

**Министерство здравоохранения Российской Федерации**  
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение**  
**дополнительного профессионального образования**  
**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО**  
**ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

*На правах рукописи*

**МАКСИМКИН АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ**

**ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ВЫБОРА ПРЕВЕНТИВНОЙ СТОМЫ ПРИ НИЗКОЙ**  
**ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ**

**3.1.9. Хирургия**

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

**Научный руководитель:**  
**доктор медицинских наук, доцент**  
**Багателья Зураб Антонович**

**Москва 2024 г.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>15</b>
1.1. Определение и эпидемиология рака прямой кишки в мире и в России .....	15
1.2. Современные методы хирургического лечения рака прямой кишки .....	18
1.3. Выбор варианта превентивной стомы при резекции прямой кишки по данным литературы .....	22
1.4. Причины и предикторы обезвоживания при илеостомии .....	30
1.5. Особенности процесса всасывания в тонкой и толстой кишке.....	36
1.6. Морфологическое строение стенки тонкой кишки .....	37
1.7. Заключение .....	39
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>42</b>
2.1. Дизайн исследования и критерии включения пациентов .....	42
2.2. Характеристика клинических наблюдений .....	44
2.3. Протокол обследования и подготовки пациентов к операции.....	49
2.3.1. Методы обследования пациентов.....	49
2.3.2. Подготовка пациентов к оперативному вмешательству .....	51
2.4. Краткое описание методики передней резекции прямой кишки .....	53
2.5. Техника формирования превентивных стом и реконструктивно-восстановительных вмешательств.....	54
2.5.1. Формирование превентивной двухствольной илеостомы .....	54
2.5.2. Формирование превентивной двухствольной трансверзостомы .....	55
2.5.3. Реконструктивная операция по восстановлению непрерывности тонкой кишки.....	56
2.5.4. Реконструктивная операция по восстановлению непрерывности толстой кишки.....	57
2.6. Методика биопсии стенки тонкой кишки.....	59

2.6.1. Методика интраоперационной биопсии при формировании илеостомы ..	59
2.6.2. Методика предоперационной эндоскопической биопсии .....	60
2.7. Морфологическая оценка и описание микропрепаратов .....	60
2.8. Протокол ведения пациентов в послеоперационном периоде .....	61
2.9. Статистическая обработка данных .....	63
<b>ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕДИКТОРОВ ОБЕЗВОЖИВАНИЯ И ПОВТОРНОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕВЕНТИВНОЙ ИЛЕОСТОМОЙ .....</b>	<b>64</b>
3.1. Характеристика пациентов и выполненных хирургических вмешательств ....	64
3.2. Особенности течения послеоперационного периода после резекции прямой кишки с формированием превентивной илеостомы.....	68
3.3. Результаты исследования морфологического состояния слизистой оболочки при формировании превентивной илеостомы.....	70
3.4. Характеристика динамики изменений состояния слизистой оболочки тонкой кишки у пациентов после формирования превентивной илеостомы .....	74
3.5. Анализ предикторов обезвоживания и повторной госпитализации у пациентов с превентивной илеостомой .....	79
3.6. Шкала оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации пациентов с превентивной илеостомой .....	82
<b>ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ С ФОРМИРОВАНИЕМ ПРЕВЕНТИВНЫХ СТОМ.....</b>	<b>86</b>
4.1. Результаты лечения пациентов с превентивной трансверзостомой .....	86
4.1.1. Характеристика пациентов и выполненных хирургических вмешательств .....	86
4.1.2. Особенности течения послеоперационного периода после резекции прямой кишки с формированием превентивной трансверзостомы .....	88
4.2. Результаты лечения пациентов с рандомизированным выбором варианта превентивной стомы .....	90

4.2.1. Характеристика пациентов и выполненных хирургических вмешательств .....	90
4.2.2. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с рандомизированным выбором варианта превентивной стомы .....	93
4.3. Результаты лечения пациентов с персонализированным выбором варианта превентивной стомы .....	94
4.3.1. Характеристика пациентов и выполненных хирургических вмешательств .....	95
4.3.2. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с персонализированным выбором превентивных стом .....	97
4.4. Сравнение результатов оперативного лечения пациентов с рандомизированным и персонализированным выбором варианта превентивной стомы.. .....	99
4.5. Особенности выполненных реконструктивно-восстановительных операций.....	102
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>106</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>117</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>118</b>
<b>ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>119</b>
<b>СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ .....</b>	<b>120</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>121</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы диссертационного исследования

За последние 20 лет колоректальный рак (КРР) в России по распространенности переместился с шестого на первое место в структуре злокачественных новообразований, и по данным за 2022 г. составил 83693 случая, что составляет 13,2% от всех онкологических заболеваний [12, 38].

В России в 2022 г. выявлено 41447 смертей от КРР, что составило 13,3% от всех онкологических заболеваний, данная патология заняла 2 место по летальности после рака легкого (51887 случаев – 16,6%) [38].

В структуре летальности у мужчин в России КРР занимает 2 место (11,9%) после рака легкого (25,1%), у женщин 2 место (14,8%) после рака молочной железы (15,0%) [38].

Рак прямой кишки (РПК) является второй по встречаемости формой колоректального рака после рака ободочной кишки [8, 38]. По прогнозам, число случаев РПК будет увеличиваться в течение как минимум следующих двадцати лет в результате старения населения как развитых, так и развивающихся стран [8, 9, 38].

Основным методом лечения РПК был и остается хирургический. Резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ) до настоящего времени остается основной операцией при данном заболевании [21]. Целью оперативного лечения являются малоинвазивные, сфинктер-сохраняющие и функционально выгодные операции, позволяющие улучшить качество жизни пациентов. После введенной в практику Heald в 1982 году ТМЭ риск местного рецидива опухоли снизился до 10% [20].

Одним из грозных осложнений хирургических операций, сопровождающихся формированием низкого колоректального анастомоза, является его несостоятельность [1, 30].

Для профилактики фатальных последствий несостоятельности колоректального анастомоза повсеместно используют превентивные кишечные стомы – илео- или трансверзостому [23, 74, 87].

В настоящее время данными рандомизированных исследований показано, что превентивные стомы позволяют снизить риск именно развития тяжелых клинических проявлений возникшей несостоятельности колоректального анастомоза, не влияя при этом на ее частоту [1, 59]. Снижается частота развития перитонита, абсцессов малого таза и брюшной полости, и как следствие - снижается летальность [70, 74, 87].

Вместе с тем, в исследованиях обнаруживаются противоречия по поводу эффективности превентивных стом. Подавляющее большинство авторов стремится минимизировать частоту их формирования, заменив стомы другими приемами, позволяющими обезопасить анастомоз или предупредить осложнения несостоятельности, или работают над усовершенствованием методик формирования низких колоректальных анастомозов [2, 5, 13, 74]. Несмотря на это в настоящее время невозможно отказаться от превентивных стом, так как наиболее эффективный метод, позволяющий снизить клинические проявления возникшей несостоятельности колоректального анастомоза и частоту летальности, пока еще не найден [74].

Однако, велико количество осложнений, связанных и с самим формированием стомы. Сообщается, что суммарное количество осложнений при колостоме и илеостоме одинаково, различается лишь их профиль. В группе илеостом чаще встречается парез и обезвоживание, а в группе колостом – ретракция и послеоперационная грыжа [6, 70].

Значительное количество исследований сообщают в первую очередь о специфическом осложнении превентивных илеостом, которое, в основном, связано с водно-электролитными нарушениями, развивающимися вследствие уменьшения всасывания жидкости и электролитов – это развитие обезвоживания, ведущего к острой преренальной почечной недостаточности, что вызывает случаи повторной госпитализации для коррекции указанных нарушений [43]. По данным авторов, эти

состояния возникают из-за того, что при формировании превентивной петлевой илеостомы толстая кишка перестает участвовать в пассаже кишечного содержимого, а значит, теряется значительная поверхность всасывания [6, 68].

К осложнениям превентивных илеостом относятся не только негативные изменения со стороны водно-электролитного баланса [64]. Алиев И.И. (2023 г.) провел исследование, и, сравнивая колостому и илеостому, представил следующие результаты: в послеоперационном периоде в группе пациентов с колостомой чаще встречалась острая кишечная непроходимость, а в группе пациентов с илеостомой отмечен больший процент перистомального дерматита (3%) [3].

По данным других авторов кишечная непроходимость чаще встречается при формировании илеостомы [97]. Возможным предиктором кишечной непроходимости является толщина передней брюшной стенки, так Sasaki S. и соавторы (2021 г.) считают, что можно провести корреляцию с толщиной брюшной стенки и возникновением кишечной непроходимости. Авторами установлено, что у 14 (5,4%) пациентов, у которых была диагностирована кишечная непроходимость, толщина прямой мышцы живота была больше, чем в группе пациентов без данного осложнения [102].

До настоящего времени не существует единого мнения при выборе варианта превентивной кишечной стомы – колостома или илеостома? Окончательного ответа на данный вопрос нет. Двуствольные превентивные илеостомы и трансверзостомы имеют свои преимущества и недостатки, что вызывает необходимость подходить к выбору стомы индивидуально [22, 112].

Нарушение водно-электролитного равновесия является специфическим осложнением превентивных илеостом, и, в конечном итоге, может привести к острому повреждению почек, а оно, прогрессируя, чревато развитием хронической почечной недостаточности [102]. Данное осложнение, требуя коррекции, приводит к незапланированной повторной госпитализации и, как следствие – к задержке или вовсе к отказу от адъювантной химиотерапии [37]. Повторная госпитализация подвергает пациентов риску внутрибольничной инфекции и значительно повышает расходы на лечение [105]. Частота повторной госпитализации пациентов с

илеостомой находится в широких пределах от 5 до 30 %, по некоторым данным достигает 43 % [43]. Основной причиной повторной госпитализации является обезвоживание [37].

Мнения ученых, исследующих причины обезвоживания, зачастую расходятся. Так, Vergara-Fernandez O. и соавт. показали, что язвенный колит выступает в роли независимого предиктора больших потерь жидкости и электролитов по стоме [113].

Assaf D. и соавт. выявили, что увеличение рисков оперативного вмешательства пациентов по шкале Американского общества анестезиологов (ASA), проведение открытых операций, а также повышенный предоперационный уровень креатинина, являются предикторами послеоперационного обезвоживания [29].

Hiramoto Y. и соавт. показали, что дооперационное отношение нейтрофилов к лимфоцитам в общем анализе крови в группе пациентов, страдающих большими потерями по стоме было значительно выше, чем в контрольной группе [63].

Takeda M. и соавт. выявили, что сахарный диабет является независимым предиктором осложнений, связанных с большими потерями по стоме [106].

Наиболее крупным и относительно недавним исследованием на данную тему стал систематический обзор и метаанализ, опубликованный в 2021 г. Ассоциацией колопроктологов Великобритании и Ирландии. Были проанализированы результаты лечения 27089 пациентов. При этом установлено, что предикторами повторной госпитализации явились: возраст  $\geq 65$  лет, индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, почечной патологии, регулярное использование диуретиков, формирование подвздошно - анального анастомоза, а также зависимость от продолжительности пребывания в стационаре после операции. По данным авторов, частота 30- и 60- дневной повторной госпитализации с обезвоживанием, составила 5,0% (диапазон 2,1–13,2%) и 10,3% (диапазон 7,3–14,1%) соответственно [78].

Таким образом, использование превентивных стом является эффективным методом снижения частоты фатальных последствий возникшей несостоятельности

колоректального анастомоза. Клинические исследования и научные публикации отечественных и зарубежных авторов широко раскрывают тему в условиях современных технологий и бурно развивающейся медицины. При несомненной пользе превентивных стом, отмечается достаточно большое количество связанных с ними осложнений. Сопоставляя эффективность илеостом и колостом, а также разную структуру вызываемых ими осложнений, вопрос выбора варианта превентивной стомы остается дискуссионным.

### **Степень разработанности темы диссертационного исследования**

Недостаток отечественных работ, исследующих причины обезвоживания после илеостомии, а также отсутствие публикаций о причине возникающих осложнений с позиций морфологии, ставят вопрос об актуальности изучения механизмов адаптации тонкой кишки, о выявлении предикторов обезвоживания после формирования двухствольной превентивной илеостомы. Учитывая вышеизложенное, следует сделать вывод о необходимости модификации алгоритма предоперационного обследования пациентов и разработки оригинальной шкалы оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации, которые позволят дифференцированно подойти к выбору превентивной стомы исходя из индивидуальных клиничко-инструментальных и морфологических особенностей пациентов, в связи с чем и предпринята настоящая работа.

### **Цель диссертационного исследования**

Улучшить результаты лечения пациентов за счет алгоритма выбора варианта превентивной кишечной стомы при низкой передней резекции прямой кишки.

### **Задачи исследования**

1. Определить предикторы возникновения обезвоживания и повторной госпитализации у пациентов после резекционных вмешательств по поводу рака прямой кишки с формированием превентивной илеостомы.

2. Оценить взаимосвязь морфологического строения стенки тонкой кишки и водно-электролитных нарушений у пациентов с превентивной илеостомой, сформированной при низкой передней резекции прямой кишки.
3. Разработать шкалу оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации с учетом клинических и морфологических данных на дооперационном этапе.
4. Оценить эффективность индивидуального подхода к выбору превентивной илео- или трансверзостомы после низкой передней резекции прямой кишки.

### **Научная новизна диссертационного исследования**

Научную новизну диссертационного исследования составляют следующие положения:

Впервые проведено проспективное исследование морфологических предикторов обезвоживания и повторной госпитализации пациентов с превентивной илеостомой, сформированной при низкой передней резекции прямой кишки.

Впервые изучена взаимосвязь между морфологическим строением стенки подвздошной кишки и возникающим обезвоживанием, что послужило обоснованием необходимости проведения колоноскопии с биопсией стенки подвздошной кишки пациентам, которым предстоит низкая передняя резекция прямой кишки и формирование превентивной стомы.

Разработана шкала оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации, что позволило усовершенствовать и стандартизировать алгоритм выбора варианта превентивной стомы для пациентов, которым необходимо проведение низкой передней резекции прямой кишки.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработана научная концепция индивидуального подхода к выбору превентивной стомы, формируемой во время низкой передней резекции прямой кишки, сутью которой является определение и оценка клинико-инструментальных

и морфологических предикторов обезвоживания и повторной госпитализации у пациентов.

Разработан метод предоперационной диагностики, шкала оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации, а также усовершенствован алгоритм выбора варианта превентивной стомы, позволяющий снизить количество повторных госпитализаций у пациентов.

Полученные результаты могут быть рекомендованы к внедрению в реальную клиническую практику хирургических отделений и включению в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «Хирургия» и «Онкология».

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Доказано, что возникающие у пациентов водно-электролитные нарушения, в ряде случаев приводящие к повторной госпитализации, связаны с превентивной илеостомой и такими факторами как: снижение скорости клубочковой фильтрации, оценка по шкале ASA  $\geq 3$ , гипертоническая болезнь, прием ингибиторов ангиотензин превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II; и, прежде всего, морфологические особенности строения стенки подвздошной кишки, выявляемые на дооперационном этапе. Учет этих факторов определяет выбор варианта превентивной стомы и тактику ведения пациентов, что улучшает результаты лечения и позволяет снизить частоту повторной госпитализации.

2. Установлено, что при низкой передней резекции прямой кишки формирование превентивной илеостомы целесообразно пациентам, у которых нет клинических и морфологических предикторов водно-электролитных нарушений, а также пациентам, которым невозможно в силу анатомических особенностей сформировать трансверзостому.

3. Превентивная трансверзостома может применяться у пациентов, в анамнезе которых имеются указания на воспалительные заболевания или перенесенную резекцию тонкой кишки, а также у пациентов с более высоким

риском несостоятельности анастомоза и угрозой перехода превентивной стомы в постоянную.

Предложенные рекомендации позволяют определить показания к персонализированному выбору того или иного способа хирургического пособия и могут быть рекомендованы к внедрению в реальную клиническую практику, в соответствующие разделы основных профессиональных образовательных программ высшего образования – программ подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «Хирургия» и «Онкология».

### **Достоверность и обоснование результатов диссертационного исследования**

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным объемом выборки ( $n=197$ ), ее репрезентативностью, проведением рандомизированного проспективного исследования в качестве первого этапа – основы для поиска предикторов осложнений превентивной илеостомы, использованием и анализом широкого спектра актуальной научной литературы на междисциплинарном уровне, эмпирическими знаниями, накопленными в процессе работы онкоколопроктологического отделения, применением современных, высоко информативных методов исследования, логичностью и обоснованностью выводов, полученных в ходе проведения исследования. Все собранные данные были обработаны методами статистического анализа и являются достоверными.

### **Внедрение результатов диссертационного исследования**

Основные положения и рекомендации диссертационной работы реализуются в практической деятельности отделения онкоколопроктологии ММНКЦ им. С.П. Боткина (акт внедрения от 30 мая 2024 г.).

Полученные в результате диссертационного исследования данные используются в учебном процессе кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 4 июня 2024 г.).

### **Апробация диссертационного исследования**

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 16 от 30 ноября 2021 года).

Тема диссертационного исследования утверждена Ученым советом хирургического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 9 от 14 декабря 2021 года).

Апробация диссертации состоялась 4 июля 2024 года на расширенной научно-практической конференции сотрудников кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и сотрудников ММНКЦ им. С.П. Боткина (протокол № 36).

Основные результаты и положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения колоректального рака», Россия, г. Москва, 2 марта 2024 г.

### **Научные публикации по теме диссертационного исследования**

По теме диссертации опубликовано три печатные работы в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ, получен 1 патент РФ на изобретение.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в науку заключается в разработке научной идеи персонализированного выбора варианта превентивной кишечной стомы при низкой передней резекции прямой кишки.

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы: от проработки гипотезы, постановки цели и задач до обсуждения результатов в научных публикациях и конференциях. Автор самостоятельно выполнил сбор материалов для диссертации, в том числе сформировал обзор литературы, участвовал в проведении операций и

самостоятельно оперировал пациентов обеих групп, участвовал в изготовлении микропрепаратов, в их оцифровке и описании, формировал базу данных и проводил дальнейший статистический анализ и интерпретацию полученных результатов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование «Персонализация выбора превентивной стомы при низкой передней резекции прямой кишки» соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки) и направлению исследования: п. № 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка работ по теме диссертации и списка литературы, который содержит 122 источников, в том числе 23 отечественных и 99 зарубежных. Работа иллюстрирована 21 рисунком, содержит 33 таблицы.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Определение и эпидемиология рака прямой кишки в мире и в России

Рак прямой кишки (РПК) – злокачественная опухоль, возникающая из эпителиоцитов прямой кишки, локализуемая в пределах 15 см от ануса при ригидной ректоскопии [14, 33]. РПК вместе опухолями толстой кишки другой локализации объединены понятием колоректальный рак.

По данным всемирной базы Globocan заболеваемость КРР в мире за 2022 г. составила 1,93 миллиона случаев, по данному показателю патология заняла 3 место по распространенности после рака молочной железы (2,31 миллиона случаев) и рака легких (2,48 миллиона случаев) [38]. На долю рака толстой кишки в 2022 г. пришлось более 9 процентов всех случаев онкологической заболеваемости [27, 38] (рисунок 1).

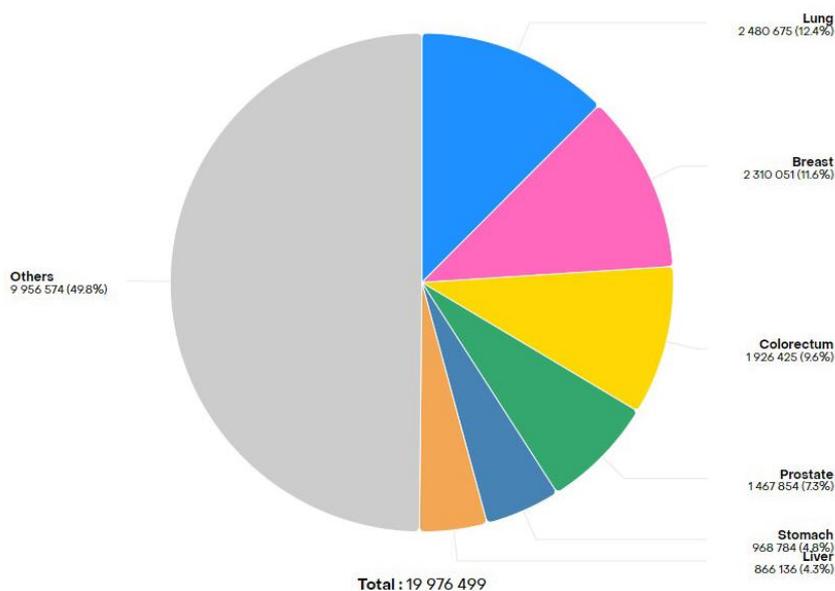


Рисунок 1 – Количество новых случаев рака во всем мире, Globocan, 2022 г.

Во всем мире у мужчин КРР находится на третьем месте по частоте встречаемости после рака легкого и рака простаты, а у женщин является третьим после рака молочной железы и рака легкого [38].

По летальности за 2022 г. во всем мире выявлено 904019 смертей от КРР, что составляет 9,3% от количества смертей от всех онкологических заболеваний, по данному показателю занимает 2 место после рака легкого (1,81 млн случаев) (рисунок 2) [38].

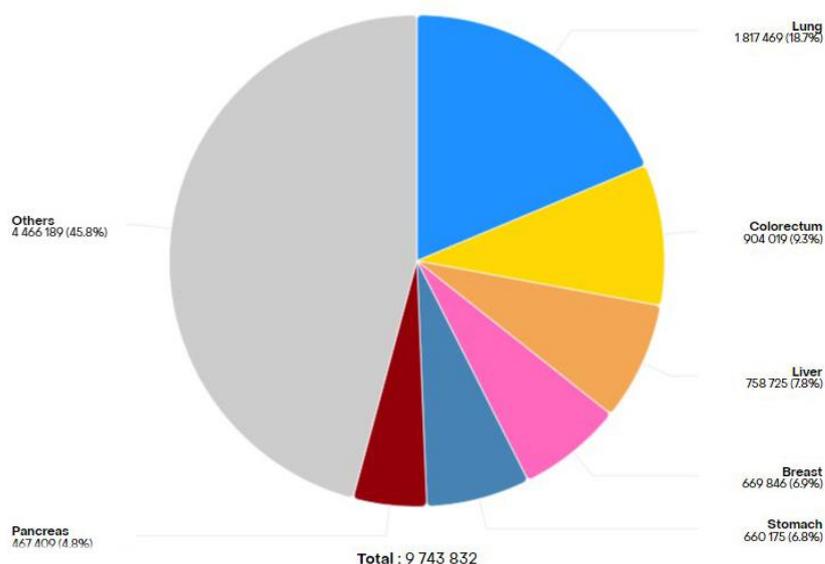


Рисунок 2 – Статистика летальности во всем мире от онкологических заболеваний, Globocan, 2022 г.

По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2030 году от РПК может умереть более 13 миллионов человек [7].

За последние 20 лет КРР переместился в структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями в России с шестого на первое место и по данным за 2022 г. составил 83693 случая - 13,2% от всех онкологических заболеваний. На втором месте расположился рак молочной железы (12,5%), на третьем – рак легкого (11,1%) (рисунок 3) [12, 38].

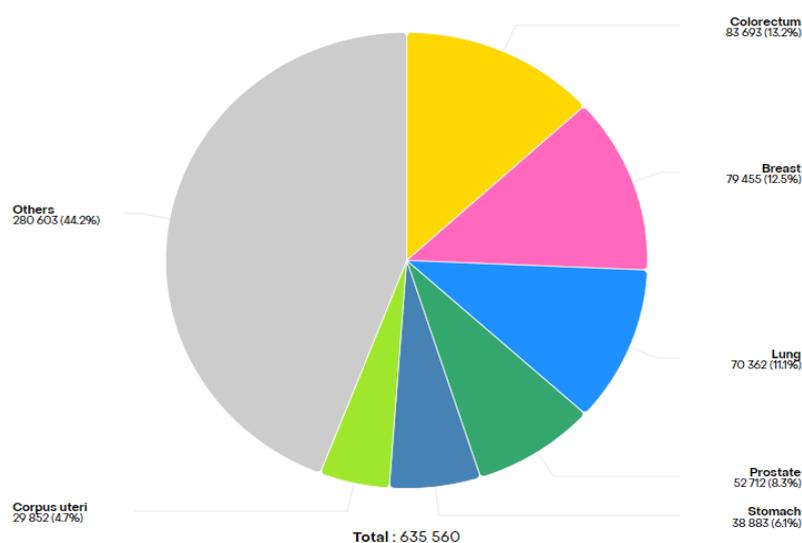


Рисунок 3 – Структура онкологических заболеваний в Российской Федерации по частоте встречаемости, Globocan, 2022 г.

Летальность в России от КРР за 2022 г. составила 41447 смертей, это 13,3% от всех летальных исходов в группе злокачественных новообразований. По данному показателю колоректальный рак находится на 2 месте после рака легкого (51887 случаев – 16,6%) [38] (рисунок 4).

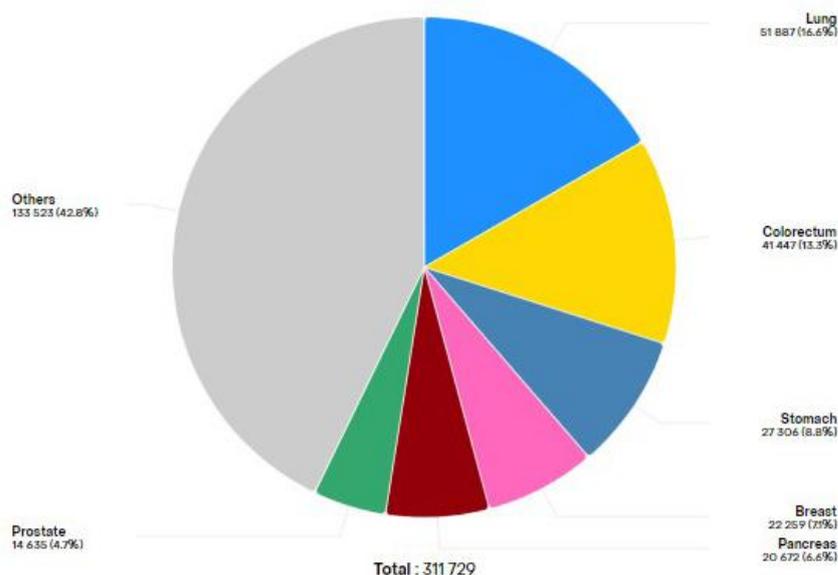


Рисунок 4 – Структура летальности от онкологических заболеваний в России, Globocan, 2022 г.

В структуре летальности у мужчин в России КРР занимает 2 место (11,9%) после рака легкого (25,1%), у женщин 2 место (14,8%) после рака молочной железы (15,0%) [38].

РПК является второй по встречаемости формой КРР после злокачественных опухолей других отделов ободочной кишки [8, 38]. По прогнозам, число случаев РПК будет увеличиваться в течение как минимум следующих двадцати лет в результате старения населения как развитых, так и развивающихся стран [8, 9, 12]. К 2030 г. количество случаев рака прямой кишки может увеличиться, как минимум, на 60 процентов [15, 28].

Хирургический метод лечения РПК был и остается основным до настоящего времени. Целью оперативного лечения РПК являются малоинвазивные, сфинктер-сохраняющие операции с функционально выгодными результатами. После

введенной в практику Heald в 1982 году тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) риск местного рецидива опухоли снизился до 10% [21].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что КРР и РПК являются актуальной проблемой современной онкологии. Одной из главных задач современной медицины является снижение уровня заболеваемости и летальности при данном заболевании [15].

## **1.2. Современные методы хирургического лечения рака прямой кишки**

Выбор операции при РПК основывается на локализации опухоли: при верхне – или среднеампулярном расположении выполняется передняя резекция прямой кишки. При более низком расположении – при раке нижеампулярного отдела прямой кишки – низкая и ультранизкая передняя резекция прямой кишки, реже выполняется брюшно-анальная резекция прямой кишки, иногда требуется выполнение брюшно-промежностной экстирпации (БПЭ) прямой кишки с формированием постоянной десцендостомы. Данные операции выполняются открытым, лапароскопическим и роботассистированным доступом. Дополнительными критериями при выборе операции и оперативного доступа являются опыт хирурга и техническая возможность. Также на выбор операции могут повлиять предпочтения пациента [58].

При ранних формах рака прямой кишки (Tis - T1), когда применение ТМЭ не оправдано, используется местное иссечение опухоли. Наиболее распространенными вариантами таких операций являются трансанальное иссечение, эндоскопическая подслизистая диссекция (ESD) и трансанальная эндоскопическая микрохирургия (ТЕМ) [83].

Недостатками трансанального иссечения являются: узкий спектр показаний – исключительно низко расположенные опухоли, трудности при разметке границ резекции, необходимость в ассистенте, а также недостаточная визуализация [98].

В отличие от трансанального иссечения опухоли, ESD и ТЕМ имеют отличные возможности визуализации. Сравнивая ESD и ТЕМ, можно отметить схожую частоту применения, осложнений и рецидивов у пациентов с большими

опухольями прямой кишки. В отличие от ESD, ТМЭ позволяет выполнить полнослойную резекцию стенки кишки, а также ушить полученный дефект, что благоприятно сказывается на частоте ранних послеоперационных кровотечений. К недостаткам данных методов следует отнести дорогостоящее оборудование, а также небольшой срок его эксплуатации [34, 83].

Передняя резекция прямой кишки с ТМЭ до настоящего времени остается основной операцией при РПК [21].

Вне всяких сомнений низкая передняя резекция прямой кишки (НПРПК) и ТМЭ кардинально изменили подходы к лечению РПК, улучшив онкологические результаты [111]. Долгое время данные операции проводились лишь открытым способом. С повсеместным развитием технологий, стало возможно применение лапароскопии. Работы Bonjer H.J. и соавт. (2015 г.) и Jeong S. Y. и соавт. (2014 г.) показали эффективность лапароскопической методики ТМЭ, а также благоприятные результаты после ее применения [36, 66]. Исследования COREAN (2014 г.) и ACOSOG Z6051 (2015 г.) показали, что лапароскопический доступ не уступает по эффективности открытой операции. Частота осложнений статистически не отличалась в группах пациентов с лапароскопической и открытой резекцией прямой кишки [56, 66].

Крупное рандомизированное исследование, вышедшее в свет в 2015 г. показало сравнимые патологические и онкологические результаты при лапароскопической и открытой резекции прямой кишки. Авторы работы сделали заключение о схожих показателях выживаемости и частоте местных рецидивов у пациентов, оперированных лапароскопическим и открытым способом [36].

В 2020 г. был опубликован крупный систематический обзор и метаанализ, целью которого стал анализ периоперационных результатов лапароскопических и открытых резекций прямой кишки, выполненных за последние 10 лет – с 2008 по 2018 года. Проведя исследование, авторы показали, что несмотря на распространение лапароскопии с привлечением специализированных хирургов и разработку еще более точных хирургических инструментов и технологий, результаты лапароскопической хирургии все еще сопоставимы с результатами

открытых операций. Кроме того, при исходной положительной циркулярной границе резекции открытый доступ гарантирует лучшие результаты по сравнению с лапароскопическим [49].

