровня последнего с течением времени как при неосложнённом, так и осложненном течении послеоперационного периода. Отсутствие статистических отличий ($p=0,9$) в уровне СРБ среди больных с НА степенью тяжести А и В/С демонстрирует способность маркера реагировать на минимальное воспаление, не отражая истинной тяжести состояния пациента. Более того, высокая чувствительность СРБ в отношении рентгенологической НА 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 рентгенологической НА ($p=0,96$). 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.

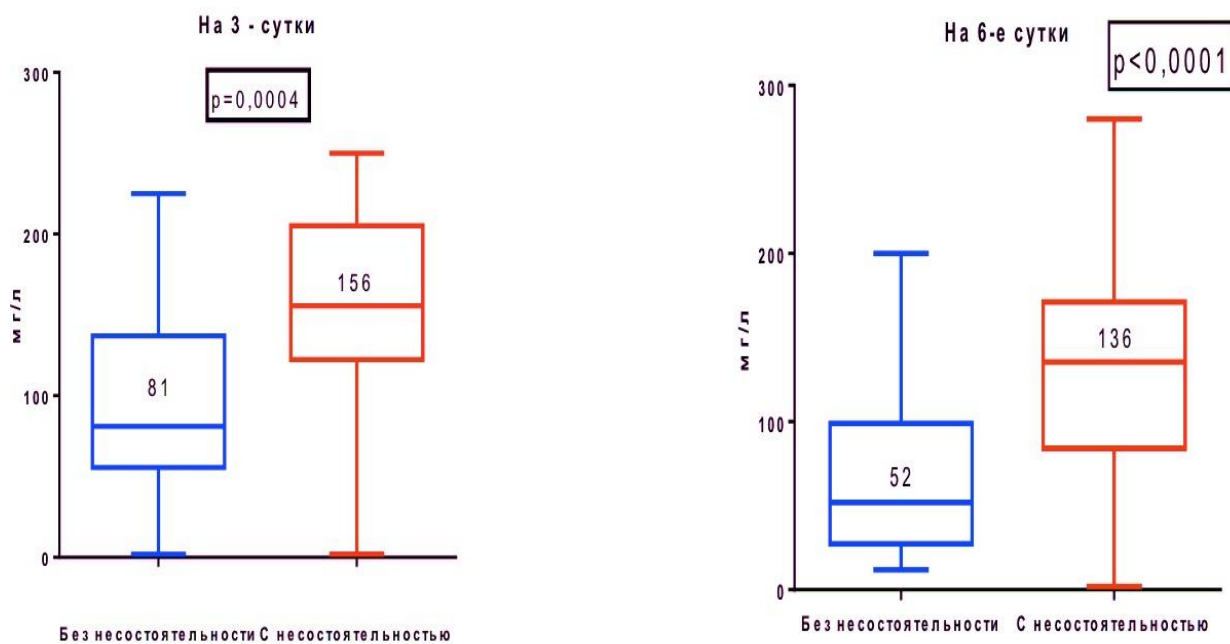


Рисунок 4. Сравнение уровней СРБ у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с НА и без НА

Таким образом, нормальный уровень ПКТ и СРБ может быть критерием оценки возможности безопасного удаления дренажа и выписки больного из стационара. Высокая ОПЗ во всех случаях (не менее 90%) для выбранных пороговых значений позволяет с большой долей вероятности исключать НА у пациентов с показателями ниже выбранных точек отсечения.

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 значимо 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 100 мг/л, соответственно, могут быть использованы в качестве надежных маркеров целостности анастомоза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тарасов М.А., Рыбаков Е.Г., Пикунов Д.Ю. Факторы риска развития несостоятельности аппаратных колоректальных анастомозов при низких передних резекциях прямой кишки// Лечение и профилактика. – 2014. - №3(11). - С. 66-73.
2. Тарасов М.А., Пикунов Д.Ю., Зароднюк И.В., Елигулашвили Р.Р., Рыбаков Е.Г., Шельгин Ю.А. Факторы риска несостоятельности низких

- колоректальных анастомозов// Клиническая и экспериментальная хирургия им. акад. Б.В. Петровского. – 2016. - №2(12). - С. 82-90.
3. Тарасов М.А., Корнева Т.К., Лягина И.А., Михальченко В.А., Пикунов Д.Ю., Рыбаков Е.Г. Уровень прокальцитонина и С-реактивного белка как предиктора ранней несостоятельности низких колоректальных анастомозов// Колопроктология. – 2014. - №3 (приложение). - С. 78-79.
 4. Тарасов М.А., Корнева Т.К., Лягина И.А., Михальченко В.А., Пикунов Д.Ю., Рыбаков Е.Г. Ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов// Колопроктология. – 2015. - №1 (приложение). - С. 130.
 5. M. Tarasov, E. Rybakov, D. Pikunov, E. Khomyakov. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leakage after low anterior resection // Colorectal Disease. 2015 – 17:2. - P.6.