Другой мета-анализ, опубликованный в 2022 г. показал значительную разницу между лапароскопическим и открытым доступом в краткосрочных неонкологических исходах. Хотя лапароскопический доступ и увеличивает время операции, но он значительно снижает кровопотерю и продолжительность пребывания в стационаре. Достоверной разницы в отношении ближайших и отдаленных онкологических результатов отмечено не было, но 4- и 5- летняя безрецидивная выживаемость были статистически выше в группе пациентов с открытой операцией [103].

Лапароскопический способ выполнения ТМЭ, имея все преимущества малоинвазивных вмешательств, обеспечивает лучшую визуализацию пространств малого таза, особенно области тазового дна и дистальных отделов прямой кишки. В рандомизированном многоцентровом исследовании COLOR II показано преимущество лапароскопической ТМЭ над открытой именно у пациентов с низкорасположенным (менее 5 см от анального края) РПК. Частота «положительной» циркулярной границы резекции (CRM) составила 9% для лапароскопических и 22% для открытых вмешательств. Различия между методами были статистически значимыми [16].

В то же время, даже внедрение роботассистированных технологий существенно не изменило результаты лечения пациентов, страдающих раком прямой кишки [39]. Xiaowei Wang и соавт. в 2020 г. опубликовали метаанализ, в который вошли 20 исследований с участием 5496 пациентов, включая группу пациентов с роботассистированной операцией (n = 2168, 39,4%) и группу пациентов с лапароскопической операцией (n = 3328, 60,6%). Результатом исследования стал вывод, что роботассистированный доступ при РПК показал более длительное время операции, более низкую частоту конверсий, более быстрое восстановление функции желудочно-кишечного тракта и более короткий койко-

день, а также аналогичные онкологические результаты по сравнению с лапароскопическим доступом [115].

При сопоставимых онкологических результатах К. Kowalewski и соавт. (2021 г.) сообщают о потенциальных преимуществах роботассистированной резекции прямой кишки по сравнению с лапароскопической с точки зрения функциональных результатов [73].

Для решения трудностей, связанных с хирургическим доступом, а именно: анатомически узкий таз, выраженное висцеральное ожирение, большие размеры и низкое расположение опухоли, был разработан трансанальный доступ для выполнения ТМЭ. В последние годы всё больше опубликованных статей содержат сведения об отличных результатах трансанальной мезоректумэктомии (та-ТМЭ) [40]. Например, в своих публикациях N.C. Buchs и соавт. (2015 г.) отметили низкую частоту конверсий, а также низкую частоту встречаемости положительной циркулярной границы резекции кишки [40].

В опубликованном в 2018 г. исследовании, проведенном на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Расулов А.О. и соавт. показали, что трансанальная и лапароскопическая ТМЭ достоверно не отличались по продолжительности операции, кровопотере, частоте конверсии, частоте развития осложнений и средней длительности пребывания пациентов в стационаре в послеоперационном периоде. В группе пациентов с та-ТМЭ отмечена тенденция к возможному формированию большего числа функционально выгодных аппаратных анастомозов: 78,9% против 50%;  $p=0,086$ . Качество макропрепарата было лучшим также в группе та-ТМЭ - 10% против 28,6%, ( $p=0,137$ ); вовлеченный циркулярный край резекции — 5% против 14,3%, ( $p=0,365$ ). Авторами был сделан вывод о том, что результаты исследования продемонстрировали наибольшую целесообразность и предпочтительность та-ТМЭ для «сложных» пациентов [16].

Для опухолей, расположенных в нижеампулярном отделе прямой кишки без вовлечения сфинктерного аппарата прямой кишки, мышц - леваторов заднего прохода и мышц тазового дна, рекомендовано рассмотрение так называемой

«ультранизкой» передней резекции с формированием колоанального анастомоза с использованием циркулярного сшивающего аппарата [65].

В других сообщениях указывалось, что, если соблюдается условие свободного от опухолевой ткани нижеампулярного отдела прямой кишки, то анастомоз между толстой кишкой и анальным каналом может быть выполнен в виде анастомоза бок-в-конец или J-образного резервуара из низводимых отделов толстой кишки. Данные анастомозы формируются также с использованием циркулярного сшивающего аппарата [94]. J-образный резервуар обеспечивает большую емкость, и по мнению некоторых авторов, лучше выполняет резервуарную функцию [51]. Тем не менее, несмотря на это, долгосрочные результаты и продолжительность жизни при применении этих двух методик, сопоставимы [82].

Таким образом, при хирургическом лечении РПК необходим комплексный персонализированный подход в каждом конкретном случае, анализ клинико-инструментальной картины, технических факторов операции, при этом необходимо учитывать предпочтения пациентов, предполагаемый результат лечения, оснащенность клиники, а также опыт оперирующего хирурга и ассистентов.

### **1.3. Выбор варианта превентивной стомы при резекции прямой кишки по данным литературы**

В эпоху современной быстро развивающейся медицины хирургическое лечение РПК остается несовершенным. На любом этапе лечения могут возникнуть те или иные осложнения. Самым грозным хирургическим осложнением операций по поводу рака прямой кишки является несостоятельность колоректального анастомоза (НА) [1, 24, 30].

По данным Трищенко С.Ю. и соавт. (2023 г.), частота данного осложнения колеблется в интервале от 3 до 30% наблюдений [18]. По другим литературным данным частота НА колеблется от 4 до 45% [1, 11, 23]. Смертность при данном осложнении варьирует от 6 до 22% [23].

В ретроспективном исследовании, проведенном в восточной Англии и опубликованном в 2021 г. принял участие 3391 пациент. У 5,9% (n=201) из них была подтверждена несостоятельность колоректального анастомоза. У 102 (50,7%) пациентов изначально была предпринята попытка консервативного лечения, однако авторы сделали вывод, что двум из пяти пациентов при несостоятельности анастомоза все же потребуются лапаротомия, а более четверти пациентов будут иметь концевую стому [25].

Практика показала, что в случае, если при формировании низкого колоректального анастомоза (в пределах 6 см от края ануса) имеется натяжение, положительная воздушная проба после формирования соустья, если в анамнезе пациента имеются данные о проведении предоперационной химиолучевой терапии или приеме иммуносупрессивных препаратов, рекомендовано формирование временных превентивных илеостомы или трансверзостомы [21].

Ю.А. Шельгин и соавт. в 2018 г. провели метаанализ, в который вошло 20 исследований. Было выявлено, что НА после передних резекций прямой кишки составила 6,5%. В 57% случаев возникшее осложнение удалось вылечить консервативно. Выяснено, что само формирование превентивной стомы не снижает частоту несостоятельности, однако, оно уменьшает тяжесть клинических проявлений и повышает шансы успешной консервативной терапии. Если при первой операции превентивную стому не формировали, то возникновение симптомов несостоятельности служило показанием для ее формирования [23].

В проведенном Z.J. Cong и соавт. (2013 г.) систематическом обзоре, частота НА составила 8,58 %, из них в 2,57 % отсутствовала клиническая симптоматика (бессимптомная несостоятельность), в 2,73% случаев понадобилось миниинвазивное хирургическое лечение без релапаротомии, и в 5,4% случаях все-таки потребовалось выполнение релапаротомии [61].

Патогенез несостоятельности колоректального анастомоза ещё до конца не ясен. На ее возникновение оказывают влияние несколько факторов, выявленных как со стороны пациента, так и появляющихся как следствие качества хирургической техники [44].

В исследовании Marta Penna, проводившимся в Оксфорде в 2019 г. проанализировано 1594 случая с формированием колоректального анастомоза; 96,6% пациентов были оперированы по поводу рака прямой кишки. Средняя высота анастомоза от края ануса составила  $3,0 \pm 2,0$  см. Общая частота НА составила 15,7%. В этот показатель включена ранняя (7,8%) и отсроченная несостоятельность (2,0%), абсцесс малого таза (4,7%), анастомотический свищ (0,8%), стриктура анастомоза в 3,6% случаев. Независимыми факторами риска НА были: мужской пол, ожирение, курение, сахарный диабет, размер опухоли более 25 мм, чрезмерная интраоперационная кровопотеря, использование ручного анастомоза [96].

Обсуждается, что основополагающими принципами формирования надежного колоректального анастомоза являются достаточное кровоснабжение сшиваемых участков кишки и отсутствие натяжения в зоне соустья после прошивания циркулярным сшивающим аппаратом [117]. Но, попытки предсказать возможную несостоятельность только по внешнему виду брюшины в зоне анастомоза показали свою крайнюю ненадёжность, на практике хирургу приходится анализировать ряд факторов риска, чтобы сформировать разгрузочную стому, укрепить анастомоз или сформировать концевую стому [69].

В настоящее время многие исследователи - Трищенко С.Ю. (2023 г.), Ahmad N. Z. (2021 г.) и некоторые другие считают, что выключение анастомоза из пассажа кишечного содержимого с помощью превентивной стомы может значительно снизить частоту возникновения тяжелой НА, уменьшить ее симптомы, что, в свою очередь, поможет снизить количество повторных вмешательств [18, 24, 59].

В практических рекомендациях по раку прямой и ободочной кишки от 2022 г. указано, что при выполнении ТМЭ (локализация опухоли ниже 10 см от края ануса) и формировании низкого колоректального анастомоза рекомендуется формировать превентивную коло- или илеостому [19].

Превентивная стома (ПС) позволяет снизить внутрипросветное давление в зоне анастомоза, уменьшая при этом нагрузку на швы [35]. В настоящее время для выключения анастомоза из пассажа кишечного содержимого чаще формируют

либо петлевую трансверзостому, либо петлевую илеостому. Больше упоминаний о петлевой илеостоме отмечается в статьях европейских авторов [79].

Формирование ПС — это общемировая тенденция, которая несомненно улучшает результаты лечения.

Первая успешная колостома была исполнена в 1776 году хирургом М. Pillore. Конструкция стомы того времени была примечательна тем, что колостома открывалась в аппендикс. И уже в 1797 году профессор Fine, уроженец Женевы, сформировал первую двухствольную колостому. Однако, только в 50-е годы XX века, с развитием анестезии, внедрением принципов послеоперационного ухода, а также появления средств для ухода за кожей, формирование илеостомы стало рутинной хирургической манипуляцией, которая сегодня рассматривается как процедура относительно низкого риска [52].

В связи со сложным уходом за илеостомой первыми в практику стали внедряться именно колостомы. Однако, в 1971 году, после модификации техники операции, стали применять илеостомы в виде столбика над уровнем кожи, а также поддерживающий стержень, что способствует уменьшению контакта кишечного содержимого с кожей вокруг стомы, снижая риск возникновения перистомального дерматита [32].

Более широкое использование илеостом с превентивной целью было сопряжено с появлением современных калоприемников, а также средств ухода за стомой [52].

G.A Khoury и соавт. одними из первых с научной точки зрения к сравнению превентивных илео- и трансверзостом подошли в рандомизированном клиническом исследовании, опубликованном в 1987 г. На основании анализа данных 61 операции в данном исследовании не было выявлено достоверных различий по удобству для пациента, а также степени сложности формирования стомы для хирурга. По частоте осложнений во время формирования стомы и после операции по поводу ее ликвидации данные методы не отличались. Авторы исследования отдали свое предпочтение илеостоме, так как для большинства

хирургов формирование именно илеостомы осуществляется субъективно легче, чем трансверзостомы [57].

Z.J. Cong (2015 г.), Niu L. и соавт. (2020 г.) показали, что формирование превентивной стомы не снижает частоту НА, но снижает выраженность ее клинических проявлений. По данным исследования частота релапаротомии в связи с возникшей несостоятельностью колоректального анастомоза составила 4% [48, 88].

За последние 10 лет по данным электронной базы PubMed было опубликовано 4 крупных метаанализа, проводивших сравнение превентивных двустольной колостомы и илеостомы.

В 2015 году H.Z. Geng с соавторами провели мета-анализ 5 крупных исследований [60]. В данном мета-анализе участвовали 1025 пациентов (652 пациента с илеостомой и 373 с колостомой). В итоге отмечено, что осложнения у пациентов с илеостомой встречались реже чем у пациентов с колостомой ( $p < 0,0001$ ). После этапа формирования стомы такие осложнения как сепсис, пролапс стомы, парастомальная грыжа у пациентов с превентивной илеостомой встречались реже, чем у пациентов с колостомой. Нагноение раны, послеоперационные грыжи после закрытия стомы также встречались реже у пациентов с илеостомой, однако с точки зрения общего количества осложнений между двумя группами не было никакой разницы.

В 2019 году был опубликован систематический обзор и метаанализ, включивший в себя шесть исследований: два рандомизированных контролируемых исследования и четыре обсервационных исследования с участием 1063 пациентов (666 илеостом и 397 колостом). Результатами стали следующие данные: общий уровень осложнений после формирования и закрытия илеостомы составил 15,6% против 20,4% при колостоме. Данный показатель был как статистически, так и клинически ниже в группе пациентов с илеостомой. Частота обезвоживания в этой же группе составила 3,1% (8/259) по сравнению с 0% (0/168) в группе пациентов с колостомой. Разница не была статистически или клинически значимой. Частота кишечной непроходимости после закрытия стомы была значительно выше при

формировании илеостомы по сравнению с колостомой (5,2% против 1,7%; ОШ (95% ДИ) = 2,65 (1,13, 6,18);  $p = 0,02$ ). Авторы исследования пришли к выводу, что представленные в мета-анализе данные, позволяют рекомендовать илеостому пациентам без сопутствующей почечной дисфункции. Частота НА при превентивной колостомии была аналогична таковой при илеостомии, однако в группах пациентов с колостомой была выше частота инфекционных осложнений после закрытия стомы [45].

Относительно крупным исследованием является систематический обзор и метаанализ, вышедший в свет в 2021 году и включивший в себя 8 исследований (2 РКИ и 6 когортных) с участием 1451 пациента. В группе с временной петлевой илеостомой состоял 821 пациент. В группе с петлевой трансверзостомой находилось 630 пациентов. После проведенного анализа, данные две группы пациентов достоверно не различались по таким параметрам, как: общая заболеваемость и смертность, возникновение стриктуры стомы, возникновение послеоперационных кровотечений из стомы и отека выведенной петли кишки, а также возникновение перистомального дерматита [53].

В 2022 году в США был опубликован систематический анализ, в который вошло 71 исследование и 82451 пациент. Совокупная частота повторных госпитализаций из-за обезвоживания при илеостомии составила 6% (95% ДИ 0,04–0,09) в течение 30 дней, при этом частота повторных госпитализаций по всем причинам составила 20% (95% ДИ 0,18–0,23). Продолжительность повторных госпитализаций по поводу обезвоживания колебалась от 2,5 до 9 дней. Средняя стоимость повторной госпитализации, связанной с обезвоживанием, составляла на одного пациента от 2750 до 5924 долларов. Выводом исследования стал тот факт, что каждый пятый пациент повторно госпитализируется с осложнениями, связанными со стомой в течение 30 дней после формирования илеостомы. Основной причиной повторной госпитализации является обезвоживание, возникающее у 6% всех пациентов в течение 30 дней [114].

По ранее проведенным исследованиям известно, что наличие илеостомы влияет не только на функцию всасывания питательных веществ, но и опосредовано

может приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям, заболеваниям опорно-двигательного аппарата [109, 116, 120].

Несмотря на все возможные осложнения после илеостомии, хирурги стран Европы, а также США и Австралии рекомендуют формировать двуствольную илеостому как метод исключения зоны анастомоза из пассажа кишечного содержимого [46, 79, 108].

По сообщению Keller D.S. количество ранних и отдаленных осложнений при превентивной илео- и трансверзостомии практически одинаково, осложнения различаются своим профилем [70]. Илеостома от трансверзостомы выгодно отличается тем, что, как правило, формировать ее проще и быстрее, также при илеостомии реже встречаются сепсис, парастомальные грыжи и послеоперационные грыжи и раневая инфекция после закрытия стомы [22, 60].

С другой стороны, формирование илеостомы чаще осложняется развитием перистомального дерматита, необходимостью частой смены калоприемника, соблюдения специальной диеты, что негативно отражается на качестве жизни пациентов [121].

Что касается Российской Федерации, до сих пор существуют сомнения в данном вопросе, так как во многом выбор между превентивными илеостомой или колостомой обусловлен традициями, принятыми в клинике и предпочтениями хирурга [4, 10].

Опубликованное в 2007 году отечественное исследование показало, что превентивные илеостомы сопровождаются такими осложнениями, как перистомальный дерматит (3,2%) и длительный (более 5 дней) парез желудочно-кишечного тракта (5,5%), которых не было у пациентов с колостомой. Среди лиц с двуствольной колостомой были отмечены такие осложнения как параколостомическая грыжа (1,2%) и пролапс кишки через стому (4,6%) [4].

Одной из последних опубликованных работ, сравнивающих илео- и трансверзостому в условиях современной хирургии является диссертационная работа, защищенная в 2018 году Цугуля П.Б. под руководством Царькова П.В. [21]. Авторами проведено рандомизированное проспективное многоцентровое

исследование, сравнивающее превентивные илео- и трансверзостому. На основании анализа результатов лечения 202 пациентов (по 101 в каждой группе) выявлено, что при трансверзостомии чаще встречались отек и ретракция, при илеостомии – перистомальный дерматит и обезвоживание. Частота повторной госпитализации у пациентов с илеостомой из-за обезвоживания составила 8,9%. На возникновение повторной госпитализации достоверно влияли: развитие электролитных нарушений в раннем послеоперационном периоде, проведение НАПХТ и низкий индекс массы тела пациентов. Несостоятельность колоректального анастомоза достоверно чаще возникала у пациентов с превентивной илеостомой (24,7%), чем с превентивной трансверзостомой (13,8%).

Известно, что развитие обезвоживания является одним из самых частых и грозных последствий формирования илеостомы [21, 114]. Частота данного осложнения по сообщениям разных авторов колеблется в широких пределах – от 5 до 30% [37, 42, 43, 76, 95, 106].

Объем выделений из илеостомы колеблется в широком диапазоне (300-1100 мл за сутки) и составляет в среднем 500 мл в сутки, тогда как при колостоме объем выделений составляет 50-650 мл в сутки [118]. При увеличении объема суточного отделяемого, который, иногда, может превышать 2000 мл - обезвоживание развивается в 50% наблюдений, что в свою очередь ведет к развитию почечной недостаточности [32].

В большинстве развитых стран Европы и США, существуют специализированные центры оказания помощи пациентам со стомой. В США разработана программа лицензирования медсестер, занимающихся пациентами с наличием ран или стомы (WOCN-Nurses), в ряде случаев возможно оказание помощи на дому; в интернете созданы группы поддержки стомированным пациентам [21, 41].

В России подобная система не развита, особенно в ее регионах, поэтому при развитии обезвоживания пациенты вынуждены обращаться в стационары, где их оперировали, а это приводит к многочисленным дополнительным затратам на лечение. Например, в США затраты за 2011 год, связанные с повторными

госпитализациями после колоректальных операций оценивались в 9000 долларов за случай, что составило около 300 миллионов долларов за год [118]. Средняя стоимость повторной госпитализации, связанной с обезвоживанием, составляет от 2750 до 5924 долларов на пациента [114]. Российских исследований на данную тему нами не выявлено.

Несмотря на то, что, в ряде случаев, выводы исследований разных авторов говорят об относительном равенстве илео- и трансверзостомы по количеству осложнений, однако, суждения о частоте отдельно взятых осложнений, практически во всех исследованиях, имеют противоречивый характер. Между тем, все исследования схожи в одном выводе – частота встречаемости повторных госпитализаций при илеостомии по поводу обезвоживания выше, чем при превентивной колостомии.

Таким образом, наиболее значимым фактором, влияющим на выбор стомы, становится стремление хирургов снизить количество и выраженность потенциальных осложнений, к которым могут привести превентивные стомы, поскольку польза в случае их использования очевидна – снижение клинических проявлений возникшей несостоятельности анастомоза.

#### **1.4. Причины и предикторы обезвоживания при илеостомии**

При формировании илеостомы толстая кишка выключается из пищеварения, тем самым у ряда пациентов развивается так называемая «интестинальная недостаточность». При колостомии данный факт в меньшей степени оказывает влияние на пищеварительную функцию, чем при илеостомии [92].

В опубликованной в 2017 году работе были определены основные изменения, происходящие в организме пациентов, страдающих синдромом «короткой» кишки. На снижение пищеварительно-транспортной функции при данном синдроме влияют следующие причины: 1. уменьшение площади всасывания и времени транзита химуса по кишке; 2. повышение осмолярности химуса за счет повышенного содержания в нем продуктов гидролиза пищевых компонентов; 3. избыточный рост условно-патогенных бактерий, повреждающих слизистую

оболочку кишки и оказывающих токсическое влияние; 4. повышенное количество желчных кислот, усиливающих моторику; 5. компенсаторная гиперсекреция соляной кислоты, приводящая к повышению моторной активности тощей кишки и подавлению активности мембранных ферментов. Кроме того, существует так называемый феномен незаменимого отрезка кишечника, которым является терминальный отдел подвздошной кишки (10—15 см), где всасываются витамин В12, витамин D и конъюгированные желчные кислоты. При его отсутствии развиваются мегалобластная анемия, остеопения, остеопороз и билиарная недостаточность, так как в физиологических условиях почти 95% желчных кислот реабсорбируются в этом отделе ТК. При одновременной резекции подвздошной и толстой кишки основной особенностью является угнетение влияния регуляторных гормонов на скорость опорожнения желудка и пассажа по тонкой кишке. В частности, речь идет о недостаточной продукции YY-пептида и глюкагоноподобного пептида-2, которые в норме секретируются клетками слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки и влияют на регуляцию аппетита и моторики, а также уменьшают потери натрия и воды [92].

Группой ученых из университета Джона Хопкинса (США) в 2018 г. были изучены причины повторных госпитализаций пациентов по поводу обезвоживания. Ими были проанализированы результаты лечения 8064 пациентов, из которых 2,9% были повторно госпитализированы по поводу обезвоживания в течение 30 дней после операции, в целом показатель повторной госпитализации по всем причинам составил 20,1%. В ходе исследования им удалось стратифицировать пациентов по риску, а также создать систему подсчета баллов для оценки риска повторной госпитализации, связанного с обезвоживанием. Было изучено двадцать пять переменных, и определены 7 предикторов обезвоживания с присвоением баллов: класс ASA III (4 балла), женский пол (5 баллов), формирование подвздошно-анального анастомоза (4 балла), возраст  $\geq 65$  лет (5 баллов), сокращенный срок госпитализации (5 баллов), класс ASA I-II с воспалительными заболеваниями кишечника (7 баллов) и артериальной гипертензией (9 баллов). Таким образом была разработана система оценки категорий риска, состоящая из 39 баллов. Затем

итоговая оценка риска была разделена на 5 категорий риска: очень низкий (0-2 балла), низкий (3-8 баллов), средний (9-14 баллов), высокий (15-23 балла) и очень высокий (24-39 баллов). Данная система представляет собой конкретную стратегию выявления пациентов высокого риска, оптимизации известных и поддающихся модификации факторов риска, предотвращения повторной госпитализации, улучшения распределения ресурсов лечебного учреждения [43].

В крупном систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном ассоциацией колопроктологов Великобритании и Ирландии в 2021 г. были оценены факторы риска повторной госпитализации с обезвоживанием после формирования илеостомы. В исследование было включено десять крупных исследований (27 089 пациентов). По данным авторов, частота 30- и 60-дневной повторной госпитализации с обезвоживанием составила 5,0% (диапазон 2,1–13,2%) и 10,3% (диапазон 7,3–14,1%) соответственно. Было обнаружено, что восемь переменных в значительной степени связаны с повторной госпитализацией, связанной с обезвоживанием: возраст  $\geq 65$  лет, индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, сахарный диабет, артериальная гипертензия, наличие сопутствующей почечной патологии, регулярное использование диуретиков, формирование подвздошно - анального анастомоза, а также зависимость от продолжительности пребывания при первой госпитализации [77].

Alqahtani M. и соавт. провели аналогичное исследование ученым университета Джона Хопкинса в 2020 г., кроме того на основании клинических данных пациентов разработали калькулятор прогнозирования рисков для незапланированной повторной госпитализации по причине обезвоживания пациентов с превентивной петлевой илеостомой в течение 30-дней после операции [26]. По мнению авторов степень риска развития осложнений зависит от целого ряда факторов: пол, возраст, наличие сахарного диабета, курение, продолжительность оперативного вмешательства.

Vergara-Fernandez O. и соавт. в 2019 г. провели ретроспективное исследование и обнаружили, что язвенный колит является независимым

предиктором осложнений, связанных с большими потерями жидкости и электролитов по стоме [113].

Assaf D. и соавт. в 2023 г. проанализировали результаты лечения 307 пациентов, которым было выполнено закрытие петлевой двухствольной илеостомы, на предмет повторной госпитализации по причине обезвоживания на фоне больших потерь жидкости и электролитов по стоме. Авторы оценили следующие показатели: данные анамнеза, классификацию ASA, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, курение, диагноз и показания к формированию стомы, предоперационный прием гормональных препаратов, биологических препаратов, антикоагулянтов, проведение предоперационной лучевой терапии, техника операции (лапароскопическая или открытая), проведение адьювантной химиотерапии, временной интервал между формированием стомы и ее закрытием. В результате проведенной работы авторы выявили следующие предикторы обезвоживания при илеостомии: взаимосвязь со статусом ASA пациентов, факт выполненной открытой операции, а также исходный повышенный креатинин сыворотки крови [29].

Hiramoto Y. и соавт. (2019 г.) в проведенном своем исследовании показали, что значимые различия по возрасту, полу, интраоперационной картины, продолжительности операции, интраоперационной кровопотере, дооперационному индексу массы тела и дооперационным гематологическим/биохимическим параметрам, такими как: число лейкоцитов, гемоглобин, общий белок сыворотки, альбумин, С-реактивный белок и предоперационные осложнения, не являются предикторами больших потерь по стоме. Ими было установлено, что дооперационное отношение нейтрофилов к лимфоцитам в группе пациентов, страдающих большими потерями по стоме было значительно выше, чем в группе, у которых таких проблем не наблюдалось [63].

Takeda M. и соавт. (2019 г.) провели исследование среди 164 пациентов, оперированных по поводу КРР с января 2011 г. по август 2018 г. По их данным, обезвоживание из-за больших потерь жидкости и электролитов по илеостоме развилось у 23,8 % пациентов. При статистическом анализе данной когорты

пациентов авторы выявили, что наличие у пациентов сахарного диабета, а также выполненная у ряда пациентов колпроктэктомия, являются предоперационными предикторами осложнений, связанных с обезвоживанием [106].

Borucki J.P. и соавт. (2021 г.) провели анализ результатов 22 исследований (21 когортное исследование и одно рандомизированное исследование) с общим количеством пациентов - 19 485 (12 209 с илеостомой). Частота развития обезвоживания составила 9,00% (95% ДИ 5,31–13,45,  $P < 0,001$ ). Относительный риск обезвоживания после илеостомии составил 3,37 (95% ДИ 2,30–4,95,  $P < 0,001$ ). Три исследования, оценивающие долгосрочную функцию почек, продемонстрировали наличие прогрессирующей почечной недостаточности, возникшей после острого повреждения почек. Выявленные последствия включали незапланированную повторную госпитализацию, задержку или отказ от начала адьювантной химиотерапии и развитие хронической болезни почек [37].

Кроме обсуждаемого острого повреждения почек, возникающего на фоне обезвоживания при илеостомии, Fielding A. и соавт. (2020 г.) также установили, что некоторые пациенты подвержены прогрессированию хронической болезни почек даже после закрытия илеостомы. Авторы пришли к выводу, что возраст, возникающая НА и прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), связаны с послеоперационным снижением функции почек [55].

Panizza J. и соавт. в 2023 г. провели исследование, установившее, что формирование илеостомы связано с ухудшением функции почек, которое возникает независимо от того, требуется пациенту повторная госпитализация в стационар или нет. Вторым выводом стало утверждение, что низкий уровень натрия в сыворотке может использоваться в качестве предиктора для пациентов с повышенным риском повторной госпитализации [91].

Pencovich N. и соавт. в 2023 г. провели исследование с участием 1191 пациента, перенесшего формирование илеостомы, 198 (16,6%) из них были госпитализированы повторно с большими потерями по стоме и ОПП. У 86 пациентов (43,4%) произошла ранняя повторная госпитализация (в течение 30 дней), а у 66 (33%) — спустя более чем 90 дней. Более 90% пациентов имели более

одной повторной госпитализации, а 110 пациентов (55%) — 5 и более. Связанными с пациентом предикторами повторной госпитализации по поводу ОПП были возраст > 65 лет, индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup> и артериальная гипертензия. Факторами, связанными с течением послеоперационного периода, были ОПП с уровнем креатинина > 2 мг/дл., послеоперационный гемоглобин < 8 г/дл. или переливание крови, альбумин < 20 г/дл., большие потери по стоме и потребность в Лоперамиде, а также продолжительность пребывания в стационаре > 20 дней [95].

В опубликованном в 2021 г. исследовании рассматривались причины мальабсорбции. Авторами установлено, что нарушение кишечного пищеварения и всасывания может происходить на разном уровне: во время просветной, слизистой (абсорбционной) фазы и постабсорбтивной обработки. Было показано, что нарушение всасывания чаще всего возникает в результате заболеваний, приводящих к уменьшению площади всасывания в кишечнике, вызывающих энтеропатию и различные степени атрофии ворсинок. К таким заболеваниям авторы отнесли следующие состояния: целиакию, болезнь Крона, аутоиммунную или иммуноопосредованную энтеропатию, синдром общего переменного иммунодефицита, заражение лямблиями *Giardia*, эозинофильный гастроэнтерит, болезнь "трансплантат против хозяина", нарушения, связанные с приемом лекарств, болезнь Уиппла, туберкулез, вирус иммунодефицита человека, избыточный рост бактерий в тонкой кишке (SIBO), амилоидоз, иммунопролиферативную лимфому тонкой кишки, ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, тяжелую белковую недостаточность или квашиоркор, хроническую брыжеечную ишемию, лучевой энтерит и некоторые другие. Общими изменениями при данных состояниях являются атрофия ворсинок, фиброз, лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки, отек стенки кишки в результате возникающего воспаления [84].

Омаг М. и соавт. (2023 г.) в попытке установить факторы риска возникновения острой почечной недостаточности проанализировали состояние 277 пациентов, среди которых 18% (n = 50) были повторно госпитализированы по

поводу ОПН. В многофакторном логистическом регрессионном анализе повышенный возраст (ОШ 1,02,  $p = 0,01$ ), психические заболевания (ОШ 4,33,  $p = 0,014$ ), применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (ОШ 5,15,  $p < 0,001$ ) и показатель  $ASA \geq 3$  (ОШ 9,5,  $p < 0,001$ ) были достоверно связаны с ОПН [89].

В недавнем исследовании Charac G. и соавт. (2018 г.) установили, что использование ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) является значимым фактором риска повторной госпитализации по поводу обезвоживания после формирования превентивной илеостомы. Авторы также сделали вывод, что следует рассмотреть вопрос об отказе от приема этих препаратов после илеостомии, чтобы снизить этот риск [42].

### **1.5. Особенности процесса всасывания в тонкой и толстой кишке**

У здоровых взрослых людей в обычных условиях через связку Трейтца ежедневно проходит от 9 до 10 л. жидкости, включая пероральный прием пищи и жидкости, а также выделения из протоков желез внешней секреции и стенок полых органов, таких как: слюнные железы, печень, поджелудочная железа, желудок. В тощей кишке всасывается приблизительно 6 л, в подвздошной кишке — еще 2,5 л. Остающиеся приблизительно от 1 до 1,5 л жидкости, поступают в толстую кишку ежедневно. После всасывания в толстой кишке, остается около 100 мл. ежедневно экскретируемой жидкости с калом [107].

Большая часть жидкости (83 %), поступающая в желудочно-кишечный тракт, всасывается именно тонкой кишкой. Отчасти поэтому, воспалительные заболевания, которые включают в патологический процесс тонкую кишку, чаще всего сопровождаются диареей. Тонкокишечный химус, поступает в толстую кишку с содержанием воды примерно 90% и покидает толстую кишку в виде сформированных каловых масс с содержанием воды от 65 до 75%. Таким образом, значительное изменение функции толстой кишки может также привести к диарее. И хотя в толстой кишке всасывается гораздо меньший объем жидкости, чем в тонкой кишке, именно в ней происходит основной процесс образования

сформированных каловых масс. Следовательно, любое состояние, которое влияет на транспорт воды и электролитов в толстой кишке или усиливает ее моторику, может приводить к диарее [86].

Бактериальные колонии, населяющие толстую кишку, также играют важную роль в управлении всасыванием жидкости. Бактерии участвуют в ферментации пищевых углеводов, которые не всасываются эпителием тонкой кишки. Образуются короткоцепочные жирные кислоты, такие как ацетат, пропионат и бутират. Происходит их всасывание в толстой кишке, при этом усиливается всасывание ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ) и воды и секреция гидрокарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) [81].

Нарушение кишечной микробиоты может играть главную роль в диарее, связанной с приемом антибактериальных препаратов. Стабилизация микробиома толстой кишки уменьшает диарею [81]. Нарушение баланса толстокишечной микробиоты после приема антибактериальных препаратов позволяет условно-патогенным микроорганизмам, таким как *Clostridioides difficile*, замещать нормальную флору и приводит к вызываемому токсинами А и В воспалению и диарее [26, 78].

При резекции или воспалении подвздошной кишки, например при болезни Крона, нарушается всасывание желчных кислот, и они в избыточном количестве поступают в толстую кишку. Это приводит к активации секреции  $\text{Cl}^-$  (хлора) в просвет толстой кишки и возникновению желчнокислой диареи. Считается, что состояние, при котором увеличивается количество желчных кислот, возникает у части пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи, так как, повышая секрецию жидкости, желчные кислоты усиливают моторику толстой кишки, что приводит к неполному обезвоживанию кала и диарее [122].

### **1.6. Морфологическое строение стенки тонкой кишки**

Тонкая кишка является важнейшим компонентом пищеварительной системы, который обеспечивает расщепление и всасывание питательных веществ, что позволяет организму поддерживать гомеостаз. Выполнение этой задачи обеспечивается морфологическим строением кишечной стенки, куда входит

сложная сеть кровеносных сосудов, нервных и мышечных волокон. Это довольно массивный орган, средняя длина которого составляет от 3 до 5 метров, причем 3/5 всей длины тонкой кишки составляет подвздошная кишка [47].

Всасывание питательных веществ и электролитов в тонкой кишке происходит за счет слизистой оболочки. Следовательно, всасывательная способность тонкой кишки напрямую связана с площадью контактирующей поверхности эпителия кишки. Площадь поверхности увеличивается в несколько десятков раз благодаря ворсинкам и микроворсинкам слизистой оболочки [54].

Стенка тонкой кишки состоит из 4 слоев: серозная оболочка, мышечная оболочка, подслизистая оболочка и слизистая оболочка, последняя представляет собой самый внутренний слой и состоит из ворсинок и крипт [47].

Единицей всасывания в тонкой кишке является кишечная ворсинка. Кишечные ворсинки — это пальцевидные или листовидные выпячивания слизистой оболочки в просвет кишки, образованные собственной пластинкой (содержащей кровеносные и лимфатические сосуды) и покрытые эпителием. В направлении от двенадцатиперстной к слепой кишке число ворсинок тонкой кишки уменьшается, они становятся выше и уже, суммарное количество ворсинок в тонкой кишке достигает 4 млн. Ворсинки увеличивают общую поверхность слизистой оболочки, участвуют в расщеплении и всасывании питательных веществ [122].

Кишечные крипты - трубчатые углубления эпителия в собственную пластинку, доходящие до мышечной пластинки и открывающиеся в пространства между ворсинками. Крипты содержат камбиальные элементы эпителия и дифференцирующиеся из них клетки. Клетки по мере созревания перемещаются из крипт в ворсинки и превращаются в энтероциты, бокаловидные клетки, клетки Панета или энтероэндокринные клетки. Энтероциты кишечных ворсинок имеют на поверхности микроворсинки, находясь рядом друг с другом энтероциты образуют щеточную каемку [17].

Щеточная каемка содержит ряд ферментов (связанных с гликокаликсом или плазмолеммой микроворсинок), обеспечивающих пристеночное (мембранное)

пищеварение, в ходе которого из олигомеров - продуктов расщепления пищевых веществ в просвете кишки (полостного пищеварения) - происходит образование мономеров, всасываемых клеткой [93].

Считается, что при резекции тонкой кишки, оставшиеся ее отделы начинают адаптироваться к возникшим изменениям. Подвздошная кишка, а именно ее терминальный отдел, обладает наибольшей способностью к адаптивным изменениям слизистой оболочки. Длина резецированной или исключенной из пищеварения подвздошной кишки значительно влияет на степень адаптации организма. Установлено, что при расширении границ резекции или при выключении из пищеварения участка подвздошной кишки от 15 до 50 см, количество ежесуточного отделяемого увеличивается на 300 мл [31].

Процессы адаптации тонкой кишки не до конца изучены. Наиболее частым проявлением механизма адаптации является гипертрофия и гиперплазия слизистой оболочки оставшихся отделов кишки. Отмечено, что после илеостомии на крысиных моделях, в оставшихся сегментах тонкой кишки крыс происходило увеличение пролиферации плюрипотентных стволовых клеток [99].

## 1.7. Заключение

КРР является актуальной проблемой современной онкоколопроктологии, поскольку частота встречаемости данного заболевания находится на лидирующих позициях: за 2022 г во всем мире количество вновь выявленных случаев составило 1,93 млн., по данному показателю патология заняла 3 место после рака молочной железы и рака легкого.

В России за последние 20 лет колоректальный рак переместился с шестого места на первое, и по данным за 2022 г. зафиксировано 83693 случая, что составляет 13,2% от всех онкологических заболеваний.

В настоящее время передняя резекция прямой кишки с ТМЭ является «золотым» стандартом хирургического лечения рака средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки.

Хирурги-колопроктологи всего мира стремятся к увеличению сфинктер-сохраняющих операций, с расширением показаний не только к резекционному этапу оперативных вмешательств, но и к реконструктивно-восстановительному, во время которого формируется первичный анастомоз. Также целью данных операций является избегание положительных краёв резекции и сохранение адекватных функциональных результатов.

Формирование низкого, в пределах 6 см от края ануса, колоректального и колоанального анастомоза является показанием к формированию ПС, так как велика частота развития фатальных осложнений при возникновении НА, частота которой до сих пор является довольно высокой, несмотря на безупречность хирургической техники и соблюдение всех условий, позволяющих снизить эти риски к минимуму. ПС позволяет снизить тяжесть клинических проявлений возникающей НА, снизить частоту релапаротомий, и, как следствие, уменьшить летальность.

В проведенных и опубликованных обсервационных и рандомизированных исследованиях приведены разноречивые данные о количестве и тяжести осложнений у пациентов с ПС, однако мнение о том, что частота повторной госпитализации по поводу водно-электролитных нарушений при илеостоме выше, чем при трансверзостоме, у большинства авторов совпадает.

Существуют данные литературы о предикторах повторной госпитализации, однако они не лишены недостатков. Самым очевидным из них является учёт только клинических данных пациентов, а индивидуальные особенности морфологического строения стенки участвующего в пищеварении отдела тонкой кишки, во внимание не принимаются. Исследование биоптатов стенки тонкой кишки, полученных предоперационно во время проведения илеоскопии является перспективным направлением в изучении предикторов обезвоживания и повторной госпитализации.

На настоящее время нет свежих отечественных исследований, в которых была бы проведена оценка частоты развития обезвоживания при формировании превентивной илеостомы. Настоящее исследование позволит установить

взаимосвязь морфологического строения стенки тонкой кишки и частоты повторных госпитализаций пациентов в условиях современной российской медицины, а также обосновать персонализированный выбор того или иного способа «защиты» низкого колоректального анастомоза с наименьшим риском осложнений для пациента.

Обобщая выше сказанное, становится ясным, что вопрос выбора варианта превентивной стомы в лечении пациентов, которым планируется низкая передняя резекция прямой кишки, остается открытым, в связи с чем и предпринята настоящая работа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования и критерии включения пациентов

Диссертационное исследование проведено на клинической базе кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России – в отделении онкоколопроктологии ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ (директор – д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный врач РФ Шабунин А.В.) в период с 2021 по 2024 годы.

*Предметом* диссертационного исследования явилось решение актуальной научной задачи - разработка шкалы оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации, с целью усовершенствования и стандартизации алгоритма выбора превентивной стомы для пациентов, которым необходимо проведение низкой передней резекции прямой кишки.

*Объект* диссертационного исследования – 197 пациентов, страдающих раком прямой кишки, которым было показано выполнение хирургического вмешательства – низкой передней резекции прямой кишки с формированием превентивной стомы.

Проведенное исследование носило проспективный характер.

В ходе проведения диссертационной работы использованы клиническое наблюдение, теоретический анализ данных и сравнение с последующей статистической обработкой полученных результатов морфологического исследования материала, а также методы изготовления микропрепаратов биоптатов тканей, световой микроскопии и микрофотографирования. Создана электронная база данных пациентов. Сбор, обработка и анализ исходных данных проведены с использованием современных статистических методов и компьютерных программ.

Протокол клинического исследования в рамках диссертационной работы зарегистрирован и одобрен Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 16 от 30 ноября 2021 года). Все

пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

*Гипотезой диссертационного исследования* явилось следующее: водно-электролитные нарушения, развивающиеся у пациентов с превентивной илеостомой, и возникающая на этом фоне необходимость в повторной госпитализации, зависят от исходных клинических данных и морфологического предоперационного состояния слизистой оболочки тонкой кишки. Проведение илеоскопии и эндоскопической биопсии с морфологическим изучением биоптатов в предоперационном периоде может позволить осуществить обоснованный выбор превентивной стомы и снизить риски развития послеоперационных осложнений у пациентов, которым показано выполнение низкой передней резекции прямой кишки.

*Критерии включения в исследование:*

В исследование были включены пациенты, прооперированные в ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ с января 2021 года по март 2024 года и соответствующие следующим критериям:

1. диагноз рак прямой кишки с $T_{2-4}N_{0-2}M_{0-1}$ ;
2. возраст от 18 лет;
3. проведение операции в плановых условиях;
4. отсутствие ранее выполненных операций, сопровождавшихся формированием кишечной стомы;
5. выполнение низкой передней резекции с ТМЭ или ПМЭ с формированием превентивной стомы;
6. отсутствие в анамнезе резекции тонкой или толстой кишки;
7. проведение тотальной колоноскопии с возможностью биопсии слизистой оболочки стенки подвздошной кишки в предоперационном периоде.

*Критерии невключения в исследование:*

1. невозможность пройти за зону опухолевого стеноза при колоноскопии;

2. пациенты, страдающие раком правых отделов толстой кишки, а также иной локализации, не требующей формирования превентивной стомы при оперативном лечении.

*Критерии исключения из исследования*

1. отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
2. невозможность формирования того или иного варианта превентивной стомы, установленной при рандомизации.

*Первичная конечная точка.*

Повторная госпитализация пациента в стационар из-за развития водно-электролитных нарушений, не поддающихся коррекции в амбулаторных условиях.

*Вторичные конечные точки.*

1. частота и характеристика ранних послеоперационных осложнений;
2. частота и характеристика поздних послеоперационных осложнений.

Распределение пациентов первой группы на подгруппы происходило с использованием программного обеспечения Random Allocation Software [101]. Рандомизация пациентов происходила заранее, накануне перед запланированным оперативным лечением.

## **2.2. Характеристика клинических наблюдений**

В исследование было включено 197 пациентов, страдающих раком прямой кишки, из них 90 (45,7 %) женщин, 107 (54,3 %) мужчин, средний возраст среди всех пациентов составил  $63,93 \pm 10,6$  лет (рисунок 5).

Всем пациентам в плановом порядке выполнили операцию – низкую переднюю резекцию прямой кишки с формированием превентивной стомы.

Согласно дизайну исследование разделено на 2 этапа. На первом этапе в группе пациентов №1 мы проводили исследование предикторов обезвоживания и повторной госпитализации, выбор варианта превентивной стомы в данной группе был рандомизированным. Данная группа была разделена на две подгруппы: подгруппа 1.1 – 57 пациентов с превентивной двуствольной илеостомой; подгруппа 1.2 – 52 пациента с превентивной двуствольной трансверзостомой (таблица 1).

### Дизайн исследования:

I этап исследования – рандомизированный выбор варианта превентивной стомы.

Исследование предикторов обезвоживания и повторной госпитализации



II этап исследования – персонализированный выбор варианта превентивной стомы

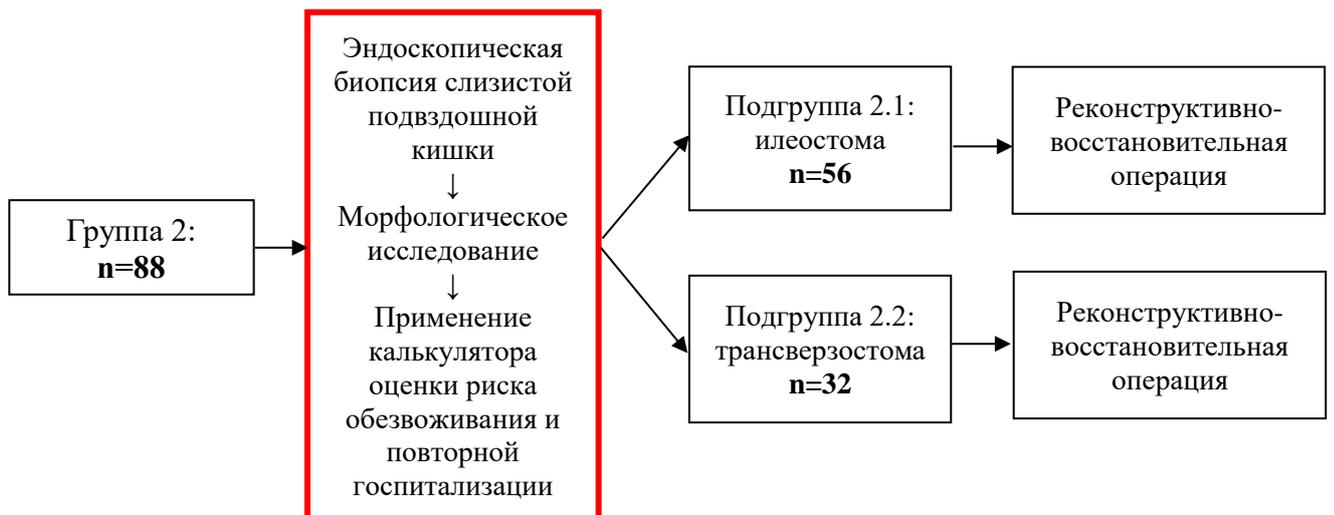


Рисунок 5 – Дизайн исследования.

Клинические данные пациентов подгрупп 1.1 и 1.2

Параметры		Группа 1				p
		Подгруппа 1.1 (илеостома) n=57		Подгруппа 1.2 (трансверзостома) n=52		
		абс	отн	абс	отн	
Возраст	<65	29	50,9%	21	40,4%	0,272
	≥65	28	49,1%	31	59,6%	
Пол	Жен	24	42,1%	23	44,2%	0,823
	Муж	33	57,9%	29	55,8%	
ECOG	≤2	53	93,0%	51	98,1%	0,204
	≥3	4	7,0%	1	1,9%	
ИМТ	<25	18	31,6%	22	42,3%	0,246
	≥25	39	68,4%	30	57,7%	
ASA	≤2	28	49,1%	17	32,7%	0,082
	3	29	50,9%	35	67,3%	
СКФ (мл/мин/1,73 м²)	≥60	47	82,5%	44	84,6%	0,762
	<60	10	17,5%	8	15,4%	
ГБ	нет	27	47,4%	20	38,5%	0,348
	да	30	52,6%	32	61,5%	
СД	нет	44	77,2%	42	80,8%	0,648
	да	13	22,8%	10	19,2%	
иАПФ и БРА	нет	48	84,2%	45	86,5%	0,732
	да	9	15,8%	7	13,5%	
Прием диуретиков	нет	51	89,5%	47	90,4%	0,875
	да	6	10,5%	5	9,6%	
Прием аллопуринола	нет	54	94,7%	51	98,1%	0,354
	да	3	5,3%	1	1,9%	
Доступ	лап. или робот	47	82,5%	38	73,1%	0,238
	откр.	10	17,5%	14	26,9%	
НАПХТ	нет	41	71,9%	32	61,5%	0,249
	да	16	28,1%	20	38,5%	
НАХЛТ	нет	36	63,2%	37	71,2%	0,375
	да	21	36,8%	15	28,8%	
АПХТ	нет	23	40,4%	34	65,4%	0,009

	да	34	59,6%	18	34,6%	
Глубина инвазии опухоли	pT0	4	7,0%	2	3,8%	
	pT1	1	1,8%	2	3,8%	
	pT2	12	21,1%	15	28,8%	
	pT3	40	70,2%	31	59,6%	
	pT4	0	0,0%	2	3,8%	
Лимфогенное распространение	pN0	31	54,4%	38	73,1%	
	pN1	20	35,1%	9	17,3%	
	pN2	6	10,5%	5	9,6%	
Гематогенное распространение	M 0	52	91,2%	44	84,6%	
	M 1	5	8,8%	8	15,4%	

По основным параметрам, таким как: возраст ( $p=0,272$ ), пол ( $p=0,823$ ), ECOG ( $p=0,204$ ), ИМТ ( $p=0,246$ ), ASA ( $p=0,082$ ), вид оперативного доступа ( $p=0,238$ ) подгруппы 1.1 и 1.2 статистически значимо не различались ( $p>0,05$ ).

С целью поиска морфологических предикторов обезвоживания и повторной госпитализации у пациентов с илеостомой в подгруппе 1.1 выполняли морфологическое исследование микропрепаратов, полученных из биоптатов стенки кишки во время низкой передней резекции прямой кишки. Биопсию выполняли из подвздошной кишки, выводимой на переднюю брюшную стенку в качестве стомы. Также выполняли биопсию из приводящей (функционирующей) и отводящей (нефункционирующей) петли илеостомы при реконструктивно-восстановительной операции. В данной подгруппе пациентов мы проанализировали результаты проведенных операций и выявили клинические и морфологические предикторы обезвоживания и повторной госпитализации.

Во время второго этапа исследования в группе пациентов №2 выбор варианта превентивной стомы осуществляли персонализировано с учетом выявленных нами клинических и морфологических предикторов с применением разработанной нами шкалы и калькулятора оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации, а именно: пациентам с низким и средним риском выполняли формирование превентивной илеостомы, а пациентам с высоким риском – формировали превентивную трансверзостому. В зависимости от вида стомы данная группа была

также разделена на две подгруппы – подгруппа 2.1 – 56 пациентов с илеостомой и подгруппа 2.2 – 32 пациента с трансверзостомой (таблица 2).

Таблица 2.

## Клинические данные пациентов подгрупп 2.1 и 2.2

Параметры		Группа 2				p
		Подгруппа 2.1 (илеостома) n=56		Подгруппа 2.2 (трансверзостома) n=32		
		абс	отн	абс	отн	
Возраст	<65	32	57,1%	10	31,2%	0,019
	≥65	24	42,9%	22	68,8%	
Пол	Жен	23	41,1%	20	62,5%	0,053
	Муж	33	58,9%	12	37,5%	
ECOG	≤2	54	96,4%	31	96,9%	0,912
	≥3	2	3,6%	1	3,1%	
ИМТ	<25	18	32,1%	8	25,0%	0,480
	≥25	38	67,9%	24	75,0%	
ASA	≤2	26	46,4%	10	31,2%	0,164
	3	30	53,6%	22	68,8%	
СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	≥60	42	75,0%	16	50,0%	0,017
	<60	14	25,0%	16	50,0%	
ГБ	нет	22	39,3%	2	6,2%	0,001
	да	34	60,7%	30	93,8%	
СД	нет	48	85,7%	24	75,0%	0,210
	да	8	14,3%	8	25,0%	
иАПФ и БРА	нет	50	89,3%	4	12,5%	<0,001
	да	6	10,7%	28	87,5%	
Прием диуретиков	нет	50	89,3%	24	75,0%	0,078
	да	6	10,7%	8	25,0%	
Прием аллопуринола	нет	55	98,2%	30	93,8%	0,267
	да	1	1,8%	2	6,2%	
Доступ	лап. или робот	48	85,7%	23	71,9%	0,114
	откр.	8	14,3%	9	28,1%	
НАПХТ	нет	48	85,7%	22	68,8%	0,058
	да	8	14,3%	10	31,2%	

НАХЛТ	нет	36	64,3%	14	43,8%	0,061
	да	20	35,7%	18	56,2%	
АПХТ	нет	46	82,1%	23	71,9%	0,260
	да	10	17,9%	9	28,1%	
Глубина инвазии опухоли	pT0	0	0,0%	0	0,0%	
	pT1	0	0,0%	0	0,0%	
	pT2	16	28,6%	17	53,1%	
	pT3	40	71,4%	15	46,9%	
	pT4	0	0,0%	0	0,0%	
Лимфогенное распространение	pN0	30	53,6%	21	65,6%	
	pN1	16	28,6%	11	34,4%	
	pN2	10	17,9%	0	0,0%	
Гематогенное распространение	M 0	50	89,3%	26	81,2%	
	M 1	6	10,7%	6	18,8%	

Статистически значимые различия в подгруппах 2.1 и 2.2 группы №2 по возрасту, СКФ, наличию ГБ, приему иАПФ и БРА обусловлены спецификой выбора превентивной стомы в данной группе пациентов. Подробные разъяснения по этому поводу будут даны в главе 4.

## **2.3. Протокол обследования и подготовки пациентов к операции**

### **2.3.1. Методы обследования пациентов**

При первом контакте с пациентом после получения информированного добровольного согласия лечащим врачом проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни. Проводилось стандартное объективное обследование органов брюшной полости с целью исключения пальпируемых через брюшную стенку образований, инфильтратов. Всем пациентам проводилось пальцевое исследование прямой кишки в смотровом кабинете на кресле в литотомическом положении. Оно позволяло определить размеры опухоли, в ряде случаев ее протяженность, а также локализацию опухоли по отношению к отделам прямой кишки, расстояние от края ануса. Также определяли подвижность опухоли, ее взаимосвязь с соседними органами малого таза. В ряде случаев, при

верхнеампулярном расположении опухоли, пациентам выполнялась ректороманоскопия с использованием ригидного ректоскопа.

Всем пациентам в обязательном порядке проводилось клинико-лабораторное обследование: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение группы крови и резус фактора, серологические реакции на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис. Особое внимание уделялось оценке показателей биохимического анализа крови, а именно: общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, калия, натрия, хлора, до операции и на 3-и, 5-е, 7-е сутки после операции. Проводилось определение онкомаркеров: раково-эмбриональный антиген (РЭА), углеводный антиген 19-9 (СА-19-9), у мужчин простато-специфический антиген (ПСА), у женщин – онкомаркер рака яичников (СА-125). Проводилась оценка антропометрических параметров, рассчитывался индекс массы тела.

Всем пациентам также проводилось стандартное инструментальное обследование: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, эндоскопическая гастродуоденоскопия.

После консультации профильных специалистов при необходимости назначались дополнительные исследования, среди которых: функция внешнего дыхания, доплерография сосудов шеи, экскреторная урография, ретроградная цистография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления.

Производилась оценка по шкале анестезиологических рисков (ASA), функциональное состояние пациентов оценивалось по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

При проведении колоноскопии осуществлялся визуальный осмотр всей толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки (25 см) для исключения патологических изменений и первично-множественного характера основного заболевания.

Верификация диагноза проводилась с помощью гистологического исследования биоптата опухоли или микроскопического исследования биопсийных стекол, если биопсия была выполнена в стороннем учреждении. При наличии у пациента заключений о выполнении какого-либо из вышеперечисленных исследований в других лечебных учреждениях, повторное исследование проводилось в случаях недостаточной диагностики на предыдущих этапах.

Всем пациентам проводилась компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (КТ ОГК, ОБП, ОМТ) с внутривенным контрастированием с целью оценки распространенности опухолевого процесса. Всем пациентам также проводилась магнитно-резонансная томография органов малого таза для установления стадии опухолевого процесса, исключения инвазии в окружающие структуры и органы, исключения пораженных лимфоузлов, оценки ответа на проведенное предоперационное лечение, определялись также показатели экстрамуральной сосудистой инвазии (EMVI), циркулярной границы резекции (CRM). При подозрении на метастатическое поражение костей скелета пациентам выполняли остеосцинтиграфию; позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) — при подозрении на отдаленные метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.

### **2.3.2. Подготовка пациентов к оперативному вмешательству**

Всем пациентам за 5-7 дней до операции назначалась бесшлаковая диета. У подавляющего большинства пациентов подготовка толстой кишки перед операцией проводилась с применением одного из препаратов полиэтиленгликоля - Мовипреп, Пикопреп, Лавакол или Фортранс. При наличии противопоказаний к применению, симптомов субкомпенсированной кишечной непроходимости, индивидуальной непереносимости вышеуказанных средств, для подготовки к операции пациентам назначался пероральный прием 15% раствора сульфата магния и вазелинового масла. Выполняли очистительные клизмы накануне вечером перед операцией.

В соответствии с тем, что в ранее проведенных исследованиях было убедительно доказано, что дооперационная разметка места для превентивной стомы помогает снизить количество парастомальных осложнений, накануне перед операцией всем пациентам выполняли предварительную разметку места будущей стомы (рисунок 6) [90].

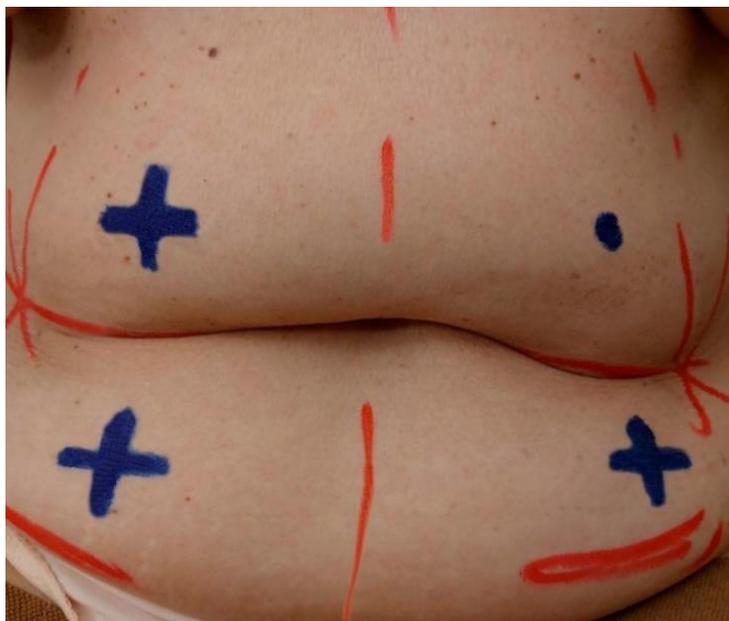


Рисунок 6 — Выполненная дооперационная разметка для превентивной стомы, положение пациента сидя. Линии обозначают кожные складки и неровности.

Дооперационную разметку выполняла медсестра - стоматерапевт отделения совместно с оперирующим хирургом. Разметку осуществляли в трех положениях пациента: стоя, сидя и лежа.

*Методика выполнения:* область кишечной стомы находилась на ровном участке брюшной стенки в проекции прямой мышцы живота, на достаточном расстоянии от костных выступов, кожных складок и рубцов, а также была хорошо видимой и доступной пациенту. Разметку будущего места для стомы выполняли перманентным маркером или с использованием раствора фуорцина или бриллиантового зеленого. На операционном столе после введения пациента в наркоз, помеченное место дополнительно дублировали маленьким поверхностным кожным надрезом - ссадиной, т.к. метки могут стереться при обработке операционного поля. Для двустольной трансверзостомы наиболее оптимальной является точка, расположенная на середине линии, соединяющей пупок и реберную

дугу слева. Оптимальным местом для формирования будущей двуствольной илеостомы является точка, расположенная на середине линии, соединяющей пупок и переднюю верхнюю ость гребня подвздошной кости справа, однако при выраженном абдоминальном типе ожирения, наличии грубых послеоперационных рубцов, грыж и деформаций брюшной стенки, данные точки могут смещаться.

#### **2.4. Краткое описание методики передней резекции прямой кишки**

Всем пациентам выполняли низкую переднюю резекцию прямой кишки лапароскопическим, роботассистированным или открытым способом. После мобилизации левой половины ободочной кишки медиа-латерально в лапароскопическом и роботассистированном варианте операции, или латеро-медиально при открытом доступе, нижнюю брыжеечную артерию пересекали у основания или сразу дистальнее отхождения левой ободочной артерии. Нижнюю брыжеечную вену пересекали у нижнего края поджелудочной железы. При недостаточной длине низводимого участка толстой кишки мобилизовали селезеночный изгиб ободочной кишки. Прямую кишку во всех случаях мобилизовали с тотальной мезоректумэктомией до «кишечной шеи», где пересекали линейным сшивающим режущим аппаратом, одной или двумя, крайне редко тремя кассетами. При лапароскопической и роботассистированной операции выполняли минилапаротомию по Пфаненштилю, после установки раневого протектора, извлекали из брюшной полости мобилизованную кишку вместе с опухолью. После обработки брыжейки электрохирургическим инструментом в зоне адекватного кровоснабжения выполняли пересечение кишечной трубки на зажимах. В проксимальную культю с помощью кисета вшивали головку сшивающего циркулярного аппарата. Формировали анастомоз конец-в-конец циркулярным сшивающим аппаратом. После этого приступали к формированию превентивной стомы (методика описана ниже). После формирования стомы устанавливали 1 дренаж в малый таз, как правило, пресакрально по задней стенке анастомоза, выводили через троакарную рану или контрапертуру в правой или левой подвздошной области.

Интраоперационно оценивали такие параметры, как объем выполненной операции, уровень формирования межкишечного анастомоза, уровень пересечения нижней брыжеечной артерии и вены, время операции, объем кровопотери, способ фиксации стомы к передней брюшной стенке, наличие или отсутствие технических сложностей при формировании стомы.

## **2.5. Техника формирования превентивных стом и реконструктивно-восстановительных вмешательств**

### **2.5.1. Формирование превентивной двуствольной илеостомы**

После окончания основного этапа операции и формирования колоректального анастомоза, илеостому формировали в зоне дооперационно выполненной разметки, для чего выполняли линейный разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки длиной до 3 см до апоневроза прямой мышцы живота, верхний листок апоневроза рассекали линейно на протяжении 2,5 - 3 см. Подлежащие мышечные волокна разводили тупоконечными зажимами до внутреннего листка апоневроза и удерживали крючками Фарабефа. Аналогично рассекали задний листок апоневроза и брюшину. Для профилактики ущемления выводимой кишки, полученное отверстие должно пропускать 2 пальца хирурга. Для формирования петлевой илеостомы выбирали петлю тонкой кишки на расстоянии 30 см от илеоцекального угла. Отверстие в брыжейке формировали максимально близко к стенке кишки с использованием диссектора. Под кишку проводили силиконовую держалку и с помощью нее кишку выводили через отверстие в брюшной стенке. Далее под кишку проводили фиксирующий стому стержень. Кишку фиксировали к коже серозно-кожными швами, вначале формировали «шпоры» - п-образные швы, которые накладывали со стороны углов кожной раны под поддерживающим стержнем. Затем кишку фиксировали по окружности узловыми серозно-мышечно-кожными швами. При этом использовали рассасывающуюся монофиламентную атравматичную нить, размером 4,0. Расстояние между швами 3-5 мм. Кишка подшивается с такой же тщательностью, как формируются межкишечные анастомозы, поскольку, в случае их негерметичности или проведении иглы через

все слои кишечной стенки создаются условия для проникновения кишечного содержимого в подкожную жировую клетчатку и развития парастомальных осложнений. Этапы формирования илеостомы при лапароскопической, роботассистированной или открытой операции не различались между собой. После окончания основного этапа операции и ушивания ран производили аппликацию калоприемника и вскрытие стомы (рисунок 7).

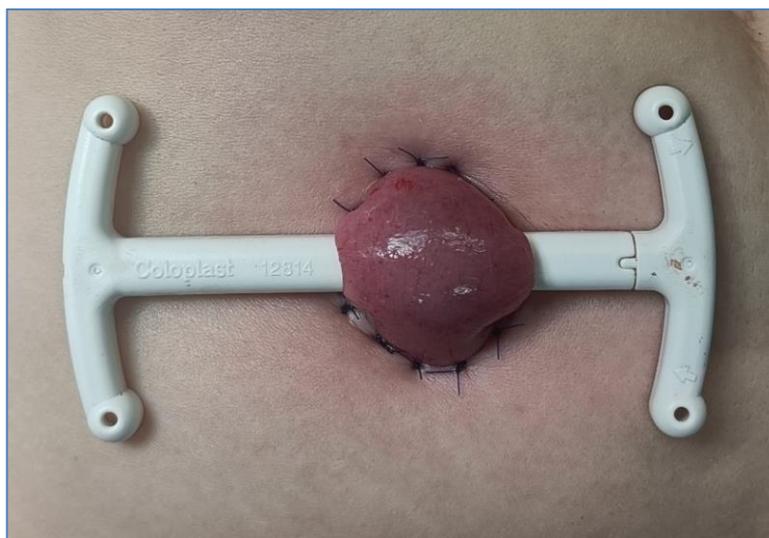


Рисунок 7 — Внешний вид сформированной превентивной илеостомы до вскрытия просвета, фото.

### **2.5.2. Формирование превентивной двуствольной трансверзостомы**

Превентивную двуствольную трансверзостому формировали также в зоне предоперационно выполненной разметки, чаще в левом подреберье. Отверстие в брюшной стенке выполняли аналогично вышеописанному способу. При лапароскопической операции приподнимали головной конец операционного стола до 20 градусов относительно нулевого положения. Таким образом поперечно-ободочная кишка под собственным весом смещается в каудальном направлении. Выбирали участок поперечной ободочной кишки на границе средней и дистальной ее трети. Производили мобилизацию участка поперечной ободочной кишки от большого сальника, при этом пересекали ободочно-сальниковую связку на протяжении 15-20 см. После мобилизации, удерживая кишку мягким зажимом, подавали ее к отверстию в брюшной стенке, откуда с использованием пинцета или

окончатого зажима её выводили из брюшной полости. Далее формирование стомы производили аналогично вышеописанной методике (рисунок 8).

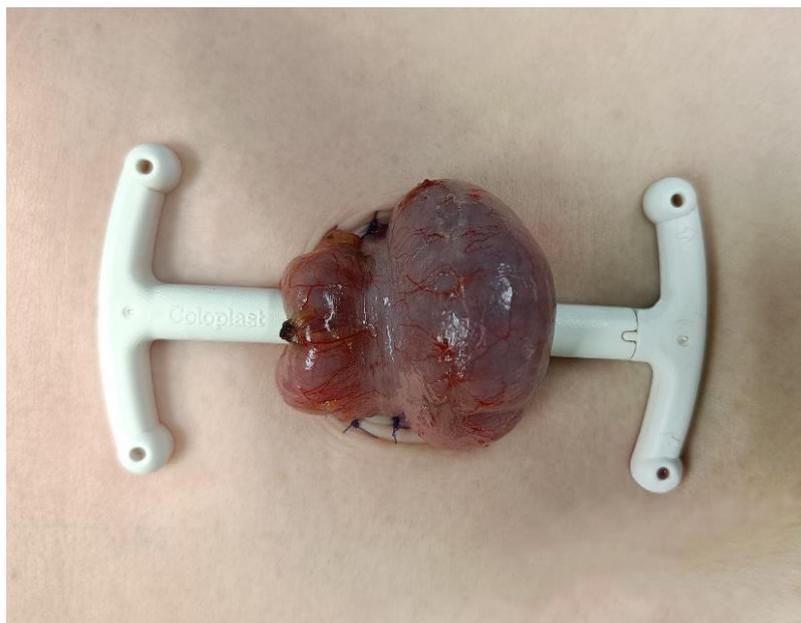


Рисунок 8 — Внешний вид сформированной превентивной трансверзостомы до вскрытия просвета, фото.

### **2.5.3. Реконструктивная операция по восстановлению непрерывности тонкой кишки**

Реконструктивные операции обычно в нашем лечебном учреждении выполняют в срок 6-8 недель после радикальной операции, в случае если пациентам требуется выполнение ПХТ, то закрытие стомы выполняют после окончания ПХТ с целью исключения случаев отмены или задержки ПХТ при возникновении осложнений во время оперативного лечения по ликвидации стомы.

Всем пациентам перед реконструктивной операцией назначали обследование колоректального анастомоза, направленное на оценку его проходимости и функции, а также для исключения возможной бессимптомной несостоятельности. К таким исследованиям относятся колоноскопия с обязательным осмотром зоны анастомоза, а также ирригография с двойным контрастированием.

Под комбинированным эндотрахеальным наркозом после обработки операционного поля производили ушивание кожи над илеостомой во избежание контакта отделяемого стомы с кожей и подкожно-жировой клетчаткой. Выполняли

два дугообразных разреза вокруг ушитой илеостомы с использованием скальпеля или монополярной коагуляции. Производили выделение петли кишки вместе со столбиком окружающей стомы подкожной жировой клетчатки, постепенно сужая рану книзу до уровня апоневроза. Попеременно острым и тупым способом петлю кишки выделяли от волокон прямой мышца живота и рубцовых тканей. Затем кишку выделяли из спаек по всей окружности до адекватного выведения ее из брюшной полости на брюшную стенку. Определяли границы резекции петли кишки несущей стомы. Сосуды брыжейки поочередно лигировали по направлениям к границам резекции, или пересекали с использованием электрохирургического инструмента, коагулируя при этом сосуды. Затем двумя кассетами с использованием линейного сшивающего аппарата формировали экстракорпоральный антиперистальтический анастомоз «бок-в-бок». Дополнительно проводили укрепление z-образным швом угла анастомоза и перитонизацию аппаратного шва непрерывно с использованием рассасывающегося шовного материала. Пройодимость полученного анастомоза проверяли пальпаторно. Петлю кишки с анастомозом погружали в брюшную полость. Рану ушивали послойно. При большом дефекте подкожно-жировой клетчатки рану дополнительно дренировали с возможностью создания отрицательного давления в ране.

После ликвидации стомы всем пациентам подгруппы 1.1 брали биопсию из приводящего (функционирующего) и отводящего (нефункционирующего) отдела тонкой кишки (рисунок 9). Микропрепараты изготавливали по нижеописанной методике.

#### **2.5.4. Реконструктивная операция по восстановлению непрерывности толстой кишки**

Под комбинированным эндотрахеальным наркозом после обработки операционного поля производили ушивание кожи над трансверзостомой.

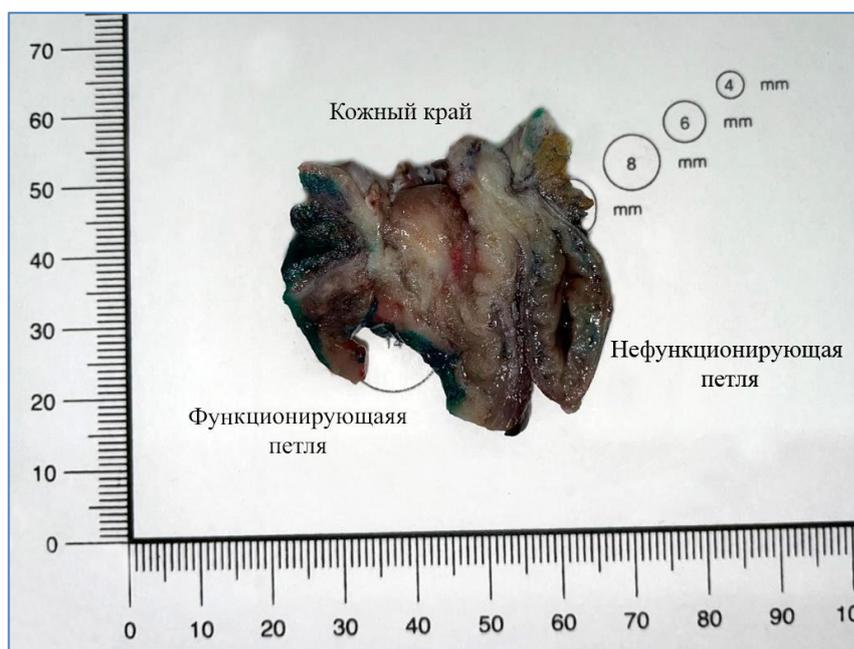


Рисунок 9 — Макропрепарат илеостомы. Илеостома рассечена вдоль. Фото.

Выполняли два дугообразных разреза вокруг ушитой трансверзостомы с использованием скальпеля или монополярной коагуляции. Поочередно острым и тупым способом производили мобилизацию петли кишки, несущей стому, вдоль кишечной стенки до апоневроза. Аналогично вышеописанной методике выполняли доступ в брюшную полость и выделение петли кишки из спаек. Брюшную полость, края раны изолировали марлевыми салфетками. Далее снимали швы с ушитой изначально стомы. Затем острым путем иссекали рубцовые ткани и кожный лоскут с кишечной стенки, вскрывая при этом просвет кишки, сохраняя при этом заднюю стенку. На углы полученного дефекта кишки накладывали швы - держалки. Дефект, используя держалки, растягивали в поперечном направлении. Первый ряд швов формировали непрерывно с использованием монофиламентного рассасывающегося шовного материала через все слои стенки кишки. Второй ряд формировали отдельными узловыми швами с захватом серозно-мышечного слоя стенки кишки с использованием монофиламентного рассасывающегося шовного материала. Таким образом формировали анастомоз в  $\frac{3}{4}$ . Если в связи с выраженным спаечным процессом в брюшной полости, а также в мягких тканях брюшной стенки происходила обширная десерозация стенки кишки или выявлялись дефекты, которые было невозможно ушить, в таком случае выполняли резекцию участка

кишки, несущей стому. Формировали ручной анастомоз «конец-в-конец» или «бок-в-бок» двумя рядами непрерывных рассасывающихся швов.

## **2.6. Методика биопсии стенки тонкой кишки**

### **2.6.1. Методика интраоперационной биопсии при формировании илеостомы**

После аппликации калоприемника илеостому вскрывали с использованием монополярной коагуляции в режиме «резка», при этом из стенки выведенной кишки иссекали ромбовидный участок размерами 0,5 x 1,0 см, данный разрез ориентировали поперек кишечной стенки над поддерживающим стержнем (рисунки 10, 11). Далее биоптат фиксировали в 10% забуференном растворе формалина.



Рисунок 10 — Биопсия из илеостомы при ее формировании, фото.



Рисунок 11 — Внешний вид полученного полнослойного биоптата стенки тонкой кишки при ее формировании, фото, размеры 1,0x0,5 см.

### **2.6.2. Методика предоперационной эндоскопической биопсии**

Всем пациентам, подходящих по критериям включения, после тотальной колоноскопии проводили эндоскопическое исследование терминального отдела подвздошной кишки (илеоскопию).

Подготовка к колоноилеоскопии проходила следующим образом: пациенты перед проведением исследования в течение 5 дней соблюдали бесшлаковую диету, затем накануне проводили подготовку толстой кишки по одноэтапной схеме одним из препаратов – Лавакол, Мовипреп, Пикопреп, Эзиклен, Фортранс.

Во время илеоскопии проводили эндоскопическую щипцовую биопсию слизистой оболочки с захватом подслизистой основы из 2-3 участков стенки подвздошной кишки на расстоянии 20-25 см от баугиньевой заслонки. Размер, получаемых таким образом биоптатов, составлял 3-5 мм. Полученные биоптаты фиксировали в растворе формалина, готовили микропрепараты и проводили оценку по описанной ниже методике.

### **2.7. Морфологическая оценка и описание микропрепаратов**

Полученные биоптаты фиксировали в растворе 10% нейтрального формалина в течение суток. Для проведения оценки и описания биоптатов, микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и по Маллори по принятым стандартным методикам.

Полученные окрашенные срезы заключали в канадский бальзам. Затем производили оцифровку готовых срезов с использованием сканирующего микроскопа 3D HISTECH Panoramic DESK (г. Будапешт, Венгрия).

На окрашенных гематоксилином и эозином срезах при 10-кратном увеличении полученного цифрового изображения производили подсчет высоты 10 случайно отобранных ворсинок и глубины 10 случайно отобранных крипт, показатель фиксировали в мкм., затем вычисляли отношение средняя высота ворсинок разделить на среднюю глубину крипт (ворсинка/крипта), также определяли наличие лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации, результаты измерений и подсчетов заносили в сводные таблицы.

При описании оцифрованных изображений определяли наличие фиброза слизистой оболочки и подслизистой основы с помощью специальных окрасок - по Маллори и Ван Гизону, результаты фиксировали в таблице. Оценку микропрепаратов и их описание производил всегда один и тот же врач-патологоанатом.

## **2.8. Протокол ведения пациентов в послеоперационном периоде**

В первые сутки после операции пациентов активизировали. Каждому на руки выдавали дневник оценки гидрационного статуса в бумажном варианте, представляющий собой таблицу, состоящий из таких столбцов, как: количество отделяемого по стоме (мл), диурез (мл), количество принятой внутрь жидкости (мл), вес (кг), который пациенты заполняли ежедневно в течение всей госпитализации. Медицинский персонал фиксировал объем инфузионной терапии, затем на основании полученных данных подсчитывали ежедневный водный баланс.

Регистрировали такие параметры, как: время до появления перистальтики, время до отхождения газов и кала по стоме, возникающие парастомальные осложнения, фиксировали факт наличия послеоперационного пареза ЖКТ, а также осуществляли контроль клинического анализа крови, в том числе гематокрита, биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, амилаза, мочевины, креатинина), электролитного ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ) и белкового состава крови на 3-и, 5-е и 7-е сутки после операции.

Всем пациентам в послеоперационном периоде проводили инфузионную терапию изотоническими растворами. В первые трое суток после операции объем жидкости, который получал пациент, составлял 30 мл/кг массы тела. Пероральный прием воды разрешали с первых суток после операции – 1/3 от всего объема получаемой жидкости. На 2-е и 3-и сутки после операции доля перорально принимаемой жидкости составляла 1/2 от всего объема, остальной объем пациенты получали в виде инфузий. С 4-х суток необходимый объем жидкости пациенты принимали полностью внутрь. При необходимости проводили дополнительную

коррекцию электролитного баланса путем внутривенных инфузий изотонических растворов кристаллоидов – данный факт считали продленной инфузионной терапией.

Первый контакт с пациентом после выписки из стационара осуществляли через 1 неделю. При этом проводили осмотр послеоперационной раны, при необходимости – удаляли швы, выполняли смену калоприемника с визуальным осмотром стомы. Дополнительно консультировали пациентов по уходу за стомой, оценивали состояние «гидратации» пациентов на основании их дневников и объективных данных. При подозрении на наличие обезвоживания осуществляли контроль показателей водно-электролитного баланса крови, а также дополнительное консультирование по питьевому режиму. При выраженном обезвоживании, с которым пациент не мог справиться самостоятельно в амбулаторных условиях, проводилась госпитализация для коррекции водно-электролитных нарушений. Данная ситуация расценивалась как повторная госпитализация по поводу обезвоживания.

Пациентов наблюдали до реконструктивно - восстановительной операции. Пациенты, которым не была закрыта превентивная стома наблюдались не менее 3 месяцев, так как, по данным литературы подавляющее большинство повторных госпитализаций по причине обезвоживания у стомированных пациентов развиваются в срок до 3 месяцев [78].

Случаи повторной госпитализации из-за возникающего обезвоживания регистрировали при обращении пациентов в стационар. Дегидратацию подтверждали лабораторно, в большинстве случаев наблюдали симптомы гиповолемии, электролитный дисбаланс и гиперазотемию – повышение гематокрита более 45, снижение натрия крови менее 136 ммоль/л, калия крови менее 3,5 ммоль/л, возрастание мочевины более 7,2 ммоль/л, креатинина более 96 мкмоль/л. Всем пациентам при поступлении высчитывали СКФ. Степень обезвоживания выставляли согласно гематокриту: легкая (40-45), средней тяжести (46-50), тяжелая (41-55), очень тяжелая (>56).

## 2.9. Статистическая обработка данных

Сбор и последующий анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения MS Excel 2019, SPSS Statistics 20 (StatSoft Inc., США). Данные количественных переменных представляли в виде таблиц, в которых были указаны Среднее значение, Медиана, Стандартное отклонение.

Данные категориальных переменных представляли в виде частотных таблиц и абсолютного числа пациентов в категории, при  $n=2$  групп использовали  $\chi^2$  Пирсона при построении таблиц сопряженности, также приводили точное значение вероятности ошибки первого рода (p-value).

Для анализа количественных переменных при  $n=2$  групп сравнения использовали критерий Манна-Уитни, высчитывали также точное значение вероятности ошибки первого рода (p-value), статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

Определение влияния предикторов на возникновение обезвоживания и повторную госпитализацию оценивали методом логистической регрессии путем проведения однофакторного и многофакторного анализа. Шкалу оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации моделировали также с использованием логистического регрессионного анализа.

### ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕДИКТОРОВ ОБЕЗВОЖИВАНИЯ И ПОВТОРНОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕВЕНТИВНОЙ ИЛЕОСТОМОЙ

#### 3.1. Характеристика пациентов и выполненных хирургических вмешательств

В данную подгруппу (1.1) вошло 57 пациентов. Всем выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с формированием превентивной илеостомы. Выбор стомы в данной подгруппе пациентов был рандомизированным. Во всех случаях использовали метод формирования анастомоза «конец-в-конец» с использованием одноразового циркулярного сшивающего аппарата.

Распределение данных при проверке критерия Колмогорова-Смирнова по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) было нормальным. Среднее значение возраста пациентов составило  $63,54 \pm 9,6$  лет, он варьировал от 34 до 82 лет, ИМТ  $26,8 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup>. Мужчин в данной подгруппе было 33 (57,9%), женщин – 24 (42,1%). Средняя продолжительность операций составила  $307,96 \pm 72,122$  мин, минимальная – 175 мин, максимальная – 500 мин. Общее соматическое состояние большинства пациентов расценено как ASA 3, ECOG  $\leq 2$  (см. таблицу 3).

Таблица 3.

Клинические данные пациентов с превентивной илеостомой  
(подгруппа 1.1).

Параметры		Повторная госпитализация					
		нет		да		всего	
		абс	отн	абс	отн	абс	отн
ECOG	1-2	44	93,6	9	90,0	53	93,0
	$\geq 3$	3	6,4	1	10,0	4	7,0
ASA	1-2	27	57,4	1	10,0	28	49,1
	3	20	42,6	9	90,0	29	50,9
Глубина инвазии	pT0	1	2,1	3	30,0	4	7,0
	pT1	1	2,1	0	0	1	1,8

	pT2	10	21,3	2	20,0	12	21,1
	pT3	35	74,5	5	50,0	40	70,2
	pT4	0	0,0	0	0	0	0,0
Лимфогенное распространение	pN0	26	55,3	5	50,0	31	54,4
	pN1	16	34,0	4	40,0	20	35,1
	pN2	5	10,6	1	10,0	6	10,5
Гематогенное распространение	M 0	42	89,4	10	100,0	52	91,2
	M 1	5	10,6	0	0	5	8,8

Избыточная масса тела (ИМТ  $\geq 25$ ) наблюдалась у большинства исследуемых пациентов – 39 (68,4%) (см. таблицу 4).

Таблица 4.

Распределение пациентов с превентивной илеостомой в зависимости от индекса массы тела (подгруппа 1.1).

ИМТ	Повторная госпитализация					
	нет		да		всего	
	абс	отн	абс	отн	абс	отн
<18.5	2	4,3%	0	0%	2	3,5%
$\geq 18.5$ и <25	14	29,8%	2	20,0%	16	28,1%
$\geq 25$ и <30	24	51,1%	6	60,0%	30	52,6%
$\geq 30$ и <35	4	8,5%	2	20,0%	6	10,5%
$\geq 35$ и <40	3	6,4%	0	0%	3	5,3%

Результаты лечения пациентов проанализированы в зависимости от факта наличия повторной госпитализации из-за возникающего обезвоживания: без повторной госпитализации – 47 пациентов (82,5%), пациенты с повторной госпитализацией из-за обезвоживания – 10 пациентов (17,5%). Характеристики пациентов представлены в таблице 5. У всех 10 пациентов при повторной госпитализации регистрировались симптомы синдрома гиповолемии на фоне общей дегидратации, что исключало случаи повторной госпитализации по другим причинам, в том числе и при местных осложнениях илеостомы.

Клинические данные пациентов с превентивной илеостомой, перенесших резекцию прямой кишки в зависимости от повторной госпитализации (подгруппа 1.1).

Параметры		Повторная госпитализация						p
		нет n- 47		да n-10		всего		
		абс	отн	абс	отн	абс	отн	
Возраст, лет	<65	27	57,4%	2	20,0%	29	50,9%	<b>0,031</b>
	≥65	20	42,6%	8	80,0%	28	49,1%	
Пол	Жен	20	42,6%	4	40,0%	24	42,1%	0,882
	Муж	27	57,4%	6	60,0%	33	57,9%	
ЕСОГ	≤2	44	93,6%	9	90,0%	53	93,0%	0,684
	≥3	3	6,4%	1	10,0%	4	7,0%	
ИМТ	<25	16	34%	2	20%	18	31,6%	0,386
	≥25	31	66%	8	80%	39	68,4%	
ASA	≤2	27	57,4%	1	10,0%	28	49,1%	<b>0,006</b>
	3	20	42,6%	9	90,0%	29	50,9%	
СКФ, мл/мин/1,73 м2	≥60	42	89,4%	5	50,0%	47	82,5%	<b>0,003</b>
	<60	5	10,6%	5	50,0%	10	17,5%	
Клиническая стадия	≤2	20	42,6%	5	50,0%	25	43,9%	0,667
	≥3	27	57,4%	5	50,0%	32	56,1%	
НАПХТ	нет	32	68,1%	9	90,0%	41	71,9%	0,161
	да	15	31,9%	1	10,0%	16	28,1%	
НАХЛТ	нет	32	68,1%	4	40,0%	36	63,2%	0,095
	да	15	31,9%	6	60,0%	21	36,8%	
ГБ	нет	26	55,3%	1	10,0%	27	47,4%	<b>0,009</b>
	да	21	44,7%	9	90,0%	30	52,6%	
СД	нет	39	83,0%	5	50,0%	44	77,2%	<b>0,024</b>
	да	8	17,0%	5	50,0%	13	22,8%	
иАПФ и БРА	нет	42	89,4%	6	60,0%	48	84,2%	<b>0,021</b>
	да	5	10,6%	4	40,0%	9	15,8%	
Диуретики	нет	42	89,4%	9	90,0%	51	89,5%	0,952

	да	5	10,6%	1	10,0%	6	10,5%	
Аллопуринол	нет	45	95,7%	9	90,0%	54	94,7%	0,460
	да	2	4,3%	1	10,0%	3	5,3%	
Доступ	лап. или робот.	40	85,1%	7	70,0%	47	82,5%	0,254
	открыт.	7	14,9%	3	30,0%	10	17,5%	
Обезвоживание во время госпитализации	нет	43	91,5%	3	30,0%	46	80,7%	<0,001
	да	4	8,5%	7	70,0%	11	19,3%	
Продленная инфузия (более 3 сут)	нет	30	63,8%	2	20,0%	32	56,1%	0,011
	да	17	36,2%	8	80,0%	25	43,9%	
Ср. объем отделяемого по столе, мл	<1000	37	78,7%	3	30,0%	40	70,2%	0,002
	≥1000	10	21,3%	7	70,0%	17	29,8%	
Койко- день	≤ 9	21	44,7%	1	10,0%	22	38,6%	0,041
	≥10	26	55,3%	9	90,0%	35	61,4%	
Патологоанатоми ческая стадия	≤2	26	55,3%	5	50,0%	31	54,4%	0,759
	≥3	21	44,7%	5	50,0%	26	45,6%	
АПХТ	нет	15	31,9%	8	80,0%	23	40,4%	0,005
	АПХТ+	32	68,1%	2	20,0%	34	59,6%	

Как видно из представленных таблиц, не было обнаружено статистически значимых различий в частоте повторной госпитализации в зависимости от пола ( $p=0,786$ ), ИМТ ( $p=0,386$ ), ECOG ( $p=0,684$ ), клинической ( $p=0,667$ ) и патологоанатомической стадии опухолевого процесса ( $p=0,759$ ), вида оперативного доступа ( $p=0,254$ ). Также не было обнаружено статистически значимых различий в связи с приемом пациентами аллопуринола ( $p=0,460$ ), диуретиков ( $p=0,952$ ) в отношении повторной госпитализации. Параметры - наличие или отсутствие неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) ( $p=0,161$ ) и неоадьювантной химиолучевой терапии (НАХЛТ) ( $p=0,095$ ) статистически значимо не различались у пациентов с повторной госпитализацией и без нее.

По виду оперативного доступа большая часть операций была выполнена лапароскопическим (49,1%) и роботассистированным (33,3%) способом, открытых операций было наименьшее количество - 17,5%. Конверсий оперативного доступа в открытый среди проанализированных пациентов не было (см. таблицу 6).

Таблица 6.

Структура пациентов с превентивной илеостомой в зависимости от вида оперативного доступа (подгруппа 1.1).

Вид оперативного доступа	Повторная госпитализация					
	нет		да		Всего	
	абс	отн	абс	отн	абс	отн
Открытый	7	14,9%	3	30,0%	10	17,5%
Лапароскопический	24	51,1%	4	40,0%	28	49,1%
Роботассистированный (Da Vinci)	16	34,0%	3	30,0%	19	33,3%

Были обнаружены статистически значимые различия у пациентов в зависимости от повторной госпитализации по возрасту ( $p=0,031$ ), ASA ( $p=0,006$ ), СКФ ( $p=0,003$ ), наличию гипертонической болезни ( $p=0,009$ ), приему иАПФ и БРА ( $p=0,021$ ), наличию сахарного диабета ( $p=0,024$ ), возникающему обезвоживанию во время госпитализации, требующему возобновления инфузионной терапии ( $p<0,001$ ), наличию продленной инфузионной терапии ( $p=0,011$ ), среднему объему отделяемого по илеостоме в сутки ( $p=0,002$ ), увеличению койко-дня более 10 суток ( $p=0,041$ ), факту наличия адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) ( $p=0,005$ ).

### **3.2. Особенности течения послеоперационного периода после резекции прямой кишки с формированием превентивной илеостомы**

При анализе структуры послеоперационных осложнений несостоятельность колоректального анастомоза в данной подгруппе пациентов выявлена в 5 случаях, что составило 8,8% от всех наблюдений ( $p=0,167$ ). Не было выявлено статистически значимых различий по частоте несостоятельности анастомоза у пациентов с повторной госпитализацией и без нее.

Несостоятельность серозно-кожных швов стомы, ретракция и некроз в данной подгруппе пациентов не развивались.

Пролапс илеостомы диагностирован у 2 пациентов, что составляет 3,5% от общего количества, парастомальная грыжа сформировалась у 7 пациентов (12,3%). Достоверных различий в данных осложнениях относительно повторной госпитализации выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Выраженный перистомальный дерматит диагностировали в 9 случаях (15,8%), данное осложнение достоверно чаще развивалось у пациентов, у которых была повторная госпитализация по поводу обезвоживания ( $p=0,021$ ).

Большая часть осложнений была отнесена к Clavien Dindo I - 28,1% и обусловлена по большей части раневой инфекцией, осложнений II и III степени составило 24,6% и 3,5% соответственно. Статистически значимых различий по отношению к возникшей повторной госпитализации выявлено не было ( $p=0,179$ ). Структура выявленных осложнений представлена в таблице 7.

Таблица 7.

Структура выявленных осложнений среди пациентов илеостомой  
(подгруппа 1.1).

Параметры		Повторная госпитализация						p
		нет		да		всего		
		абс	отн	абс	отн	абс	отн	
Несостоятельность анастомоза	нет	44	93,6%	8	80,0%	52	91,2%	0,167
	да	3	6,4%	2	20,0%	5	8,8%	
Несостоятельность серозно-кожных швов стомы	нет	47	100,0%	10	100,0%	57	100,0%	-
	да	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Перистомальный дерматит	нет	42	89,4%	6	60,0%	48	84,2%	<b>0,021</b>
	да	5	10,6%	4	40,0%	9	15,8%	
Ретракция	нет	47	100,0%	10	100,0%	57	100,0%	-
	да	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Некроз	нет	47	100,0%	10	100,0%	57	100,0%	-
	да	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Пролапс	нет	45	95,7%	10	100,0%	55	96,5%	0,507

	да	2	4,3%	0	0,0%	2	3,5%	
Парастомальная грыжа	нет	41	87,2%	9	90,0%	50	87,7%	0,809
	да	6	12,8%	1	10,0%	7	12,3%	
Парез ЖКТ	нет	36	76,6%	8	80,0%	44	77,2%	0,816
	да	11	23,4%	2	20,0%	13	22,8%	
Clavien Dindo	0	25	53,2%	0	0%	25	43,9%	0,179
	I	11	23,4%	5	50%	16	28,1%	
	II	10	21,3%	4	40,0%	14	24,6%	
	III	1	2,1%	1	10,0%	2	3,5%	
	IV	0	0	0	-	0	-	

### 3.3. Результаты исследования морфологического состояния слизистой оболочки при формировании превентивной илеостомы

С использованием хи-квадрат Пирсона проведена оценка морфологических параметров слизистой оболочки тонкой кишки, выводимой на переднюю брюшную стенку во время формирования илеостомы, примеры отражены на рисунках 12-16.

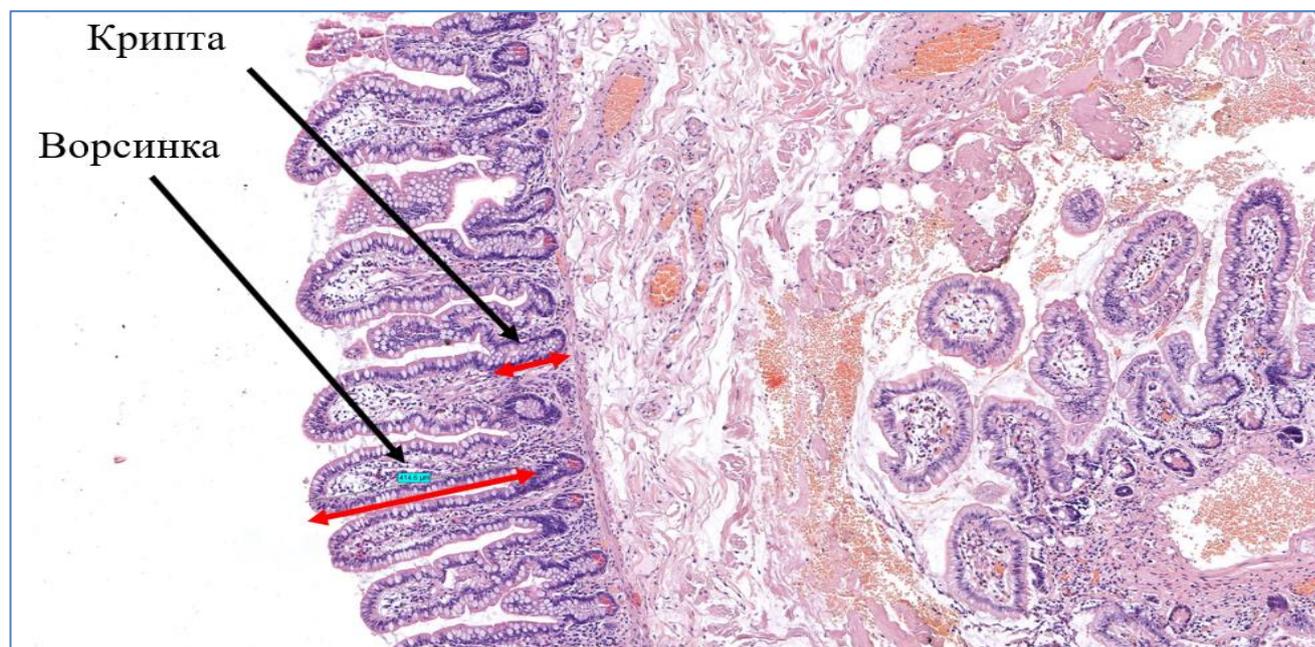


Рисунок 12 — Слизистая оболочка тонкой кишки в момент формирования илеостомы. Высота обозначенной ворсинки 414,6 мкм. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

Рисунок 12 отражает частный случай исходного морфологического состояния слизистой оболочки подвздошной кишки до формирования илеостомы. Каких-либо структурных отклонений от нормы в микроскопическом строении не выявлено. Представлен пример подсчета высоты ворсинок и глубины крипт.

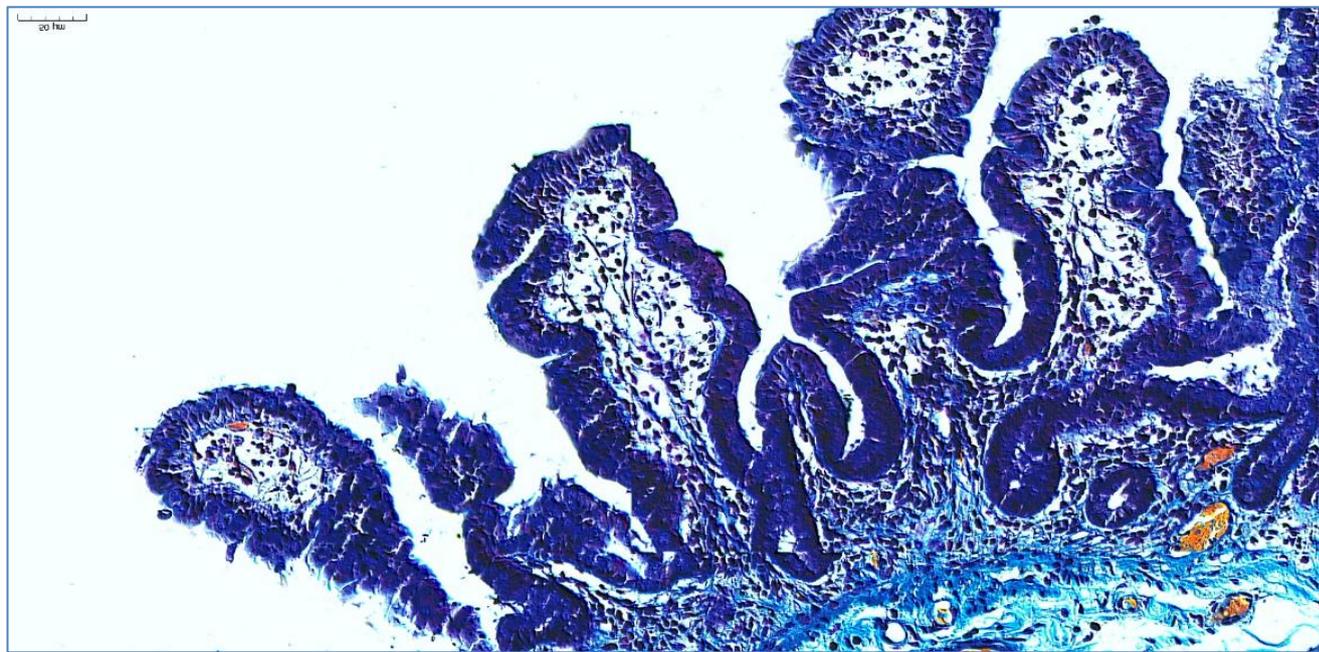


Рисунок 13 — Слизистая оболочка стенки тонкой кишки в момент формирования илеостомы. Отсутствие фиброза слизистой оболочки. Окраска по Маллори. Ув. 200.

На рисунках 13 и 14 представлены два микропрепарата окрашенных по Маллори для сравнения, на первой – отсутствие фиброзных волокон, на второй – фиброз собственной мышечной пластинки слизистой оболочки. На рисунках 15 и 16 представлены примеры окраски по Ван Гизону, фиброзные волокна окрашиваются в ярко-розовый цвет, что наглядно представлено на рисунке 16.

После получения морфологических данных всех пациентов параметры «средняя высота ворсинок» и «отношение ворсинка/крипта» разделили на 2 подгруппы по медиане – менее 465 и более 465 мкм, менее 4,38 и более 4,38 соответственно.

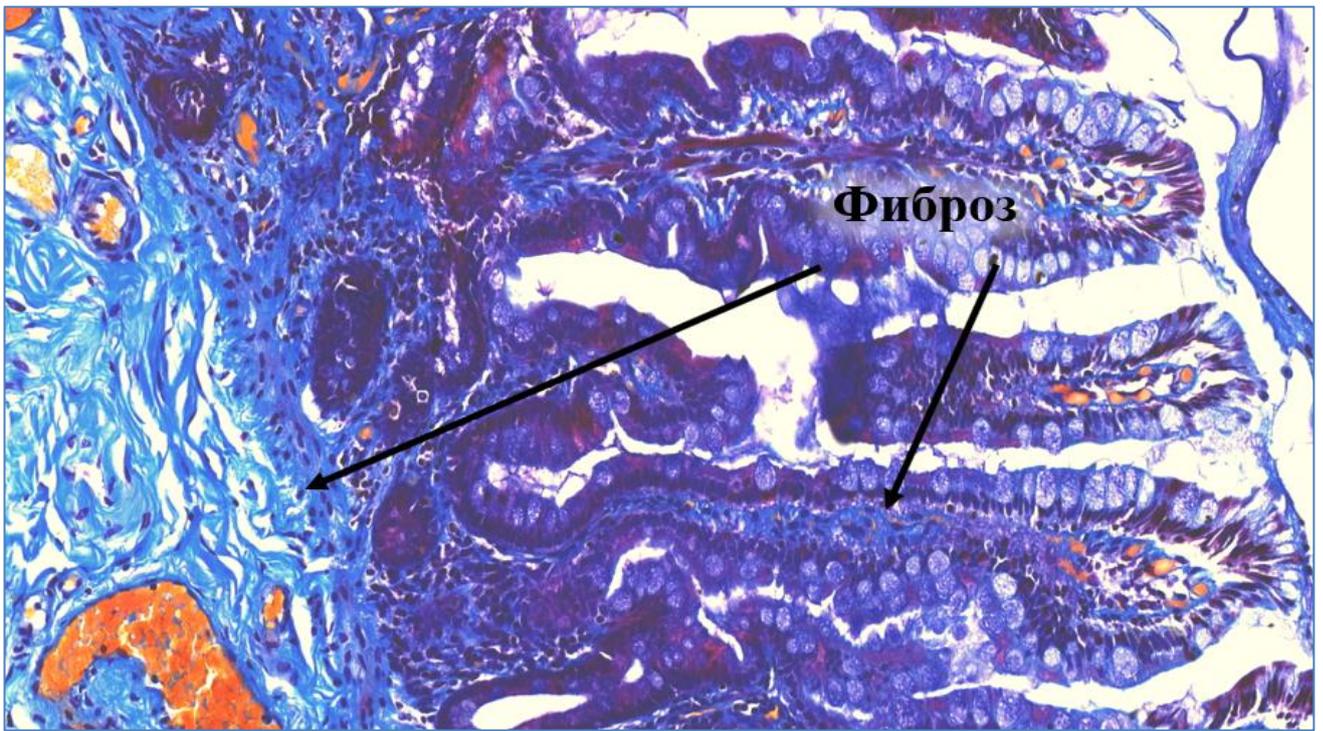


Рисунок 14 — Слизистая оболочка стенки тонкой кишки в момент формирования илеостомы. Фиброз слизистой оболочки и стромы ворсинок. (фиброзные волокна окрашены голубым цветом). Окраска по Маллори. Ув. 200.

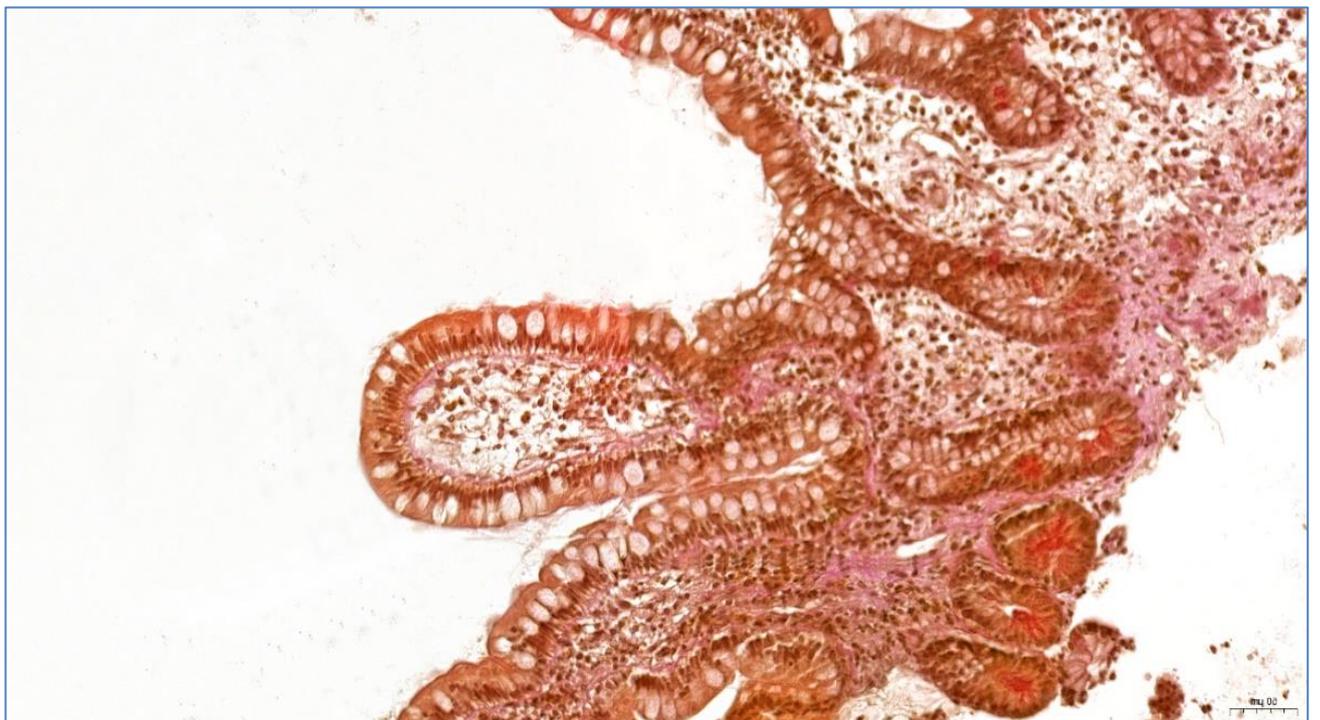


Рисунок 15 — Слизистая оболочка стенки тонкой кишки в момент формирования илеостомы. Отсутствие фиброза слизистой оболочки. Окраска по Ван Гизону. Ув. 200.

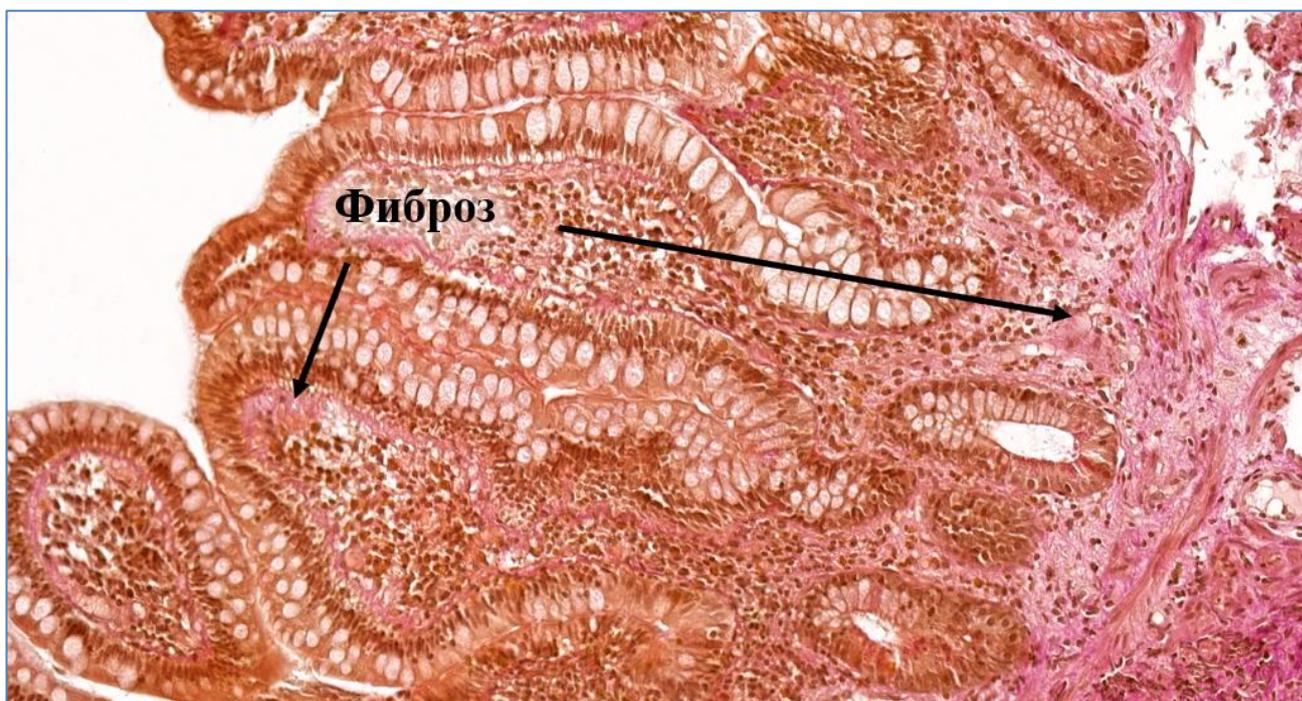


Рисунок 16 — Слизистая оболочка стенки тонкой кишки в момент формирования илеостомы. Фиброз слизистой оболочки (фиброзные волокна окрашены ярко розовым цветом). Окраска по Ван Гизону. Ув. 200.

Разделение данных признаков именно по медиане нами использовалось в связи с тем, что в доступной литературе не было обнаружено сведений о влиянии конкретных количественных параметров на возникновение обезвоживания и повторной госпитализации после формирования илеостомы.

После проведения анализа, нами выявлено, что такие показатели, как средняя высота ворсинок менее 465 мкм ( $p=0,042$ ), отношение ворсинка/крипта менее 4,38 ( $p=0,025$ ), наличие фиброза в слизистой оболочке и подслизистой основе ( $p=0,04$ ) являлись статистически значимы по отношению к повторной госпитализации из-за обезвоживания. По наличию отека ( $p=0,413$ ), лимфоидной гиперплазии ( $p=0,880$ ), лейкоцитарной инфильтрации (0,219) не было статистически значимых различий у пациентов с повторной госпитализацией и без нее (таблица 8).

Результат анализа морфологических параметров слизистой оболочки тонкой кишки при формировании илеостомы.

Параметры		Повторная госпитализация						p
		нет		да		всего		
		абс	отн	абс	отн	абс	отн	
Средняя высота ворсинок, мкм	<465	21	44,7%	9	90,0%	30	52,6%	<b>0,009</b>
	≥ 465	26	55,3%	1	10,0%	27	47,4%	
Отношение ворсинка/крипта	<4,38	15	31,9%	7	70,0%	22	38,6%	<b>0,025</b>
	≥ 4,38	32	68,1%	3	30,0%	35	61,4%	
Фиброз	нет	42	89,4%	6	60,0%	48	84,2%	<b>0,021</b>
	да	5	10,6%	4	40,0%	9	15,8%	
Отек	нет	42	89,4%	8	80,0%	50	87,7%	0,413
	да	5	10,6%	2	20,0%	7	12,3%	
Лимфоидная гиперплазия	нет	43	91,5%	9	90,0%	52	91,2%	0,880
	да	4	8,5%	1	10,0%	5	8,8%	
Лейкоцитарная инфильтрация	нет	46	97,9%	9	90,0%	55	96,5%	0,219
	да	1	2,1%	1	10,0%	2	3,5%	

### 3.4. Характеристика динамики изменений состояния слизистой оболочки тонкой кишки у пациентов после формирования превентивной илеостомы

Из 57 исследуемых пациентов на момент проведения анализа превентивная илеостома была закрыта в 36 случаях (63,2%). Причинами не закрытия илеостомы явились: в 5 случаях (8,8%) выявленная несостоятельность колоректального анастомоза; в одном случае из-за смерти пациента во время АПХТ (1,75%), в другом – из-за смерти пациента в результате прогрессирования онкозаболевания (1,75%); в 1 случае (1,8%) из-за стриктуры колоректального анастомоза; в 3 (5,3%) - из-за отсутствия данных о пациентах, в 10 случаях (17,5%) – из-за незавершенного пациентами курса АПХТ.

У 36 пациентов была взята полностенная биопсия стенки кишки из приводящей (функционирующей) и отводящей (нефункционирующей) петли

илеостомы во время реконструктивно-восстановительной операции. При этом мы оценили вышеуказанные морфологические параметры и сравнили их с показателями, полученными у тех же пациентов при формировании илеостомы (см. таблицы 9-10).

Таблица 9.

Характеристика морфологических параметров слизистой оболочки тонкой кишки при формировании илеостомы и реконструктивной операции

Параметры	Значения		
	среднее	максимум	минимум
Высота ворсинок при формировании илеостомы	383,59±89,45	572,70	227,0
Глубина крипт при формировании илеостомы	103,34±31,31	171,10	58,74
Отношение ворсинка/крипта при формировании илеостомы	3,89±1,21	6,91	2,65
Высота ворсинок в функционирующей петле при реконструктивной операции	567,09±165,17	932,70	343,80
Глубина крипт в функционирующей петле при реконструктивной операции	138,28±41,33	237,3	75,7
Отношение ворсинка/крипта в функционирующей петле при реконструктивной операции	4,36±1,68	8,50	2,51

По данным, представленным в таблице 10, при оценке изменений архитектоники кишечной стенки при формировании стомы и при закрытии в динамике отмечено, что в среднем происходит увеличение высоты ворсинок (гипертрофия ворсинок) слизистой оболочки в  $1,586 \pm 0,68$  раза в функционирующей петле илеостомы (рисунок 17) по сравнению с результатами средней высоты ворсинок, полученными из стенки кишки при ее формировании, изменения являются статистически значимыми по отношению к повторной госпитализации ( $p=0,006$ ) (таблица 10).

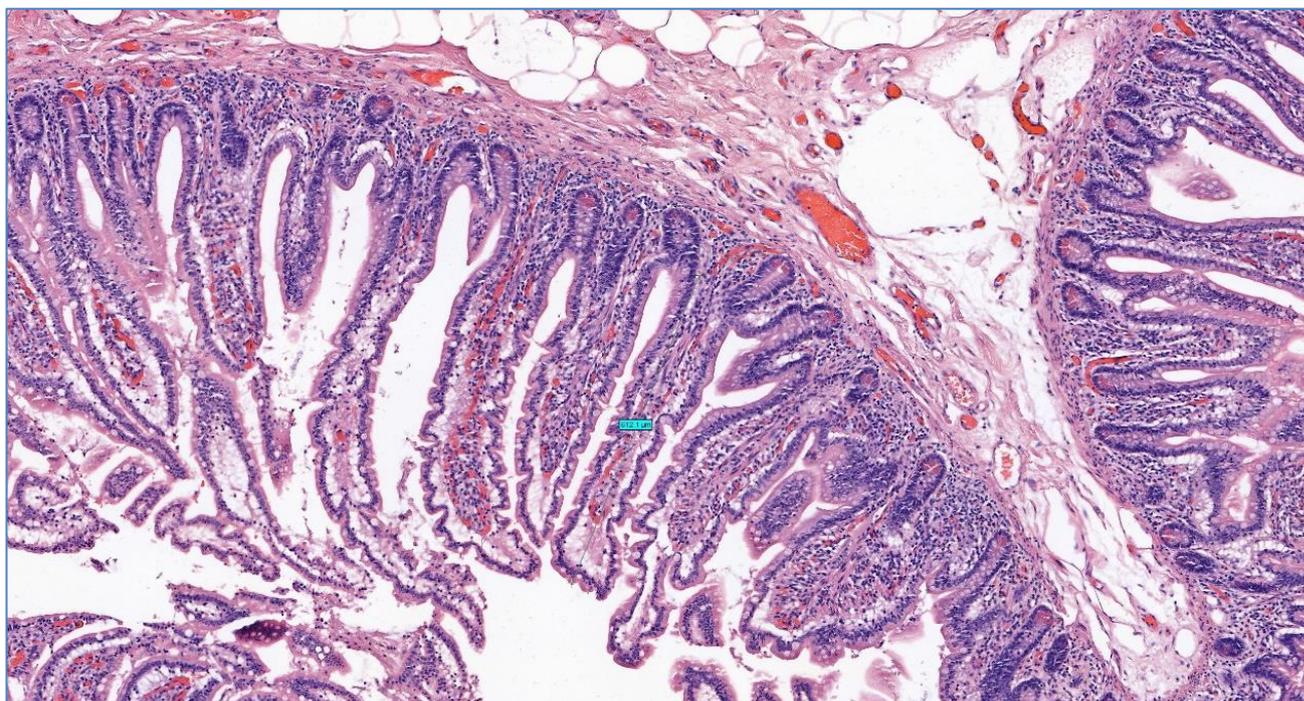


Рисунок 17 — Микрофотография слизистой оболочки стенки функционирующей петли тонкой кишки в момент закрытия илеостомы. Гипертрофия ворсинок, средняя высота ворсинок 612,1 мкм. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

Таблица 10 отражает произошедшие изменения после формирования илеостомы: во сколько раз произошли изменения показателей высоты ворсинок, глубины крипт, а также соотношения ворсинка/крипта во время жизни пациентов со стомой, что косвенно отражает степень адаптации пациентов к возникающей «энтеральной недостаточности». Показатель  $>1$  свидетельствует о гипертрофии ворсинок и крипт, а показатель  $<1$  - об уменьшении показателей по сравнению с данными, полученными при формировании илеостомы (таблица 10).

Таблица 10.

Характеристика изменений высоты ворсинок и соотношения ворсинка/крипта после илеостомии (подгруппа 1.1).

Параметры	Повторная госпитализация			p
	нет	да	всего	
Изменение высоты ворсинок	1,757±0,713	1,142±0,259	1,586±0,677	<b>0,006</b>
Изменение отношения ворсинка/крипта	1,258±0,386	0,869±0,163	1,150±0,380	<b>0,001</b>

Соотношение ворсинка/крипта также увеличивалось в среднем в  $1,15 \pm 0,38$  раз по сравнению с результатами, полученными при формировании илеостомы, разница оказалась также статистически значимой ( $p=0,001$ ) (таблица 10).

Подсчет показателей производился по следующим формулам (1, 2):

$$\text{Изменение высоты ворсинок} = \frac{\text{ср. высота ворсинок при реконструкции}}{\text{ср. высота ворсинок при формировании стомы}} \quad (1)$$

$$\text{Изменение отношения ворсинка/крипта} = \frac{\text{ворсинка/крипта при реконструкции}}{\text{ворсинка/крипта при формировании стомы}} \quad (2)$$

Таким образом, в группе пациентов без повторной госпитализации происходило статистически значимое большее увеличение высоты ворсинок (в 1,757 раз) и соотношения ворсинка/крипта (в 1,258 раз). В группе пациентов с повторной госпитализацией средняя высота ворсинок изменялась в меньшей степени (в 1,142 раз). Показатель соотношения ворсинка/крипта изменился в 0,869 раз, то есть, уменьшился по сравнению с показателями, полученными при формировании стомы. (таблица 10).

Отводящая (нефункционирующая) петля илеостомы характеризовалась атрофией кишечных ворсинок и фиброзом слизистой оболочки вследствие исключения ее из процесса всасывания. Так высота ворсинок уменьшалась в среднем в  $1,8 \pm 1,49$  раза ( $p=0,021$ ), а отношение ворсинка/крипта также уменьшалось в  $1,53 \pm 0,73$  раза ( $p=0,048$ ) по сравнению с результатами, полученными при формировании илеостомы (рисунок 18).

Контакт слизистой оболочки с окружающей средой и увеличение контаминантной флоры, также отсутствие пассажа кишечного содержимого в просвете нефункционирующей петли илеостомы приводили в ряде случаев к гиперплазии лимфоидной ткани с формированием герминативных центров размножения лимфоцитов, выполняющих защитную и антиген-представляющую функцию (рисунок 19).

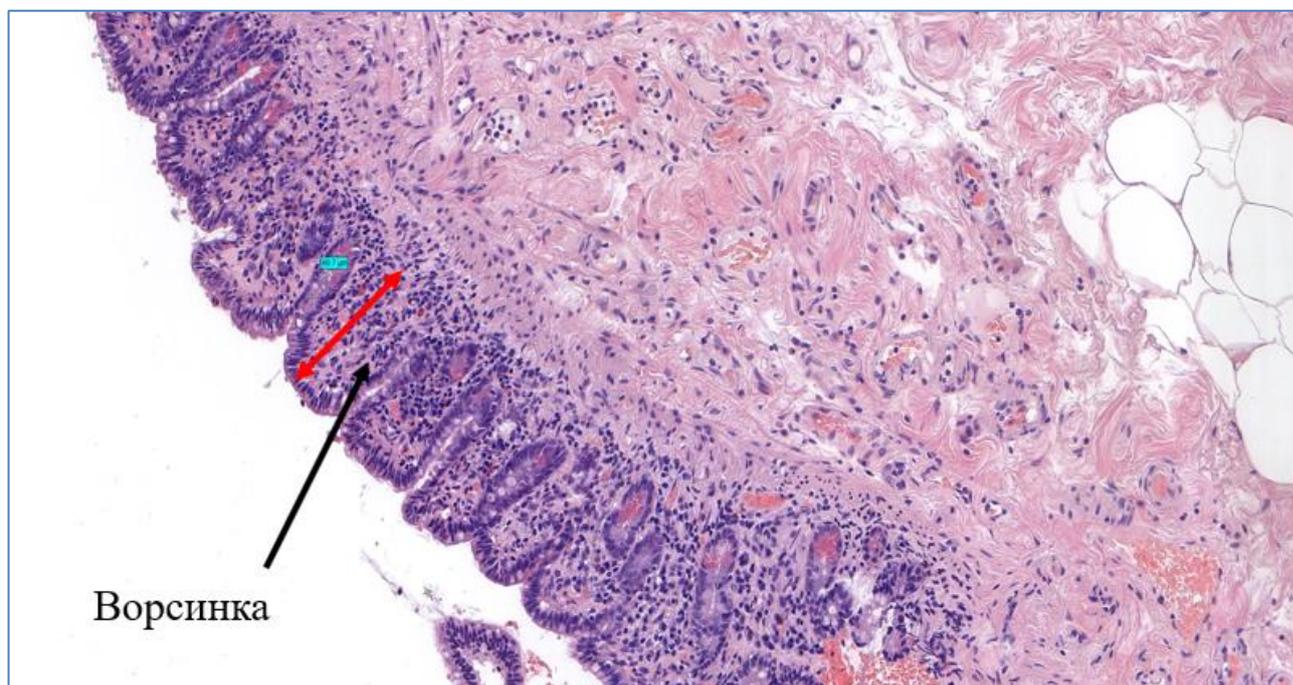


Рисунок 18 — Слизистая оболочка стенки отводящей петли тонкой кишки в момент закрытия илеостомы. Фиброз и атрофия ворсинок. Высота обозначенной ворсинки 69,7 мкм. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

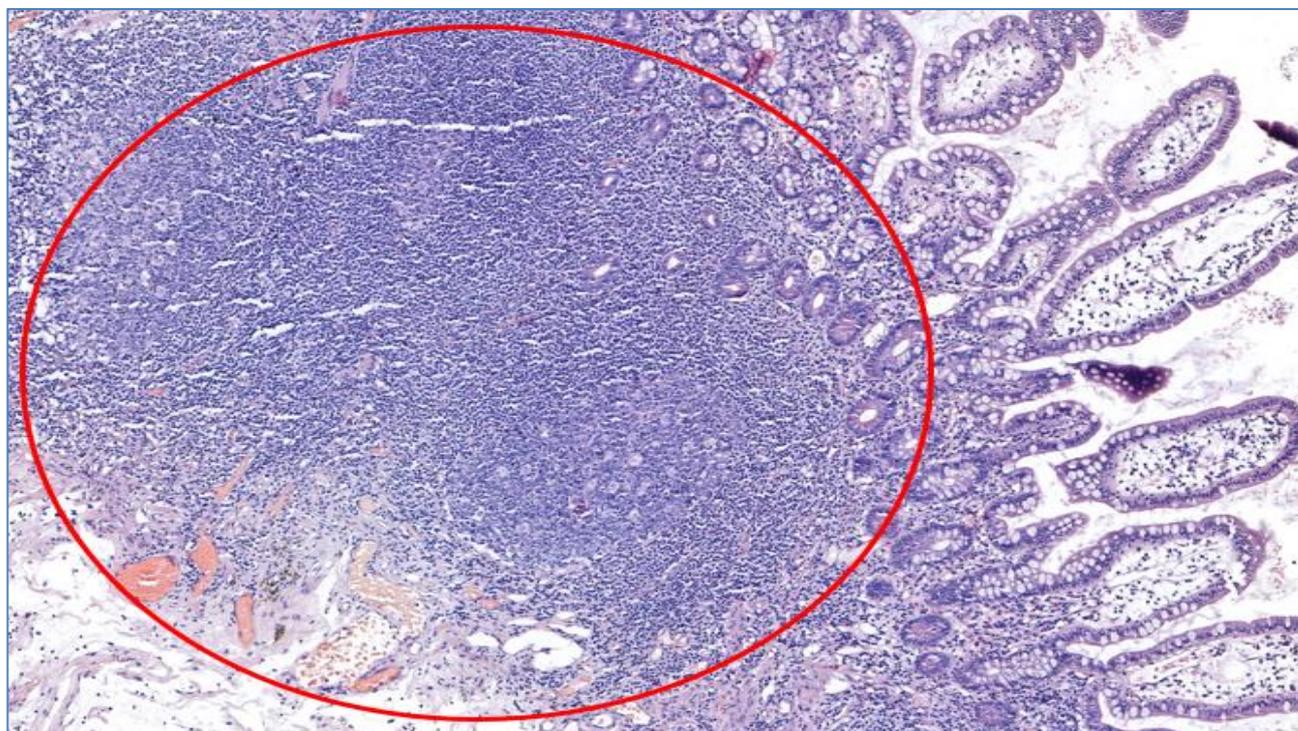


Рисунок 19 — Микрофотография слизистой оболочки тонкой кишки отводящей петли в момент закрытия илеостомы. Гиперплазия лимфоидной ткани с формированием герминативного центра размножения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

### 3.5. Анализ предикторов обезвоживания и повторной госпитализации у пациентов с превентивной илеостомой

Оценено влияние 25 параметров на возникновение обезвоживания и повторной госпитализации с использованием однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 11.

Таблица 11.

Однофакторный анализ предикторов обезвоживания и повторной госпитализации.

Параметры	ОШ	95% доверительный интервал		p
		Нижняя	Верхняя	
ASA $\geq 3$	12,150	1,422	103,825	<b>0,023</b>
Проведение АПХТ	0,117	0,022	0,620	<b>0,012</b>
Наличие ГБ	11,143	1,305	95,137	<b>0,028</b>
Прием иАПФ и БРА	5,600	1,167	26,878	<b>0,031</b>
Обезвоживание во время госпитализации	25,083	4,597	136,860	<b>&lt;0,001</b>
Средняя высота ворсинок < 465 мкм	11,143	1,305	95,137	<b>0,028</b>
Отношение ворсинка/крипта <4,38	4,978	1,127	21,978	<b>0,034</b>
Фиброз	5,600	1,167	26,878	<b>0,031</b>
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	8,400	1,786	39,498	<b>0,007</b>
Средний объем отделяемого по илеостоме > 1000 мл/сут	8,633	1,884	39,562	<b>0,006</b>
ИМТ $\geq 25$	2,065	0,391	10,888	0,393
Возраст $\geq 65$ лет	5,400	1,033	28,227	<b>0,046</b>
Мужской пол	1,212	0,302	4,863	0,787
ECOG $\geq 3$	1,630	0,152	17,503	0,687
Клиническая стадия $\geq 3$	0,741	0,189	2,909	0,667
Патологоанатомическая стадия $\geq 3$	1,238	0,316	4,855	0,759
Проведение НАПХТ	0,237	0,027	2,045	0,190
Проведение НАХЛТ	3,200	0,784	13,054	0,105
Открытый доступ	2,449	0,508	11,806	0,264

Наличие СД	4,875	1,139	20,874	<b>0,033</b>
Прием диуретиков	0,933	0,097	8,985	0,952
Прием аллопуринола	2,500	0,204	30,605	0,473
Отек слизистой оболочки	2,100	0,345	12,777	0,421
Лимфоцитарная инфильтрация	1,194	0,119	11,986	0,880
Лейкоцитарная инфильтрация	5,111	0,292	89,461	0,264

Из 25 изученных переменных на обезвоживание и повторную госпитализацию статистически значимо влияют следующие факторы: статус ASA  $\geq 3$  ( $p=0,023$ , ОШ =12,150, 95% ДИ-1,422-103,825), возраст  $\geq 65$  ( $p=0,046$ , ОШ=5,4; 95%ДИ-0,033-28,227), наличие у пациентов ГБ ( $p=0,028$ , ОШ= 11,143; 95%ДИ-1,305-95,137 ), прием иАПФ и БРА ( $p=0,031$ , ОШ=5,6; 95% ДИ - 1,167-26,878), СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,007$ , ОШ=8,4; 95% ДИ- 1,786-39,498), наличие СД ( $p=0,033$ , ОШ=4,875; 95% ДИ- 1,139-20,874).

Выявленные различия в проведении АПХТ ( $p=0,012$ , ОШ =0,117, 95%ДИ-0,022-0,620) обусловлены тем фактом, что из-за возникающего обезвоживания и случая повторной госпитализации по этому поводу, пациенты не могли начать АПХТ, таким образом, наблюдалась обратная взаимосвязь.

При анализе клинических данных пациентов после формирования илеостомы выявлено, что возникающее обезвоживание во время госпитализации, которое потребовало возобновления инфузионной терапии в 25 раз увеличивает риск возникновения повторной госпитализации из-за обезвоживания после выписки (ОШ=25,083, 95% ДИ: 4,597- 136,860;  $p < 0,001$ ). Средний объем отделяемого по стоме более 1000 мл/сут в 8,6 раза повышает риск возникновения повторной госпитализации по причине обезвоживания после выписки из стационара (ОШ=8,633, 95% ДИ: 1,884- 39,562;  $p=0,006$ ).

При исследовании морфологических параметров выявлено, что средняя высота кишечных ворсинок менее 465 мкм (ОШ=11,143, 95% ДИ: 1,305-95,137;  $p=0,028$ ) и отношение ср. высота ворсинок/ср. глубина крипт менее 4,38 (ОШ=4,978, 95% ДИ - 1,127-21,978;  $p=0,034$ ), а также наличие фиброза в подслизистом слое кишечной стенки (ОШ= 5,600, 95% ДИ- 1,167-26,878;  $p=0,031$ )

достоверно влияют на возникновение обезвоживания, которое приводит к повторной госпитализации пациентов, с увеличением риска последней в 11, 5 и 5,6 раз соответственно.

Такие параметры, как ИМТ  $\geq 25$  (ОШ=2,065, 95% ДИ: 0,391-10,888;  $p=0,393$ ), мужской пол (ОШ=1,212, 95% ДИ: 0,302-4,863;  $p=0,787$ ), ECOG  $\geq 3$  (ОШ=1,630, 95% ДИ: 0,152-17,503;  $p=0,687$ ), клиническая стадия  $\geq 3$  (ОШ=0,741, 95% ДИ: 0,189-2,909;  $p=0,667$ ), патологоанатомическая стадия  $\geq 3$  (ОШ=1,238, 95% ДИ: 0,316-4,855;  $p=0,759$ ), проведение НАПХТ (ОШ=0,237, 95% ДИ: 0,027-2,045;  $p=0,190$ ), проведение НАХЛТ (ОШ=3,200, 95% ДИ: 0,784-13,054;  $p=0,105$ ), открытый доступ (ОШ=2,449, 95% ДИ: 0,508-11,806;  $p=0,264$ ), прием диуретиков (ОШ=0,933, 95% ДИ: 0,097-8,985;  $p=0,952$ ), прием аллопуринола (ОШ=2,50, 95% ДИ: 0,204-30,605;  $p=0,473$ ), наличие отека слизистой оболочки кишки (ОШ=2,100, 95% ДИ: 0,345-12,777;  $p=0,421$ ), наличие лимфоцитарной инфильтрации (ОШ=1,194, 95% ДИ: 0,119-11,986;  $p=0,880$ ), наличие лейкоцитарной инфильтрации (ОШ=5,111, 95% ДИ: 0,292-89,461;  $p=0,264$ ) не оказали статистически значимого влияния на возникновение повторной госпитализации.

При проведении многофакторного анализа нами не было обнаружено независимых предикторов обезвоживания и повторной госпитализации (таблица 12).

Таблица 12.

Многофакторный анализ предикторов обезвоживания и повторной госпитализации.

Параметры	ОШ	95% доверительный интервал		p
		нижняя	верхняя	
ASA $\geq 3$	5,081	0,056	464,706	0,481
Наличие ГБ	4,919	0,011	2118,440	0,607
Прием иАПФ и БРА	2,242	0,022	227,488	0,732
Обезвоживание во время госпитализации	39,363	0,069	22336,130	0,256
Средняя высота ворсинок $<465$ мкм	9,627	0,059	1573,499	0,384

Отношение ворсинка/крипта <4,38	5,951	0,205	172,558	0,299
Фиброз	2,660	0,05	141,924	0,630
СКФ <60 мл/мин/1,73 м2	0,169	Менее 0,0001	549,808	0,667
Средний объем отделяемого по илеостоме > 1000 мл/сут	36,167	0,173	7577,818	0,188
Возраст ≥ 65 лет	1,822	Менее 0,0001	12180,101	0,894
Наличие СД	37,317	0,167	8338,232	0,190

### 3.6. Шкала оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации пациентов с превентивной илеостомой

Среди полученных 11 предикторов, а именно: ASA ≥3, наличие ГБ, прием иАПФ и БРА, обезвоживание во время госпитализации, средняя высота ворсинок < 465 мкм, отношение ворсинка/крипта < 4,38, наличие фиброза слизистой оболочки, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м2, средний объем отделяемого по илеостоме > 1000 мл/сут, возраст ≥ 65 лет, наличие СД, мы отобрали те, которые можно выявить перед операцией, и наглядно отражают исходное состояние слизистой оболочки подвздошной кишки.

На основании отобранных предикторов с использованием логистической регрессии провели моделирование формулы оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации. Формула приобрела вид (3):

$$BP = \frac{1}{(1+e^{(- \text{score}))}} \quad (3)$$

где: BP – вероятность обезвоживания и повторной госпитализации

score – коэффициент

e- экспонента

Значение коэффициента score высчитывается по формуле (4):

$$\begin{aligned}
 \text{score} = & -4,1155 \\
 & +0,8451 * \text{ASA} \\
 & +0,8267 * \text{ГБ} \\
 & +0,5167 * \text{иАПФ и БРА} \\
 & +0,7901 * \text{ворсинка/крипта} \\
 & +0,5866 * \text{фиброз} \\
 & +1,015 * \text{СКФ} \\
 & +0,3658 * \text{возраст} \\
 & +0,8515 * \text{СД}
 \end{aligned}
 \tag{4}$$

В данной формуле вероятность обезвоживания и повторной госпитализации всегда принимает значения от 0 до 1. Получаемые значения соответствуют вероятности в процентах от 0 до 100, например, значение равное 0,6 означает, что вероятность возникновения повторной госпитализации равна 60%.

Числовые значения предикторов, применяемых в формуле (4) при расчете значения коэффициента score, имеют вид 0 или 1 (таблица 13).

Таблица 13.

Числовые значения предикторов, применяемых в формуле оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации.

Предикторы	Значения	
	0	1
ASA	$\leq 2$	$\geq 3$
ГБ	нет	да
иАПФ и БРА	нет	да
Ворсинка/крипта	$\geq 4,38$	$< 4,38$
Фиброз	нет	да
СКФ	$\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Возраст	$< 65$	$\geq 65$

«Веса» переменных подобраны методом максимального правдоподобия. Влияние предикторов на вероятность возникновения обезвоживания и повторной госпитализации представлено на рисунке 20.

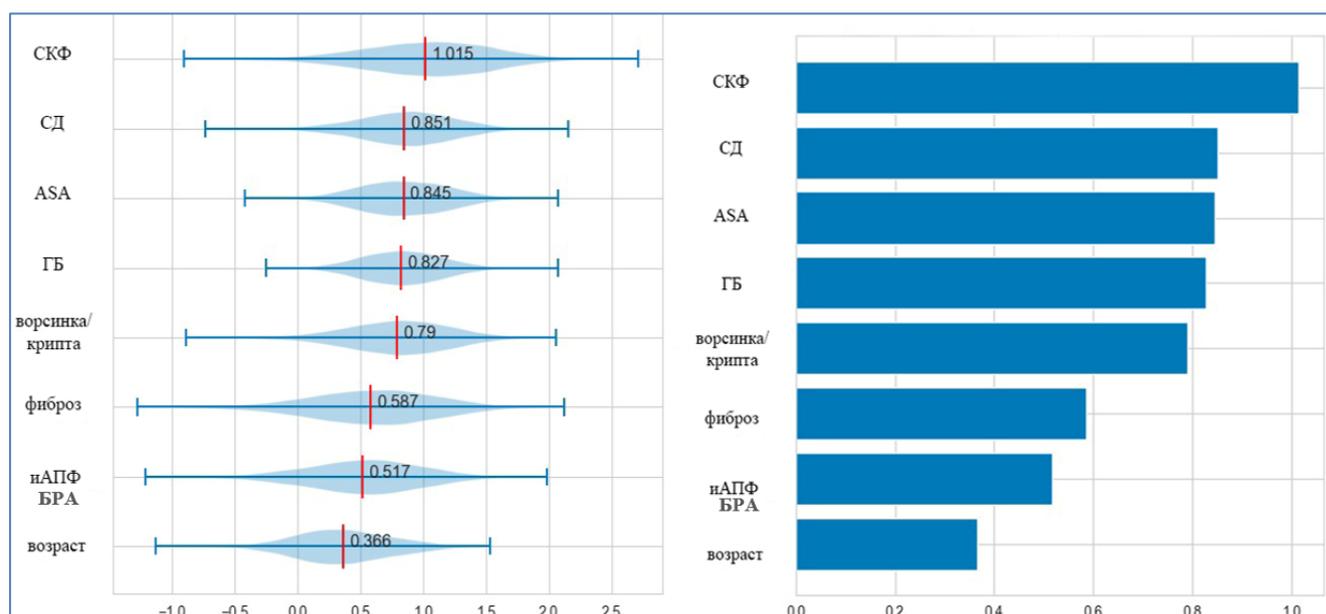


Рисунок 20 — Влияние предикторов на вероятность обезвоживания и повторной госпитализации.

Получаемые значения вероятности обезвоживания и повторной госпитализации разделили на 3 степени риска (низкий, средний и высокий), разработав шкалу оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации (таблица 14).

Таблица 14.

#### Шкала оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации.

Значение вероятности	Степень риска
0-0,3 (0%-30%)	низкий
0,31-0,6 (31%-60%)	средний
$\geq 0,61$ ( $\geq 61\%$ )	высокий

Для того, чтобы не прибегать к сложным математическим расчетам, на основании описанной формулы и шкалы разработали калькулятор, который позволяет, устанавливая флажки напротив выявленных предикторов, моментально получать числовое значение вероятности обезвоживания и повторной

госпитализации (рисунок 21). Поле значения полученного риска обезвоживания и повторной госпитализации автоматически подсвечивается зеленым цветом – при низком риске, желтым цветом – при среднем риске, красным цветом при высоком риске.

1	Названия факторов		Вклад фактора
2	Ворсинка/крипта	<input checked="" type="checkbox"/>	0,79012
3	СД	<input type="checkbox"/>	0,85146
4	пАПФ	<input checked="" type="checkbox"/>	0,51666
5	СКФ	<input type="checkbox"/>	1,01501
6	АСА	<input type="checkbox"/>	0,8451
7	Фиброз	<input type="checkbox"/>	0,58659
8	ГБ	<input checked="" type="checkbox"/>	0,8267
9	Возраст	<input checked="" type="checkbox"/>	0,36576
10			-4,11555
11	<b>Риск обезвоживания и повторной госпитализации</b>		<b>0,166</b>

1	Названия факторов		
2	Ворсинка/крипта	<input checked="" type="checkbox"/>	
3	СД	<input type="checkbox"/>	
4	пАПФ	<input checked="" type="checkbox"/>	
5	СКФ	<input type="checkbox"/>	
6	АСА	<input checked="" type="checkbox"/>	
7	Фиброз	<input type="checkbox"/>	
8	ГБ	<input checked="" type="checkbox"/>	
9	Возраст	<input checked="" type="checkbox"/>	
10			
11	<b>Риск обезвоживания и повторной госпитализации</b>		<b>0,316</b>

1	Названия факторов		
2	Ворсинка/крипта	<input checked="" type="checkbox"/>	
3	СД	<input type="checkbox"/>	
4	пАПФ	<input checked="" type="checkbox"/>	
5	СКФ	<input checked="" type="checkbox"/>	
6	АСА	<input checked="" type="checkbox"/>	
7	Фиброз	<input checked="" type="checkbox"/>	
8	ГБ	<input checked="" type="checkbox"/>	
9	Возраст	<input type="checkbox"/>	
10			
11	<b>Риск обезвоживания и повторной госпитализации</b>		<b>0,614</b>

Рисунок 21 — Примеры использования калькулятора оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации.

## ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ С ФОРМИРОВАНИЕМ ПРЕВЕНТИВНЫХ СТОМ

### 4.1. Результаты лечения пациентов с превентивной трансверзостомой

#### 4.1.1. Характеристика пациентов и выполненных хирургических вмешательств

В данную подгруппу (подгруппа 1.2) вошло 52 пациента. Выбор стомы в данной подгруппе был случайным в результате проведенной дооперационной рандомизации. Всем выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с формированием превентивной трансверзостомы. Также, как и в подгруппе с превентивной илеостомой (подгруппа 1.1), во всех случаях применяли метод формирования колоректального анастомоза «конец-в-конец» с использованием одноразового циркулярного сшивающего аппарата.

Распределение данных в исследуемой подгруппе согласно критерию Колмогорова-Смирнова по полу, возрасту, ИМТ было нормальным. Средний возраст пациентов составил  $66,08 \pm 10,67$  лет, показатель варьировал от 34 до 84 лет, ИМТ  $26,212 \pm 4,43$  кг/м<sup>2</sup>. Мужчин в данной подгруппе было 29 (55,8%), женщин – 23 (44,2%). Среднее время операций составило  $289 \pm 74,222$  минут, минимальное время – 120 минут, максимальное время – 530 минут.

Общее соматическое состояние большинства пациентов расценено как ASA 3, ECOG  $\leq 2$  (см. таблицу 15).

Таблица 15.

#### Клинические данные пациентов с превентивной трансверзостомой (подгруппа 1.2).

Параметры		Значения	
		абс	отн
ECOG	$\leq 2$	51	98,1%
	$\geq 3$	1	1,9%
ASA	1-2	17	32,7%
	3	35	67,3%

Глубина инвазии опухоли	pT0	2	3,8%
	pT1	2	3,8%
	pT2	15	28,8%
	pT3	31	59,6%
	pT4	2	3,8%
Лимфогенное распространение	pN0	38	73,1%
	pN1	9	17,3%
	pN2	5	9,6%
Гематогенное распространение	M 0	44	84,6%
	M 1	8	15,4%

Избыточная масса тела (ИМТ  $\geq 25$ ) наблюдалась у большинства анализируемых пациентов – 30 (57,7%) (см. таблицу 16).

Таблица 16.

Распределение пациентов с превентивной трансверзостомой в зависимости от индекса массы тела (подгруппа 1.2).

ИМТ	Значения	
	абс	отн
<18.5	2	3,8%
$\geq 18.5$ и <25	20	38,5%
$\geq 25$ и <30	22	42,3%
$\geq 30$ и <35	6	11,5%
$\geq 35$ и <40	2	3,8%

По виду оперативного доступа большая часть операций в этой подгруппе была выполнена лапароскопическим и открытым способом – 59,6% и 26,9% соответственно. Роботассистированных вмешательств было наименьшее количество – 13,5%. Конверсий оперативного доступа в открытый среди проанализированных пациентов не было (см. таблицу 17).

Распределение пациентов с превентивной трансверзостомой в зависимости от вида оперативного доступа (подгруппа 1.2).

Вид оперативного доступа	Значения	
	абс	отн
Открытый	14	26,9%
Лапароскопический	31	59,6%
Роботассистированный (Da Vinci)	7	13,5%

#### 4.1.2. Особенности течения послеоперационного периода после резекции прямой кишки с формированием превентивной трансверзостомы

При анализе структуры осложнений, в послеоперационном периоде несостоятельность колоректального анастомоза у пациентов с превентивной трансверзостомой отмечена в 4 случаях, что составило 7,7%. В двух случаях данное осложнение возникло после лапароскопической операции, в двух других – после открытой операции. Релапаротомия с разобщением анастомоза потребовалась в одном случае после открытой операции.

Несостоятельность серозно-кожных швов стомы возникла в 9 случаях (17,3%), что не потребовало хирургического лечения, во всех случаях удалось закрыть дефекты консервативно.

Ретракция и некроз стомы в данной подгруппе пациентов не развивались.

Пролапс трансверзостомы диагностирован у 7 пациентов, что составило 13,5%.

Параколостомическая грыжа сформировалась у 17 пациентов (32,7%). Перистомальный дерматит зарегистрировали в 5 случаях (9,6%), во всех случаях по причине недостаточного ухода за стомой амбулаторно.

Большая часть осложнений была отнесена к Clavien Dindo I и II – 28,8 % и 21,2% соответственно.

Летальности за время госпитализации у пациентов с превентивной трансверзостомой отмечено не было (таблица 18).

Таблица 18.

Структура выявленных осложнений у пациентов с превентивной трансверзостомой (подгруппа 1.2).

Параметры		Значения	
		абс	отн
Несостоятельность анастомоза	нет	48	92,3%
	да	4	7,7%
Несостоятельность серозно-кожных швов стомы	нет	43	82,7%
	да	9	17,3%
Перистомальный дерматит	нет	50	96,2%
	да	2	3,8%
Ретракция	нет	52	100,0%
	да	0	0,0%
Некроз	нет	52	100,0%
	да	0	0,0%
Пролапс	нет	44	86,5%
	да	8	13,5%
Парастомальная грыжа	нет	35	67,3%
	да	17	32,7%
Парез ЖКТ	нет	48	92,3%
	да	4	7,7%
Clavien Dindo	0	21	40,4%
	I	15	28,8%
	II	11	21,2%
	III	4	7,7%
	IV	1	1,9%

## 4.2. Результаты лечения пациентов с рандомизированным выбором варианта превентивной стомы

### 4.2.1. Характеристика пациентов и выполненных хирургических вмешательств

В данную группу вошло 109 пациентов, 57 выполнили формирование превентивной илеостомы (подгруппа 1.1), 52 – превентивной трансверзостомы (подгруппа 1.2). Мужчин в данной группе было 62 (56,9%), женщин – 47 (43,1%). Среднее значение возраста составило  $64,74 \pm 10,14$  лет, он варьировал от 34 до 84 лет, ИМТ  $26,519 \pm 4,36$  кг/м<sup>2</sup>. Общее соматическое состояние большинства пациентов расценено как ASA 3, ECOG  $\leq 2$ .

Была проведена сравнительная оценка результатов лечения в подгруппе с превентивной илеостомой и в подгруппе с превентивной трансверзостомой по 21 параметру. По возрасту ( $p=0,272$ ), полу ( $p=0,823$ ), ECOG ( $p=0,204$ ), ИМТ ( $p=0,246$ ), ASA ( $p=0,521$ ), клинической стадии ( $p=0,659$ ), патологоанатомической стадии ( $p=0,242$ ) статистически значимых различий в подгруппах отмечено не было, что позволило провести дальнейший анализ осложнений. Было выявлено, что обезвоживание, возникающее во время госпитализации, чаще возникало у пациентов с илеостомой ( $p=0,004$ ), также у пациентов с илеостомой объем суточного количества отделяемого по стоме был больше, чем у пациентов с трансверзостомой ( $p=0,001$ ) (см. таблицу 19).

Таблица 19.

Сравнительная характеристика данных пациентов с рандомизированным формированием превентивных стом.

Параметры		Группа 1				p
		подгруппа 1.1 (илеостома) n=57		подгруппа 1.2 (трансверзостома) n=52		
		абс	отн	абс	отн	
Возраст	< 65 лет	29	50,9%	21	40,4%	0,272
	≥ 65 лет	28	49,1%	31	59,6%	
Пол	Жен	24	42,1%	23	44,2%	0,823

	Муж	33	57,9%	29	55,8%	
ECOG	1-2	53	93,0%	51	98,1%	0,204
	≥3	4	7,0%	1	1,9%	
ИМТ	<25	18	31,6%	22	42,3%	0,246
	≥25	39	68,4%	30	57,7%	
ASA	1-2	28	49,1%	17	32,7%	0,082
	≥3	29	50,9%	35	67,3%	
СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	≥60	47	82,5%	44	84,6%	0,762
	<60	10	17,5%	8	15,4%	
Клиническая стадия	1-2	25	43,9%	25	48,1%	0,659
	≥3	32	56,1%	27	51,9%	
НАПХТ	нет	41	71,9%	32	61,5%	0,249
	да	16	28,1%	20	38,5%	
НАХЛТ	нет	36	63,2%	37	71,2%	0,375
	да	21	36,8%	15	28,8%	
ГБ	нет	27	47,4%	20	38,5%	0,348
	да	30	52,6%	32	61,5%	
СД	нет	44	77,2%	42	80,8%	0,648
	да	13	22,8%	10	19,2%	
иАПФ и БРА	нет	48	84,2%	45	86,5%	0,732
	да	9	15,8%	7	13,5%	
Прием диуретиков	нет	51	89,5%	47	90,4%	0,875
	да	6	10,5%	5	9,6%	
Прием аллопуринола	нет	54	94,7%	51	98,1%	0,354
	да	3	5,3%	1	1,9%	
Доступ	миниинвазивный	47	82,5%	38	73,1%	0,238
	открыт	10	17,5%	14	26,9%	
Обезвоживание во время госпитализации	нет	46	80,7%	51	98,1%	<b>0,004</b>
	да	11	19,3%	1	1,9%	
Продленная инфузионная терапия	нет	32	56,1%	30	57,7%	0,870
	да	25	43,9%	22	42,3%	
Объем отделяемого по стоме	менее 1000 мл	40	70,2%	52	100,0%	<b>&lt;0,001</b>
	более 1000 мл	17	29,8%	0	0 %	
Койко день	<10	22	38,6%	23	44,2%	0,551
	≥10	35	61,4%	29	55,8%	
Патологоанатомическая стадия	1-2	31	54,4%	34	65,4%	0,242
	≥3	26	45,6%	18	34,6%	

В зависимости от вида оперативного доступа (миниинвазивный или открытый) в подгруппах не было статистически значимых различий ( $p=0,238$ ),

однако в подгруппе пациентов с илеостомой было большее количество роботассистированных операций - 19 (33,3%) против 7 (13,5%) в подгруппе пациентов с трансверзостомой (таблица 20).

Таблица 20.

Сравнительная характеристика пациентов с превентивными стомами в зависимости от вида оперативного доступа.

Вид оперативного доступа	Группа 1			
	илеостома		трансверзостома	
	абс	отн	абс	отн
Открытый	10	17,5%	14	26,9%
Лапароскопический	28	49,1%	31	59,6%
Роботассистированный (Da Vinci)	19	33,3%	7	13,5%

Средняя продолжительность операций в подгруппе пациентов с илеостомой составила  $307,96 \pm 72,122$  минут, тогда как в подгруппе пациентов с трансверзостомой -  $289 \pm 74,222$  минут, разница не являлась статистически значимой и обусловлена вероятнее всего сравнительно большим количеством роботассистированных операций в подгруппе пациентов с илеостомой (таблица 21).

Таблица 21.

Сравнительная характеристика пациентов с превентивными стомами в зависимости от продолжительности операции (группа 1).

Вид стомы	Продолжительность операции			p
	Средняя, мин	Максимальная, мин	Минимальная, мин	
Илеостома, n=57	$307,96 \pm 72,122$	500	175	0,207
Трансверзостома, n=52	$289 \pm 74,222$	530	120	

По объему интраоперационной кровопотери подгруппы статистически не различались ( $p=0,228$ ). (таблица 22).

**Сравнительная характеристика пациентов с превентивными стомами в зависимости от кровопотери (группа 1).**

Вид стомы	Кровопотеря			p
	Средняя, мл	Максимальная, мл	Минимальная, мл	
Илеостома, n=57	114,91± 241,479	1500	0	0,228
Трансверзостома, n=52	132,88± 177,812	1000	0	

**4.2.2. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с рандомизированным выбором варианта превентивной стомы**

При сравнении осложнений в подгруппах выявлено, что частота возникновения несостоятельности анастомоза в подгруппах статистически значимо не различалась ( $p=0,838$ ), у пациентов с илеостомой частота несостоятельности составила 8,8%, а у пациентов с трансверзостомой – 7,7% (таблица 23).

В подгруппе пациентов с илеостомой чаще возникал перистомальный дерматит – у 9 (15,8%) пациентов против 2 (3,8%) пациентов с трансверзостомой ( $p=0,039$ ), парез ЖКТ - 22,8% против 7,7% соответственно ( $p=0,030$ ). 10 (17,5%) пациентов с илеостомой госпитализировались повторно из-за возникающего обезвоживания, тогда как в подгруппе пациентов с трансверзостомой такого осложнения не встречалось ( $p=0,002$ ) (таблица 23).

В подгруппе пациентов с трансверзостомой достоверно чаще регистрировалась несостоятельность швов стомы ( $p=0,001$ ), которая не встречалась у пациентов с илеостомой, чаще возникал пролапс стомы ( $p=0,032$ ). Формирование парастомальной грыжи произошло у 17 (32,7%) пациентов с трансверзостомой, против 7 (12,3%) пациентов с илеостомой ( $p=0,010$ ) (таблица 23).

По классификации осложнений Clavien Dindo суммарное количество осложнений в группах статистически не различалось ( $p=0,224$ ).

Сравнительная характеристика осложнений у пациентов с рандомизированным выбором превентивной стомы.

Параметры		Группа 1						p
		илеостома		трансверзостома		всего		
		абс	отн	абс	отн	абс	отн	
Несостоятельность анастомоза	нет	52	91,2%	48	92,3%	100	91,7%	0,838
	да	5	8,8%	4	7,7%	9	8,3%	
Несостоятельность серозно-кожных швов стомы	нет	57	100,0%	43	82,7%	100	91,7%	0,001
	да	0	0 %	9	17,3%	9	8,3%	
Перистомальный дерматит	нет	48	84,2%	50	96,2%	98	89,9%	0,039
	да	9	15,8%	2	3,8%	11	10,1%	
Ретракция	нет	57	100,0%	52	100,0%	109	100,0%	-
	да	0	0 %	0	0 %	0	0 %	
Некроз	нет	57	100,0%	52	100,0%	109	100,0%	-
	да	0	0 %	0	0 %	0	0 %	
Пролапс	нет	55	96,5%	44	84,6%	99	90,8%	0,032
	да	2	3,5%	8	15,4%	10	9,2%	
Парастомальная грыжа	нет	50	87,7%	35	67,3%	85	78,0%	0,010
	да	7	12,3%	17	32,7%	24	22,0%	
Парез ЖКТ	нет	44	77,2%	48	92,3%	92	84,4%	0,030
	да	13	22,8%	4	7,7%	17	15,6%	
Рeadмиссия	нет	47	82,5%	52	100 %	99	90,8%	0,002
	да	10	17,5%	0	0%	10	9,2%	
Clavien Dindo	0	25	43,9%	21	40,4%	46	42,2%	0,224
	I	16	28,1%	15	28,8	31	28,4%	
	II	14	24,6%	11	21,2%	25	22,9%	
	III	2	3,5%	4	7,7%	6	5,5%	
	IV	0	-	1	1,9%	1	0,9%	

#### 4.3. Результаты лечения пациентов с персонализированным выбором варианта превентивной стомы

В группу №2 вошли пациенты, которым в предоперационном периоде выполняли эндоскопическую биопсию слизисто-подслизистого слоя подвздошной кишки, готовили микропрепараты, определяли клинические и морфологические предикторы обезвоживания и повторной госпитализации. Выбор стомы был персонализированным для каждого пациента, его выполняли исходя из показателей

риска, полученных по шкале оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации. При низком и среднем риске обезвоживания и повторной госпитализации полученном дооперационно, во время передней резекции прямой кишки выполняли формирование превентивной илеостомы, при высоком риске – превентивной трансверзостомы. Пациенты распределены по двум подгруппам: подгруппа 2.1 – пациенты с превентивной илеостомой (n=56), подгруппа 2.2 – пациенты с превентивной трансверзостомой (n=32).

#### 4.3.1. Характеристика пациентов и выполненных хирургических вмешательств

При сравнительной оценке подгруппы статистически значимо различались по возрасту (p=0,019), СКФ (p=0,017), наличию ГБ (p=0,001), приему иАПФ и БРА (p<0,001). Данные параметры имели значимые различия, так как они входят в формулу оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации, и оказывали непосредственное влияние на принятие решения по выбору стомы.

Согласно полученным данным, обезвоживание во время госпитализации (p=0,025), продленная инфузионная терапия (p=0,013) чаще встречались у пациентов с илеостомой. Объем суточного отделяемого по стоме был также больше у пациентов с илеостомой (0,004) (таблица 23).

По полу (p=0,053), ECOG (p=0,912), ИМТ (p=0,480), ASA (p=0,164), клинической стадии (p=0,282), патологоанатомической стадии (p=0,082), виду оперативного доступа (p=0,114) и другим показателям статистически значимых различий в подгруппах отмечено не было (таблица 24).

Таблица 24.

Клинические данные пациентов с персонализированным выбором превентивной стомы.

Параметры		Группа 2				p
		подгруппа 2.1 илеостома n=56		подгруппа 2.2 трансверзостома n=32		
		абс	отн	абс	отн	
Возраст	< 65 лет	32	57,1%	10	31,2%	0,019

	≥65 лет	24	42,9%	22	68,8%	
Пол	Жен	23	41,1%	20	62,5%	0,053
	Муж	33	58,9%	12	37,5%	
ЕСОГ	1-2	54	96,4%	31	96,9%	0,912
	≥3	2	3,6%	1	3,1%	
ИМТ	<25	18	32,1%	8	25,0%	0,480
	≥25	38	67,9%	24	75,0%	
ASA	1-2	26	46,4%	10	31,2%	0,164
	≥3	30	53,6%	22	68,8%	
СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	≥60	42	75,0%	16	50,0%	0,017
	<60	14	25,0%	16	50,0%	
Клиническая стадия	1-2	24	42,9%	10	31,2%	0,282
	≥3	32	57,1%	22	68,8%	
НАПХТ	нет	48	85,7%	22	68,8%	0,058
	да	8	14,3%	10	31,2%	
НАХЛТ	нет	36	64,3%	14	43,8%	0,061
	да	20	35,7%	18	56,2%	
ГБ	нет	22	39,3%	2	6,2%	0,001
	да	34	60,7%	30	93,8%	
СД	нет	48	85,7%	24	75,0%	0,210
	да	8	14,3%	8	25,0%	
иАПФ и БРА	нет	50	89,3%	4	12,5%	<0,001
	да	6	10,7%	28	87,5%	
Прием диуретиков	нет	50	89,3%	24	75,0%	0,078
	да	6	10,7%	8	25,0%	
Прием аллопуринола	нет	55	98,2%	30	93,8%	0,267
	да	1	1,8%	2	6,2%	
Доступ	миниинвазивный	48	85,7%	23	71,9%	0,114
	открыт	8	14,3%	9	28,1%	
Обезвоживание во время госпитализации	нет	48	85,7%	32	100,0%	0,025
	да	8	14,3%	0	0,0%	
Продленная инфузионная терапия	нет	40	71,4%	30	93,8%	0,013
	да	16	28,6%	2	6,2%	
Объем отделяемого по стоме	менее 1000 мл	40	71,4%	31	96,9%	0,004
	более 1000 мл	16	28,6%	1	3,1%	
Койко день	<10	10	17,9%	8	25,0%	0,424
	≥10	46	82,1%	24	75,0%	
Патологоанатомическая стадия	1-2	26	46,4%	21	65,6%	0,082
	≥3	30	53,6%	11	34,4%	
АПХТ	нет	46	82,1%	23	71,9%	0,260
	да	10	17,9%	9	28,1%	

В зависимости от вида оперативного доступа структура пациентов представлена в таблице 25.

Таблица 25.

Структура пациентов с персонализированным выбором превентивной стомы в зависимости от вида оперативного доступа.

Вид оперативного доступа	Группа 2			
	илеостома, n=56		трансверзостома, n=32	
	абс	отн	абс	отн
Открытый	8	14,3%	9	28,1%
Лапароскопический	32	57,1%	15	46,9%
Роботассистированный доступ (Da Vinci)	16	28,6%	8	25,0%

По объему интраоперационной кровопотери подгруппы статистически не различались ( $p=0,818$ ) (таблица 26).

Таблица 26.

Структура пациентов с персонализированным выбором превентивной стомы в зависимости от кровопотери (группа 2).

Вид стомы	Кровопотеря			p
	Средняя, мл	Максимальная, мл	Минимальная, мл	
Илеостома, n=56	56,07±61,797	300	0	0,818
Трансверзостома, n=32	68,75±97,045	400	0	

#### 4.3.2. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с персонализированным выбором превентивных стом

При сравнении осложнений в подгруппах установлено, что частота несостоятельности колоректального анастомоза в подгруппах статистически значимо не различалась. В подгруппе пациентов с илеостомой она составила 5,4%, в подгруппе пациентов с трансверзостомой – 9,4% ( $p=0,472$ ) (таблица 27).

У пациентов с илеостомой чаще возникал перистомальный дерматит – 14,4 % против 3,1% у пациентов с трансверзостомой ( $p=0,098$ ), парез ЖКТ – 19,6% против 3,1% соответственно ( $p=0,03$ ). Частота повторной госпитализации из-за обезвоживания в подгруппе пациентов с илеостомой составила 3,6% (2 пациента из 56), в подгруппе пациентов с трансверзостомой такого осложнения не встречалось, разница оказалась статистически не значима ( $p=0,280$ ) (таблица 27).

У пациентов с трансверзостомой достоверно чаще регистрировали несостоятельность швов стомы ( $p=0,005$ ), пролапс стомы ( $p=0,017$ ), и формирование парастомальной грыжи ( $p < 0,001$ ). Такие осложнения, как ретракция и некроз стомы, в обеих подгруппах не встречались. По Clavien Dindo статистически значимых различий по количеству осложнений выявлено не было. (таблица 27).

Таблица 27.

Сравнительная характеристика осложнений у пациентов с персонализированным выбором превентивных стом.

Параметры		Вариант стомы						p
		подгруппа 2.1 илеостома		подгруппа 2.2 трансверзостома		Всего		
		абс	отн	абс	отн	абс	отн	
Несостоятельность анастомоза	нет	53	94,6%	29	90,6%	82	93,2%	0,472
	да	3	5,4%	3	9,4%	6	6,8%	
Несостоятельность серозно-кожных швов стомы	нет	55	98,2%	26	81,2%	81	92,0%	0,005
	да	1	1,8%	6	18,8%	7	8,0%	
Перистомальный дерматит	нет	48	85,7%	31	96,9%	79	89,8%	0,098
	да	8	14,3%	1	3,1%	9	10,2%	
Ретракция	нет	56	100,0%	32	100,0%	88	100,0%	-
	да	0	0 %	0	0 %	0	0 %	
Некроз	нет	56	100,0%	32	100,0%	88	100,0%	-
	да	0	0 %	0	0 %	0	0 %	
Пролапс	нет	54	96,4%	26	81,2%	80	90,9%	0,017
	да	2	3,6%	6	18,8%	8	9,1%	
Парастомальная грыжа	нет	52	92,9%	20	62,5%	72	81,8%	<0,00 1
	да	4	7,1%	12	37,5%	16	18,2%	
Парез ЖКТ	нет	45	80,4%	31	96,9%	76	86,4%	0,03
	да	11	19,6%	1	3,1%	12	13,6%	

Повторная госпитализация	нет	54	96,4%	32	100,0%	86	97,7%	0,280
	да	2	3,6%	0	0,0%	2	2,3%	
Clavien Dindo	0	27	48,2%	14	43,8%	41	46,6%	0,314
	I	16	28,6%	9	28,1%	25	28,4%	
	II	12	21,4%	6	18,8%	18	20,5%	
	III	1	1,8%	2	6,3%	3	3,4%	
	IV	0	-	1	3,1%	1	1,1%	

#### 4.4. Сравнение результатов оперативного лечения пациентов с рандомизированным и персонализированным выбором варианта превентивной стомы

Проведено сравнение результатов оперативного лечения пациентов с рандомизированным и персонализированным подходом к выбору превентивной стомы. У пациентов с превентивной илеостомой применение персонализированного подхода позволило снизить количество повторных госпитализаций в стационар по поводу обезвоживания с 17,5% до 3,6% ( $p=0,016$ ).

Что касается других осложнений, то несколько снизилась частота развития перистомального дерматита, с 15,8% до 14,3% ( $p=0,823$ ), снизилась частота возникновения парастомальной грыжи с 12,3% до 7,1% ( $p=0,357$ ), снизилась частота развития пареза ЖКТ с 22,8% до 19,6%, однако разница во всех перечисленных параметрах явилась статистически не значимой. Несостоятельность серозно-кожных швов раны увеличилась с 0% до 1,8%, частота пролапса увеличилась с 3,5% до 3,6%, что также статистически не значимо. (таблица 28).

Таблица 28.

Сравнительная характеристика осложнений среди пациентов с рандомизированным и персонализированным выбором превентивной илеостомы.

Параметры	Пациенты с превентивной илеостомой						P	
		рандомизация		персонализация		всего		
		абс	отн	абс	отн	абс		отн
Несостоятельность анастомоза	нет	52	91,2%	53	94,6%	105	92,9%	0,479
	да	5	8,8%	3	5,4%	8	7,1%	

Несостоятельность серозно-кожных швов стомы	нет	57	100,0%	55	98,2%	112	99,1%	0,311
	да	0	0 %	1	1,8%	1	0,9%	
Перистомальный дерматит	нет	48	84,2%	48	85,7%	96	85,0%	0,823
	да	9	15,8%	8	14,3%	17	15,0%	
Ретракция	нет	57	100,0%	56	100,0%	113	100,0%	-
	да	0	0 %	0	0 %	0	0 %	
Некроз	нет	57	100,0%	56	100,0%	113	100,0%	-
	да	0	0 %	0	0 %	0	0 %	
Пролапс	нет	55	96,5%	54	96,4%	109	96,5%	0,986
	да	2	3,5%	2	3,6%	4	3,5%	
Парастомальная грыжа	нет	50	87,7%	52	92,9%	102	90,3%	0,357
	да	7	12,3%	4	7,1%	11	9,7%	
Парез ЖКТ	нет	44	77,2%	45	80,4%	89	78,8%	0,681
	да	13	22,8%	11	19,6%	24	21,2%	
Повторная госпитализация	нет	47	82,5%	54	96,4%	101	89,4%	<b>0,016</b>
	да	10	17,5%	2	3,6%	12	10,6%	

Среди пациентов с превентивной трансверзостомой применение персонализированного подхода к выбору стомы статистически значимо не отразилось на структуре осложнений ( $p > 0,05$ ) (таблица 29).

Таблица 29.

Сравнительная характеристика осложнений среди пациентов с рандомизированным и персонализированным выбором превентивной трансверзостомы.

Параметры		Пациенты с превентивной трансверзостомой						p
		рандомизация		персонализация		всего		
		абс	отн	абс	отн	абс	отн	
Несостоятельность анастомоза	нет	48	92,3%	29	90,6%	77	91,7%	0,786
	да	4	7,7%	3	9,4%	7	8,3%	
Несостоятельность серозно-кожных швов стомы	нет	43	82,7%	26	81,2%	69	82,1%	0,867
	да	9	17,3%	6	18,8%	15	17,9%	
Перистомальный дерматит	нет	50	96,2%	31	96,9%	81	96,4%	0,863
	да	2	3,8%	1	3,1%	3	3,6%	
Ретракция	нет	52	100,0%	32	100,0%	84	100,0%	-
	да	0	0 %	0	0 %	0	0 %	
Некроз	нет	52	100,0%	32	100,0%	84	100,0%	-
	да	0	0 %	0	0 %	0	0 %	
Пролапс	нет	44	84,6%	26	81,2%	70	83,3%	0,688

	да	8	15,4%	6	18,8%	14	16,7%	
Парастомальная грыжа	нет	35	67,3%	20	62,5%	55	65,5%	0,653
	да	17	32,7%	12	37,5%	29	34,5%	
Парез ЖКТ	нет	48	92,3%	31	96,9%	79	94,0%	0,390
	да	4	7,7%	1	3,1%	5	6,0%	

Среди всех пациентов с превентивными стомами, применение персонализированного подхода к выбору стомы привело к снижению частоты несостоятельности серозно-кожных швов стомы с 8,3% до 8,0%, частоты пролапса стомы с 9,2% до 9,1%, частоты возникновения парастомальных грыж - с 22,0% до 18,2%, частоты пареза ЖКТ в послеоперационном периоде - с 15,6% до 13,6%, однако изменения оказались статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). Снижение частоты несостоятельности колоректального анастомоза с 8,3% до 6,8% была также статистически не достоверной (таблица 29).

В целом, применение персонализированного подхода к выбору превентивной стомы позволило снизить процент повторной госпитализации из-за обезвоживания среди всех пациентов с 9,2% до 2,3% ( $p=0,044$ ) (таблица 30).

Таблица 30.

Сравнительная характеристика осложнений среди пациентов с рандомизированным и персонализированным выбором варианта стомы.

Параметры		Пациенты с превентивными стомами						p
		рандомизация (группа 1)		персонализация (группа 2)		всего		
		абс	отн	абс	отн	абс	отн	
Несостоятельность анастомоза	нет	100	91,7%	82	93,2%	182	92,4%	0,705
	да	9	8,3%	6	6,8%	15	7,6%	
Несостоятельность серозно-кожных швов стомы	нет	100	91,7%	81	92,0%	181	91,9%	0,938
	да	9	8,3%	7	8,0%	16	8,1%	
Перистомальный дерматит	нет	98	89,9%	79	89,8%	177	89,8%	0,975
	да	11	10,1%	9	10,2%	20	10,2%	
Ретракция	нет	109	100,0%	88	100,0%	197	100,0%	-
	да	0	0 %	0	0 %	0	0 %	
Некроз	нет	109	100,0%	88	100,0%	197	100,0%	-
	да	0	0 %	0	0 %	0	0 %	
Пролапс	нет	99	90,8%	80	90,9%	179	90,9%	0,984

	да	10	9,2%	8	9,1%	18	9,1%	
Парастомальная грыжа	нет	85	78,0%	72	81,8%	157	79,7%	0,506
	да	24	22,0%	16	18,2%	40	20,3%	
Парез ЖКТ	нет	92	84,4%	76	86,4%	168	85,3%	0,699
	да	17	15,6%	12	13,6%	29	14,7%	
Повторная госпитализация	нет	99	90,8%	86	97,7%	185	93,9%	<b>0,044</b>
	да	10	9,2%	2	2,3%	12	6,1%	

#### 4.5. Особенности выполненных реконструктивно-восстановительных операций

Из 197 пациентов у 107 (54,3%) выполнена реконструктивно-восстановительная операция. Пациенты, которым не удалось выполнить реконструктивную операцию на момент проведения анализа (n=90) были прослежены в течение минимум 3 месяцев (90 суток) после операции (таблица 31).

Таблица 31.

Характеристика причин отказа от реконструктивной операции.

Параметры	Значения	
	абс	отн
Закрытие стомы	107	54,3%
Ожидание и обследование для закрытия стомы	11	5,6%
В процессе ПХТ	35	17,8%
Прогрессирование	6	3,0%
Смерть	6	3,0%
Нет информации	16	8,1%
Несостоятельность анастомоза	10	5,1%
Сопутствующая патология	5	2,5%
Отказ от операции	1	0,5%
Итого	197	100,0%

Из них 11 (5,6%) ожидали проведения оперативного лечения или проходили необходимое обследование для него, 35 (17,8%) находились в процессе ПХТ, у 6 (3,0%) возникло прогрессирование, у 6 (3,0%) возник летальный исход, у 16 (8,1%) отсутствовала информация, у 5 (2,5%) возникла декомпенсация сопутствующих заболеваний, 1 (0,5%) пациент стойко отказывается от проведения реконструктивной операции. Основными причинами летальных исходов явились: в 2 случаях – инфаркт миокарда, в 1- прогрессирование онкозаболевания, в 2 случаях – осложнения во время проведения ПХТ, в 1 случае - обострение

сопутствующей патологии. Следует отметить, что все случаи летального исхода наступили в позднем послеоперационном периоде и не были напрямую связаны с проведенной радикальной операцией.

Из 107 пациентов, которым выполнено закрытие превентивной стомы, 7 (6,2%) пациентам с илеостомой ( $p=0,02$ ) операция выполнена из-за возникшего обезвоживания, не поддающегося консервативной терапии (таблица 32).

Таблица 32.

#### Характеристика выполненных операций из-за возникшего обезвоживания

		Вид стомы				p
		илеостома		трансверзостома		
		абс	отн	абс	отн	
Закрытие по причине обезвоживания	нет	106	93,8%	84	100,0%	0,02
	да	7	6,2%	0	0,0%	

Из 197 пациентов несостоятельность анастомоза возникла у 15 (7,6%). У 5 (2,5%) пациентов из 15 все же удалось выполнить реконструктивную операцию после заживления анастомозов, что было подтверждено рентгенологически. У 10 (5,1%) пациентов с несостоятельностью анастомоза выполнить реконструктивную операцию на момент проведения анализа невозможно (таблица 33).

Среди пациентов с превентивной илеостомой, реконструктивно-восстановительная операция выполнена в 57 случаях (50,4%), среди пациентов с трансверзостомой – в 50 (59,5%), разница статистически не достоверна ( $p=0,206$ ) (Таблица 33). Средний ИМТ пациентов составил  $26,63 \pm 4,80$  в группе пациентов с илеостомой и  $24,37 \pm 5,64$  в группе с трансверзостомой ( $p=0,058$ ). Время операции статистически не различалось в подгруппах, в подгруппе илеостомы оно составило  $92,21 \pm 52,03$  мин, в подгруппе трансверзостомы -  $96,66 \pm 55,37$  мин ( $p=0,552$ ). Среднее время до закрытия илеостом составило  $186,61 \pm 81,21$  сут, для трансверзостом -  $174,56 \pm 69,35$  сут ( $p=0,385$ ). Продолжительность ожидания реконструктивной операции, в основном, определялась необходимостью проведения адьювантного лечения. Средняя кровопотеря при ликвидации

илеостом составила  $4,51 \pm 5,42$  мл, для трансверзостом -  $6,8 \pm 8,01$  мл, различия статистически не значимы ( $p=0,055$ ) (таблица 33).

При ликвидации илеостомы применили аппаратный анастомоз бок-в-бок в 49 (86,0%) случаях, ручной анастомоз «бок-в-бок» в 8 (14,0%) случаях. Основным способом формирования анастомоза среди пациентов с трансверзостомой явился анастомоз в  $\frac{3}{4}$  по Мельникову - 74,0% ( $n=37$ ). В 18 % ( $n=9$ ) выполнили ручной анастомоз «конец-в-конец». В 6,0 % ( $n=3$ ) потребовалась резекция участка кишки, несущего стому, и формирование анастомоза «бок-в-бок». В 2,0% ( $n=1$ ) был сформирован аппаратный антиперистальтический анастомоз бок-в-бок (таблица 33).

В 94,7% ( $n=54$ ) случаев в подгруппе пациентов с илеостомой удалось выполнить ликвидацию стомы из местного доступа, в 5,3% ( $n=3$ ) в связи со спаечным процессом и фиксацией подвздошной кишки в полости малого таза потребовалось выполнение лапаротомии. В подгруппе пациентов с трансверзостомой конверсия потребовалась в 4,0% ( $n=2$ ), разница явилась статистически не значимой ( $p=0,757$ ) (таблица 33).

При сравнении осложнений после реконструктивных операций выявлено, что подгруппы не различались по частоте возникновения сером послеоперационной раны ( $p=0,410$ ), пареза ЖКТ ( $p=0,757$ ), развития клостридиального колита ( $p=0,2$ ). Несостоятельность анастомоза возникла в 1 случае при закрытии трансверзостомы, что привело к разлитому перитониту и необходимости проведения серии повторных операций. Среди редких осложнений зарегистрировано по одному случаю кровотечения в послеоперационной ране в подгруппе пациентов с илеостомой (1,8%) и подгруппе с трансверзостомой (2,0%). В подгруппе пациентов с илеостомой возникло 1 (1,8%) кровотечение из зоны аппаратного анастомоза. При закрытии трансверзостомы в 1 случае (2,0%) в связи выраженным спаечным процессом в области стомы интраоперационно была повреждена краевая артерия, являвшаяся единственным источником кровоснабжения низведенной ранее кишки, осложнение диагностировано интраоперационно, что потребовало выполнения конверсии, резекции низведенной

кишки, экстирпации ранее сформированного анастомоза и формирования одноствольной колостомы (таблица 33).

Таблица 33.

## Результаты выполненных реконструктивных операций

Параметры		Вид стомы				p
		илеостома, n=57		трансверзостома, n=50		
ИМТ		26,63±4,80		24,37±5,64		0,058
Время операции, мин		92,21±52,03		96,66±55,37		0,552
Время до закрытия, сут		186,61±81,21		174,56±69,35		0,385
Кровопотеря, мл		4,51±5,42		6,8±8,01		0,055
		абс	отн	абс	отн	
Закрытие стомы	нет	56	49,6%	34	40,5%	0,206
	да	57	50,4%	50	59,5%	
Вид анастомоза	аппаратный бок-в-бок	49	86,0%	1	2,0%	-
	ручной бок-в-бок	8	14,0%	3	6,0%	
	ручной конец-в-конец	0	0 %	9	18,0%	
	по Мельникову в 3/4	0	0 %	37	74,0%	
	да	7	6,2%	0	0 %	
Доступ	местный	54	94,7%	48	96,0%	0,757
	лапаротомия	3	5,3%	2	4,0%	
Серома п/о раны	нет	47	82,5%	38	76,0%	0,410
	да	10	17,5%	12	24,0%	
Несостоятель- ность анастомоза	нет	57	100,0%	49	98,0%	0,283
	да	0	0 %	1	2,0%	
Парез ЖКТ	нет	54	94,7%	48	96,0%	0,757
	да	3	5,3%	2	4,0%	
Клостридиаль- ный колит	нет	51	89,5%	48	96,0%	0,2
	да	6	10,5%	2	4,0%	
Другие осложнения	нет	55	96,5%	47	94,0%	-
	кровотечение из п/о раны	1	1,8%	1	2,0%	
	травма краевого сосуда	0	0 %	1	2,0%	
	кровотечение из анастомоза	1	1,8%	0	0 %	
	разлитой перитонит	0	0 %	1	2,0%	

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использование превентивных стом при формировании низкого колоректального или колоанального анастомоза во время передней резекции прямой кишки – эта общемировая тенденция, которая позволяет в большинстве случаев избежать фатальных последствий возникшей несостоятельности анастомоза [48, 72, 85, 88].

Если большинство хирургов сходятся во мнении, что формирование стомы при низких колоректальных анастомозах это вынужденная необходимость, то в вопросах выбора варианта превентивной стомы часто возникают разногласия. В настоящее время чаще всего хирургам приходится выбирать из двух вариантов – илеостома или трансверзостома.

Прицельное сравнение илеостомы и трансверзостомы выявляет их преимущества и недостатки, которые у пациентов проявляют себя с разной степенью выраженности. Имеющиеся в литературе способы прогнозирования тяжелых послеоперационных осложнений превентивной илеостомы, к которым, в первую очередь, относится обезвоживание и повторные госпитализации в стационар, основываются на клинических данных и анамнезе пациентов, не принимая во внимание индивидуальные особенности и адаптивные возможности организма [26, 43]. Поскольку, однозначной информации по выбору варианта превентивной стомы при низкой передней резекции прямой кишки в настоящее время нет, а имеющиеся работы сравнивают их преимущественно со стороны лишь осложнений, в связи с этим и предпринята настоящая работа.

Выполнен анализ результатов лечения 197 пациентов, которым выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с рандомизированным и персонализированным выбором варианта превентивной стомы. Поставленные цель и задачи решены, получены следующие результаты.

Вся работа разделена на 2 этапа. На первом этапе в 1-й группе пациентов провели исследование предикторов обезвоживания и повторной госпитализации, выбор превентивной стомы в данной группе был рандомизированным. Данную

подгруппу разделили на 2 подгруппы: подгруппа 1.1 – пациенты с превентивной илеостомой, и подгруппа 1.2 – пациенты с превентивной трансверзостомой.

Третья глава целиком посвящена подгруппе 1.1, куда вошли 57 пациентов. Всем им в плановом порядке выполнили низкую переднюю резекцию прямой кишки с полнослойной интраоперационной биопсией стенки подвздошной кишки, из которой была сформирована превентивная илеостома.

36 пациентам из данной подгруппы во время реконструктивно-восстановительной операции выполнили биопсию из приводящего и отводящего отдела подвздошной кишки для наилучшего понимания структурных изменений, происходящих в стенке подвздошной кишки во время жизни пациента с илеостомой. В данной подгруппе пациентов мы проанализировали результаты проведенных операций и выявили клинические и морфологические предикторы обезвоживания и повторной госпитализации.

Установлено, что после формирования илеостомы слизистая оболочка приводящей (функционирующей) и отводящей (нефункционирующей) петли тонкой кишки претерпевает структурные изменения. При сравнении архитектоники кишечной стенки при формировании стомы и при ее ликвидации в динамике отмечено, что в среднем происходит увеличение высоты ворсинок в  $1,586 \pm 0,68$  раза в функционирующей петле ( $p=0,006$ ). Соотношение ворсинка/крипта также увеличивается в среднем в  $1,15 \pm 0,38$  раз по сравнению с результатами, полученными при формировании илеостомы ( $p=0,001$ ).

У пациентов без повторной госпитализации происходило статистически значимое большее увеличение высоты ворсинок (1,757 раз) и соотношения ворсинка/крипта (1,258 раз). У пациентов, которые испытывали симптомы обезвоживания и были госпитализированы повторно, средняя высота ворсинок изменялась в меньшей степени (1,142 раз). Показатель ворсинка/крипта изменился в 0,869 раз, то есть, уменьшился по сравнению с показателями, полученными при формировании стомы.

Выявлено, что с возникающей во времени компенсаторной гипертрофией ворсинок одновременно происходит углубление крипт, данные факты скорее всего

являются проявлением одного из механизмов адаптации организма пациентов к возникающей «энтеральной недостаточности». Похожие механизмы адаптации к илеостомии описывали в своих работах Ma H. (2022 г.) и Kyle M. (2020 г.) [80, 99].

Отводящая (нефункционирующая) петля илеостомы характеризовалась атрофией кишечных ворсинок и фиброзом слизистой оболочки вследствие выключения ее из процесса всасывания. Так высота ворсинок уменьшилась в среднем в  $1,8 \pm 1,49$  раза ( $p=0,021$ ), а показатель ворсинка/крипта - в  $1,53 \pm 0,73$  раза ( $p=0,048$ ) по сравнению с результатами, полученными при формировании илеостомы. По сообщениям авторов, атрофия возникает в ответ на прекращение внутрипросветной стимуляции слизистой оболочки кишечным содержимым [80]. Также такие изменения могут быть результатом снижения пролиферации эпителия.

Wieck M. и He L. доказали, что стимуляция кишечным содержимым способствует дифференцировке стволовых клеток [62, 119]. Выявленная нами гиперплазия лимфоцитов в отводящей (нефункционирующей) петле илеостомы является непродуктивной по характеру клеточного состава. Другими исследователями сообщалось о снижении количества активированных Т-клеток в Пейеровых бляшках при илеостомии, количество нейтрофилов при этом увеличивается [67, 104].

Среди пациентов данной подгруппы проведен анализ причин и предикторов обезвоживания и повторной госпитализации, которая возникла у 10 (17,5%) человек. 47 (82,5%) пациентов не испытывали проблем с обезвоживанием.

Установлено, что на возникновение повторной госпитализации по причине обезвоживания статистически значимо влияют следующие показатели: статус ASA  $\geq 3$  ( $p=0,023$ , ОШ =12,150, 95% ДИ-1,422-103,825), возраст  $\geq 65$  ( $p=0,046$ , ОШ=5,4; 95%ДИ-0,033-28,227), наличие у пациентов ГБ ( $p=0,028$ , ОШ= 11,143; 95%ДИ-1,305-95,137), прием иАПФ и БРА ( $p=0,031$ , ОШ=5,6; 95% ДИ - 1,167-26,878), СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,007$ , ОШ=8,4; 95% ДИ- 1,786-39,498), наличие СД ( $p=0,033$ , ОШ=4,875; 95% ДИ- 1,139-20,874).

Факт проведения АПХТ ( $p=0,012$ , ОШ =0,117, 95%ДИ-0,022-0,620) явился статистически значимым, однако скорее имел обратную зависимость, так как из-за

возникающего обезвоживания и случая повторной госпитализации по этому поводу, пациенты не могли начать АПХТ, что в последствии может отрицательно сказаться на отдаленных онкологических результатах. Об этом следует помнить при выборе варианта стомы перед планируемой передней резекцией прямой кишки.

При изучении клинических данных пациентов после формирования илеостомы выявлено, что возникающее обезвоживание во время госпитализации, которое потребовало возобновления отмененной инфузионной терапии в 25 раз увеличивает риск возникновения повторной госпитализации (ОШ=25,083, 95% ДИ: 4,597- 136,860;  $p < 0,001$ ). У таких пациентов водно-электролитные нарушения всегда удавалось компенсировать путем проведения инфузионно-корректирующей терапии, но несмотря на это, некоторые пациенты вновь оказывались в стационаре, так как явления обезвоживания рецидивировали на дому. Также выявлено, что средний объем отделяемого по стоме более 1000 мл/сут в 8,6 раза повышает риск возникновения повторной госпитализации (ОШ=8,633, 95% ДИ: 1,884- 39,562;  $p=0,006$ ). Это подтверждает исследование Vergara-Fernández O. и соавторов, которые в своей работе также показали, что увеличение количества отделяемого по стоме увеличивает риск возникновения повторной госпитализации [113].

Выявленный нами процент повторной госпитализации пациентов с илеостомой (17,5%) сопоставим с данными мировой статистики [71, 75, 77, 110].

При исследовании морфологических параметров стенки подвздошной кишки установлено, что средняя высота кишечных ворсинок менее 465 мкм (ОШ=11,143, 95% ДИ: 1,305-95,137;  $p=0,028$ ), отношение ворсина/крипта менее 4,38 (ОШ=4,978, 95% ДИ - 1,127-21,978;  $p=0,034$ ), а также наличие фиброза в слизисто-подслизистом слое кишечной стенки (ОШ= 5,600, 95% ДИ- 1,167-26,878;  $p=0,031$ ) достоверно влияют на возникновение обезвоживания, которое приводит к повторной госпитализации пациентов с увеличением риска последней в 11, 5 и 5,6 раз соответственно. Стоит сказать, что средняя высота ворсинок слизистой оболочки у пациентов при формировании стомы находилась в широких пределах – от 158,5 до 697,6 мкм, тем не менее, все пациенты были компенсированы по показателям водно-электролитного обмена и азотемии до операции. То есть, для

каждого пациента имеется своя «норма», с которой он живет до операции, не испытывая проблем с водно-электролитным балансом, и, вероятно, она отражает изначально разные возможности компенсации и адаптации организма пациентов в изменяющихся условиях – формировании илеостомы. Несмотря на то, что средняя высота ворсинок в нашем исследовании имела статистически значимое влияние на возникновение повторной госпитализации, мы считаем, что точнее отражает состояние слизистой оболочки именно отношение ворсинка/крипта, так как в отличие от высоты ворсинок, данный показатель является более точным и объективным. Наличие фиброза в слизисто-подслизистом слое подвздошной кишки в нашем исследовании также явилось предиктором повторной госпитализации. Фиброз оказывает негативное влияние на транспорт воды и электролитов через кишечную стенку и чаще всего свидетельствует о перенесенных ранее воспалительных заболеваниях тонкой кишки [84].

Полученные во время исследования данные, а именно: утяжеление состояния пациентов по шкале ASA ( $\geq 3$ ), наличие у них ГБ, прием иАПФ и БРА, исходно сниженный показатель СКФ, статистически значимо влияют на возникновение повторной госпитализации. О похожих результатах сообщали Assaf D. (2023 г.) и Liu C. (2021 г.) [29, 77]. Сахарный диабет в нашем исследовании также явился предиктором повторной госпитализации, о чем также сообщал Takeda M. (2019 г.) [106].

Проведен сравнительный анализ результатов выполненных операций с рандомизированным выбором варианта превентивной стомы (группа 1).

При сравнении осложнений в подгруппах 1.1 и 1.2 выявлено, что частота возникновения несостоятельности анастомоза статистически значимо не различалась у пациентов с илео- или трансверзостомой ( $p=0,838$ ). В подгруппе пациентов с илеостомой чаще возникал перистомальный дерматит – у 9 (15,8%) пациентов против 2 (3,8%) с трансверзостомой ( $p=0,039$ ), парез ЖКТ (22,8% против 7,7%,  $p=0,030$ ). 10 (17,5%) пациентов с илеостомой госпитализировались повторно из-за возникающего обезвоживания, в подгруппе пациентов с трансверзостомой такого осложнения не встречалось ( $p=0,002$ ).

В подгруппе пациентов с трансверзостомой достоверно чаще регистрировалась несостоятельность швов стомы ( $p=0,001$ ), которая не встречалась у пациентов с илеостомой, пролапс стомы ( $p=0,032$ ) и формирование парастомальной грыжи у 17 (32,7%) пациентов, против 7 (12,3%) у пациентов с илеостомой. По классификации Clavien Dindo суммарное количество осложнений в подгруппах статистически не различалось ( $p=0,224$ ).

На основании выявленных клинических и морфологических предикторов с помощью логистической регрессии было выполнено моделирование формулы, шкалы и калькулятора оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации. Получаемое по формуле значение вероятности стратифицировано на 3 степени в шкале оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации: от 0 до 0,3 – низкий риск, от 0,31 до 0,6 – средний риск, более 0,61 – высокий риск.

Предложенный на основе формулы калькулятор позволяет моментально получать числовое значение риска обезвоживания и повторной госпитализации, не прибегая к сложным математическим расчетам. Для этого требуется только установка флажков напротив клинико-инструментальных и морфологических предикторов, определяемых у конкретного пациента.

В литературе описаны по крайней мере 2 подобных калькулятора разных авторов. Авторы первого – ученые университета Джона Хопкинса, в 2018 г. изучили причины повторных госпитализаций пациентов по поводу обезвоживания в течение 30 суток после операции, стратифицировали их по риску и создали систему подсчета баллов для оценки риска повторной госпитализации, связанной с обезвоживанием. В ходе исследования авторами были определены 7 предикторов с присвоением баллов и разработана система оценки категорий риска, состоящая из 39 баллов [43].

Авторы второго калькулятора – Alqahtani M. и соавт. провели аналогичное ученым университета Джона Хопкинса в 2020 г. исследование. Также на основании клинических данных пациентов разработали калькулятор прогнозирования рисков для незапланированной повторной госпитализации по причине обезвоживания пациентов с превентивной петлевой илеостомой в течение 30-дневной после операции

[26]. По мнению авторов степень риска развития осложнений зависит от следующего ряда факторов: пол, возраст, наличие сахарного диабета, курения, продолжительность оперативного вмешательства, продолжительности госпитализации.

В предложенных ранее калькуляторах авторы использовали только клинические особенности и данные анамнеза пациентов и не учитывали индивидуальные морфологические параметры. Применение данных шкал в нашем исследовании было бы ограничено, поскольку некоторые параметры в данных калькуляторах не соответствуют нашим критериям включения. В связи с этим и было принято решение о создании оригинальных формулы, шкалы и калькулятора оценки риска повторной госпитализации по поводу обезвоживания.

На втором этапе исследования во второй группе пациентов в предоперационном периоде выполняли колоноскопию с биопсией слизистой-подслизистого слоя терминального отдела подвздошной кишки. Определяли клинико-инструментальные и морфологические предикторы обезвоживания и повторной госпитализации. Выбор варианта превентивной стомы осуществляли персонализировано для каждого пациента с помощью разработанных нами калькулятора и шкалы оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации. Пациентам с низким и средним риском формировали илеостому, с высоким риском - трансверзостому. Пациенты распределены по двум подгруппам: подгруппа 2.1 – пациенты с превентивной илеостомой, (n=56), подгруппа 2.2 – пациенты с превентивной трансверзостомой (n=32).

По полу ( $p=0,053$ ), ECOG ( $p=0,912$ ), ИМТ ( $p=0,480$ ), ASA ( $p=0,164$ ), клинической стадии ( $p=0,282$ ), патологоанатомической стадии ( $p=0,082$ ), виду оперативного доступа ( $p=0,114$ ) статистически значимых различий в подгруппах отмечено не было. Подгруппы статистически значимо различались по возрасту ( $p=0,019$ ), СКФ ( $p=0,017$ ), наличию ГБ ( $p=0,001$ ), приему иАПФ и БРА ( $p < 0,001$ ). Данные параметры имели статистически значимые различия, так как они входят в формулу оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации, и оказывают прямое влияние на принятие решения по выбору стомы. У пациентов с илеостомой

чаще возникало обезвоживание во время госпитализации ( $p=0,025$ ), им чаще назначалась продленная инфузионная терапия ( $p=0,013$ ), объем количества отделяемого по стоме за сутки был больше, чем у пациентов с трансверзостомой ( $0,004$ ).

При сравнении осложнений в подгруппах с персонализированным выбором стомы получено, что частота несостоятельности колоректального анастомоза статистически значимо не различалась ( $p=0,472$ ). В подгруппе пациентов с илеостомой она составила 5,4%, в подгруппе пациентов с трансверзостомой – 9,4% ( $p=0,472$ ) (Таблица №27).

У пациентов с илеостомой чаще возникал перистомальный дерматит – 14,4% против 3,1% у пациентов с трансверзостомой ( $p=0,098$ ), парез ЖКТ – 19,6% против 3,1% соответственно ( $p=0,03$ ). Частота повторной госпитализации из-за обезвоживания в подгруппе пациентов с илеостомой составила 3,6% (2 пациента из 56), в подгруппе пациентов с трансверзостомой такого осложнения не встречалось, разница оказалась статистически не значима ( $p=0,280$ ).

У пациентов с трансверзостомой достоверно чаще регистрировали несостоятельность швов стомы ( $p=0,005$ ), пролапс стомы ( $p=0,017$ ), и формирование парастомальной грыжи ( $p < 0,001$ ). Такие осложнения, как ретракция и некроз стомы, в обеих подгруппах не встречались. По Clavien Dindo статистически значимых различий по количеству осложнений выявлено не было.

Для проверки эффективности персонализированного подхода к выбору стомы проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов до и после его применения.

Среди пациентов с превентивной илеостомой (подгруппы 1.1 и 2.1) применение данного подхода позволило существенно снизить количество повторных госпитализаций в стационар по поводу обезвоживания с 17,5% до 3,6% ( $p=0,016$ ). Что касается других осложнений, то несколько снизилась частота развития перистомального дерматита, с 15,8% до 14,3% ( $p=0,823$ ), снизилась частота возникновения парастомальной грыжи с 12,3% до 7,1% ( $p=0,357$ ), снизилась частота развития пареза ЖКТ с 22,8% до 19,6%, однако, разница во всех

перечисленных параметрах не была статистически значимой. Несостоятельность серозно-кожных швов стомы увеличилась с 0% до 1,8%, частота пролапса увеличилась с 3,5% до 3,6%, что также статистически не значимо.

Среди пациентов с превентивной трансверзостомой (подгруппы 1.2 и 2.2) применение персонализированного подхода не привело к статистически значимым изменениям в структуре осложнений ( $p > 0,05$ ).

Для лучшего понимания, как наш подход влияет на возникновение послеоперационных осложнений, мы провели сравнительный анализ среди всех пациентов – первой и второй группы. Применение персонализированного подхода к выбору стомы позволило снизить частоту несостоятельности серозно-кожных швов стомы с 8,3% до 8,0%, частоту пролапса с 9,2% до 9,1%, частоту возникновения парастомальных грыж с 22,0% до 18,2%, частоту пареза ЖКТ в послеоперационном периоде с 15,6% до 13,6%, во всех перечисленных параметрах разница явилась статистически не достоверной ( $p > 0,05$ ). Снижение частоты несостоятельности колоректального анастомоза с 8,3% до 6,8% было также статистически не значимо ( $p = 0,705$ ).

Среди всех пациентов применение персонализированного подхода к выбору превентивной стомы позволило снизить процент повторной госпитализации среди всех пациентов из-за обезвоживания с 9,2% до 2,3% ( $p = 0,044$ ).

Структура таких осложнений, как: парастомальная грыжа, парез ЖКТ, пролапс и некроз стомы, перистомальный дерматит, несостоятельность серозно-кожных швов стомы в нашем исследовании после внедрения персонализированного подхода изменялась статистически не значимо, поскольку риск возникновения данных осложнений напрямую зависит от техники формирования стомы, а она была одинаковой в обеих группах. Частота несостоятельности анастомоза также не зависела от подхода к выбору стомы, а также от варианта стомы, что совпадает с ранее проведенными исследованиями [18, 23, 48].

Анализ реконструктивных операций не был отнесен к основным задачам работы, поэтому в нашем исследовании оказался довольно высокий процент

пациентов, которым не выполнена восстановительная операция. Из 197 пациентов ликвидация стомы выполнена в 107 (54,3%) случаях. Во-первых, группы пациентов набирались проспективно, и поскольку исследование ограничено во времени, то некоторые пациенты, проходящие обследование ( $n=11$ , 5,6%) и адьювантную химиотерапию ( $n=35$ , 17,5%) еще не успели выйти на реконструктивную операцию. Во-вторых, были случаи, когда невозможно было повлиять на выполнение скорейшей операции, по большей части в связи с диагностированной несостоятельностью колоректального анастомоза ( $n=10$ , 5,1%), из-за прогрессирования онкопроцесса ( $n=6$ , 3,0%), в связи с летальным исходом ( $n=6$ , 3,0%), а также в связи с возникшей декомпенсацией сопутствующей патологии ( $n=5$ , 2,5%). В-третьих, о 16 (8,1%) пациентах на момент проведения анализа отсутствовала информация, и 1 (0,5%) пациент категорически отказался от проведения реконструктивной операции. Следует отметить, что все случаи летального исхода наступили в позднем послеоперационном периоде и не были напрямую связаны с проведенной радикальной операцией.

Все пациенты, которым не была закрыта стома ( $n=90$ ) были прослежены в течение 90 суток (3 мес.), поскольку ранее установлено, что повторные госпитализации по поводу обезвоживания возникают чаще всего в течение первых 30 и 60 дней после операции [50, 71, 77, 110]. Из 15 пациентов, у которых возникла несостоятельность колоректального анастомоза, 5 (33,3%) пациентам удалось выполнить реконструктивную операцию после закрытия дефекта в области анастомоза консервативно.

Из 107 пациентов, которым выполнено ликвидация превентивной стомы, 7 (6,2%) пациентам с илеостомой ( $p=0,02$ ) операция выполнена во время повторной госпитализации из-за возникшего обезвоживания, не поддающегося консервативной терапии. Стоит отметить восстановление показателей водно-электролитного баланса и азотемии после реконструктивной операции среди этих пациентов.

Среди пациентов с превентивной илеостомой, реконструктивно-восстановительная операция выполнена в 57 случаях (50,4%), среди пациентов с

трансверзостомой – в 50 (59,5%). Среднее время до закрытия илеостомой составило  $186,61 \pm 81,21$  сут, для трансверзостомой –  $174,56 \pm 69,35$  сут ( $p=0,385$ ). Большая продолжительность ожидания реконструктивной операции, в основном, определялась необходимостью проведения адьювантной полихимиотерапии. В 94,7% ( $n=54$ ) в подгруппе пациентов с илеостомой удалось выполнить закрытие стомы из местного доступа, в 5,3% ( $n=3$ ) в связи со массивным спаечным процессом потребовалось выполнение лапаротомии. В подгруппе пациентов с трансверзостомой конверсия потребовалась в 4,0% ( $n=2$ ), разница явилась статистически не значимой ( $p=0,757$ ).

При сравнении послеоперационных осложнений при закрытии стомы выявлено, что подгруппы не различались в частоте возникновения сером послеоперационной раны ( $p=0,410$ ), пареза ЖКТ ( $p=0,757$ ), развитии кластридиального колита ( $p=0,2$ ). Несостоятельность анастомоза возникла в 1 случае при закрытии трансверзостомы, что привело к разлитому перитониту. Среди редких осложнений зарегистрировано по одному кровотечению в п/о ране в подгруппе пациентов с илеостомой (1,8%) и трансверзостомой (2,0%). В подгруппе пациентов с илеостомой возникло 1 (1,8%) кровотечение из зоны аппаратного анастомоза. При закрытии трансверзостомы в 1 случае (2,0%) в связи выраженным спаечным процессом в области стомы интраоперационно была повреждена краевая артерия, кровоснабжающая низведенную ранее к анастомозу кишку. Осложнение диагностировано интраоперационно, что потребовало выполнения лапаротомии, резекции низведенной кишки, экстирпации ранее сформированного анастомоза и формирования одноствольной трансверзостомы в мезогастррии справа. Следует помнить о данном тяжелом осложнении во время операции по закрытию трансверзостомы, особенно после пересечения нижней брыжеечной артерии у основания во время радикальной операции [100].

## ВЫВОДЫ

1. Предикторами возникновения обезвоживания и повторной госпитализации при илеостомии являются: статус пациентов по шкале ASA  $\geq 3$  ( $p=0,023$ ), возраст  $\geq 65$  лет ( $p=0,046$ ), наличие у пациентов гипертонической болезни ( $p=0,028$ ), прием пациентами ингибиторов ангиотензин превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II ( $p=0,031$ ), скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,007$ ), наличие сахарного диабета ( $p=0,033$ ), средний объем отделяемого по илеостоме более 1000 мл/сут ( $p=0,006$ ).

2. Средняя высота кишечных ворсинок менее 465 мкм ( $p=0,028$ ) и отношение ворсинка/крипта менее 4,38 ( $p=0,034$ ), а также наличие фиброза в слизисто-подслизистом слое подвздошной кишки ( $p=0,031$ ), способствуют возникновению водно-электролитных нарушений, которые приводят к повторной госпитализации пациентов с увеличением риска последней в 11, 5 и 5,6 раз соответственно, что характеризует учет их как важный фактор прогноза эффективности стомы и персонализации тактики ведения пациентов.

3. На основании анализа клинических и морфологических предикторов разработаны и апробированы формула, шкала и калькулятор оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации, позволяющие персонализировать выбор превентивной кишечной стомы. При низком (0-30%) и среднем (31-60%) рисках, полученных по шкале оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации, показано формирование превентивной илеостомы, при высоком риске ( $\geq 61\%$ ) показано формирование трансверзостомы.

4. Применение индивидуального подхода к выбору превентивных илео- или трансверзостом позволило снизить количество повторных госпитализаций среди пациентов с илеостомой с 17,5 % до 3,6 % ( $p=0,016$ ), среди всех пациентов с 9,2% до 2,3% ( $p=0,044$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендовано использование шкалы оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации пациентам, которым предстоит низкая передняя резекция прямой кишки с формированием превентивной стомы.

У пациентов моложе 65 лет без предикторов обезвоживания или со средним и низким риском, полученным по шкале оценки вероятности обезвоживания и повторной госпитализации, в качестве метода защиты анастомоза рекомендовано формирование превентивной илеостомы.

При наличии предикторов обезвоживания, высоком риске, полученном по шкале оценки вероятности обезвоживания и повторной госпитализации, повышенном риске несостоятельности колоректального анастомоза и перехода временной стомы в постоянную, рекомендовано формирование превентивной трансверзостомы.

При вынужденном формировании илеостомы пациентам с наличием предикторов обезвоживания, высоким и максимальным риском, полученным по шкале оценки вероятности обезвоживания и повторной госпитализации, рекомендовано более тщательное консультирование перед выпиской из стационара, наблюдение в послеоперационном периоде, направленное на активное выявление симптомов начинающегося обезвоживания, и, при необходимости, дополнительное консультирование, направленное на коррекцию возникающих нарушений.

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КРР	– колоректальный рак
РПК	– рак прямой кишки
БПЭ	– брюшно-промежностная экстирпация
НПРПК	– низкая передняя резекция прямой кишки
ТЕМ	– трансанальная эндоскопическая микрохирургия
ESD	– эндоскопическая подслизистая резекция
CRM	– циркулярный край резекции
EMVI	– экстрамуральная сосудистая инвазия
ПЭТ-КТ	– позитронно-эмиссионная компьютерная томография
ТМЭ	– тотальная мезоректумэктомия
ПМЭ	– парциальная мезоректумэктомия
Лап-ТМЭ	– лапароскопическая тотальная мезоректумэктомия
Та- ТМЭ	– трансанальная тотальная мезоректумэктомия
НА	– несостоятельность анастомоза
ПС	– превентивная стома
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
КТ ОГК, ОБП, ОМТ	– компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза
ОПП	– острое почечное повреждение
МРТ ОМТ	– магнитная резонансная томография органов малого таза
НАПХТ	– неоадьювантная полихимиотерапия
НАХЛТ	– неоадьювантная химиолучевая терапия
АПХТ	– адьювантная полихимиотерапия
иАПФ	– ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина II
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЭКГ	– электрокардиограмма
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ИМТ	– индекс массы тела
ASA	– American Society of Anesthesiologists, шкала Американского общества анестезиологов
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group, шкала оценки тяжести состояния пациента

**СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Максимкин, А.И. Прогностические факторы дегидратации и почечного повреждения у пациентов со сформированной превентивной илеостомой при резекции прямой кишки по поводу рака/ А.И. Максимкин, А.В. Шабунин, З.А. Багателья, В.М. Кулушев, Л.М. Хмылов// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № (1). – С. 23-29. 7 с./1,4 с. К-1. ИФ – 0,584.
2. Максимкин, А.И. Морфофункциональные особенности различных отделов кишечника и факторы риска, связанные с формированием превентивной илеостомы (обзор литературы)/ А.И. Максимкин, З.А. Багателья, Е.Н. Гордиенко, Э.Б. Емельянова, Д.М. Сакаева// Колопроктология. – 2023. – №22(4). – С. 147-154. 8 с./1,6 с. К-1. ИФ – 0,407.
3. Максимкин, А.И. Исследование морфологических предикторов водно-электролитных нарушений у пациентов со сформированной превентивной илеостомой при резекции прямой кишки по поводу рака/ А.И. Максимкин, З.А. Багателья, В.М. Кулушев, Е.Н. Гордиенко, М.С. Лебедько, С.С. Аникина, Е.П. Шин// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – № (4). – С. 16-28. 13 с./1,9 с. К-1. ИФ – 0,584.
4. Пат. №2825185 Российская Федерация, G01N 33/48, A61B 5/00. Способ прогнозирования развития водно-электролитных нарушений у пациентов со сформированной превентивной илеостомой/ А.И. Максимкин, З.А. Багателья, В.М. Кулушев, Е.Н. Гордиенко, А.В. Гугнин, С.С. Аникина, дата регистрации 21.08.2024 г., заявка № 2024107887, дата подачи заявки 26.03.2024 г.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алексеев М. В., Шельгин Ю. А., Рыбаков Е. Г. Факторы риска, влияющие на отказ от ликвидации превентивной стомы у больных раком прямой кишки: уни-и мультивариантный анализы // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2021. № 2. – С. 40-47.
2. Агаев Э. К., Исмайлылова З. Э., Мамедов Т. Э. Профилактика несостоятельности швов кишечных анастомозов // Новости хирургии. – 2022. – Т. 30, № 1. – С. 86-94.
3. Алиев И. И., Смирнов А. А., Павлов Р. В., Комяк К. Н., Ивлев Д. А., Доманский Н. А., Шарьгин Г. А., Назмиев А. И. Осложнения при формировании превентивных стом при хирургическом лечении рака прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 112-119.
4. Воробьев Г. И., Севастьянов С. И., Чернышев С. В. Выбор оптимального вида превентивной кишечной стомы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 69-74.
5. Гайдаров С. Г., Мамедли З. З., Лебедько М. С., Сельчук В. Ю., Татаев И. Ш. Колоректальный анастомоз в хирургии рака прямой кишки: методы профилактики несостоятельности // Тазовая хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 36-43.
6. Горбунова А. С., Кузьмичев Д. В., Мамедли З. З., Анискин А. А., Польшовский А. В., Алексанцев Д. В., Коршак А. В. Хирургические аспекты формирования кишечных стом в онкологии. Обзор литературы // Тазовая хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 54-59.
7. Григорьев Е. Г., Шелехов А. В. Рак прямой кишки (лекция) // Acta Biomedica Scientifica. – 2015. № 1 (101). – С. 84-90.
8. Дубовиченко Д. М. Эпидемиологическая характеристика рака прямой кишки (заболеваемость, смертность, выживаемость) по данным канцер-регистров субъектов Северо-Западного Федерального округа: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.12., 14.02.03 // . – 2019.

9. Иванилов А. К. Структура онкологической заболеваемости в мире, РФ и отдельных её регионах (обзор литературы) // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. № 1-2. – С. 181-184.
10. Иванов Ю. В., Кешвединова А. А., Смирнов А. В. Превентивные стомы при передних резекциях прямой кишки по поводу рака // Клиническая практика. – 2022. – Т. 13, № 3. – С. 56-64.
11. Колесников Е. Н., Снежко А. В., Трифанов В. С., Кожушко М. А., Фоменко Ю. А., Кадиева Т. Б., Мягков Р. Е., Санамянц С. В., Аверкин М. А., Егоров Г. Ю. Результаты передней резекции прямой кишки с формированием аппаратного анастомоза у онкологических больных // Южно-российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 2, № 4. – С. 6-12.
12. Лебедева Л. Н. Эпидемиологическая характеристика (заболеваемость, смертность и выживаемость) рака ободочной кишки: популяционное регистровое исследование: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.12., 14.02.03 // – 2016.
13. Лебедько М. С., Гордеев С. С., Гайдаров С. Г., Мамедли З. З., Косырев В. Ю., Анискин А. А., Кочкина С. О. Непосредственные результаты резекций прямой кишки по поводу рака в зависимости от восстановления целостности тазовой брюшины: ретроспективное исследование // Тазовая хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 3-4. – С. 23-28.
14. Максимова П. Е., Голубинская Е. П., Сеферов Б. Д., Зяблицкая Е. Ю. Колоректальный рак: эпидемиология, канцерогенез, молекулярно-генетические и клеточные механизмы резистентности к терапии (аналитический обзор) // Колопроктология. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 160-171.
15. Осомбаев М. Ш., Джекшенов М. Д., Сатыбалдиев О. А., Абдрасулов К. Д., Макимбетов Э. К., Кузикеев М. А. Эпидемиология колоректального рака // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2021. № 1. – С. 37-42.
16. Расулов А. О., Джумабаев Х. Э., Козлов Н. А., Сураева Ю. Э., Мамедли З. З., Кулушев В. М., Гордеев С. С., Кузьмичев Д. В., Польшовский А. В. Трансанальная мезоректумэктомия при раке прямой кишки—оптимальное хирургическое

вмешательство для «сложных» пациентов? // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2018. № 6. – С. 4-21.

17. Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н., Алексеенко С. А., Андреев Д. Н., Бордин Д. С., Власов Т. Д., Воробьёва Н. М., Гриневич В. Б., Губонина И. В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 121-278.

18. Трищенко С. Ю., Ерыгин Д. В., Невольских А. А., Петров Л. О., Почуев Т. П., Михалёва Ю. Ю., Орехов И. А., Моураова Д. Т., Сиволоб М. Д. Несостоятельность колоректального анастомоза после передней резекции прямой кишки: частота, факторы риска // Тазовая хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 27-32.

19. Федянин М. Ю., Гладков О. А., Гордеев С. С., Карачун А. М., Козлов Н. А., Мамедли З. З., Рыков И. В., Трякин А. А., Цуканов А. С., Черных М. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3s2-1. – С. 401-454.

20. Хубезов Д. А., Пучков К. В., Пучков Д. К., Огорельцев А. Ю., Родимов С. В., Хубезов Л. Д. Лапароскопическая тотальная мезоректумэктомия (обзор литературы) // Колопроктология. – 2016. № 4. – С. 87-93.

21. Царьков П. В., Тулина И. А., Цугуля П. Б., Кочетков В. С., Хмелик С. В. Выбор метода формирования превентивной кишечной стомы после резекции прямой кишки: протокол проспективного многоцентрового рандомизированного клинического исследования // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 102-110.

22. Шельгин Ю. А., Ачкасов С. И., Пилиев Д. В., Сушков О. И., Калашникова И. А., Сухина М. А. Оценка степени выраженности воспалительных изменений операционной раны после закрытия превентивной кишечной стомы // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2016. – Т. 4, № 2 (12). – С. 89-95.

23. Шельгин Ю. А., Нагудов М. А., Пономаренко А. А., Алексеев М. В., Рыбаков Е. Г., Тарасов М. А., Ачкасов С. И. Мета-анализ методов лечения

несостоятельности колоректального анастомоза // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2018. № 8-2. – С. 30-41.

24. Ahmad N. Z., Abbas M. H., Khan S. U., Parvaiz A. A meta-analysis of the role of diverting ileostomy after rectal cancer surgery // International journal of colorectal disease. – 2021. – Т. 36. – С. 445-455.

25. Aker M., Askari A., Rabie M., Aly M., Adegbola S., Patel K., Currow C., Nunn R., Hadjittofi C., Rankin A. Management of anastomotic leaks after elective colorectal resections: the East of England experience. A retrospective cohort // International Journal of Surgery. – 2021. – Т. 96. – С. 106167.

26. Alqahtani M., Garfinkle R., Zhao K., Vasilevsky C.-A., Morin N., Ghitulescu G., Faria J., Boutros M. Can we better predict readmission for dehydration following creation of a diverting loop ileostomy: development and validation of a prediction model and web-based risk calculator // Surgical Endoscopy. – 2020. – Т. 34. – С. 3118-3125.

27. Ansa B. E., Coughlin S. S., Alema-Mensah E., Smith S. A. Evaluation of colorectal cancer incidence trends in the United States (2000–2014) // Journal of clinical medicine. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 22.

28. Arnold M., Sierra M. S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality // Gut. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 683-691.

29. Assaf D., Hazzan D., Ben-Yaacov A., Laks S., Zippel D., Segev L. Predisposing factors for high output stoma in patients with a diverting loop ileostomy after colorectal surgeries // Annals of Coloproctology. – 2023. – Т. 39, № 2. – С. 168.

30. Balkarov A. A., Ponomarenko A. A., Alekseev M. V., Rybakov E. G., Frolov S. A. Reinforcement of staple line of colorectal anastomosis for leakage prevention: a systematic review and metaanalysis // Khirurgiia. – 2019. № 8. – С. 53-58.

31. Barmeyer C., Schulzke J. D., Fromm M. Claudin-related intestinal diseases // Seminars in cell & developmental biology. – Т. 42 –Elsevier, 2015. – С. 30-38.

32. Bax T. W., McNevin M. S. The value of diverting loop ileostomy on the high-risk colon and rectal anastomosis // Am J Surg. – 2007. – Т. 193, № 5. – С. 585-7; discussion 587-8.

33. Berezovskaya T. P., Rubtsova N. A., Sinitsyn V. E., Zarodnyuk I. V., Nudnov N. V., Mishchenko A. V., Trubacheva Y. L., Bergen T. A., Grishko P. Y., Balyasnikova S. S. Terminology of rectal cancer: consensus agreement of the expert working group // *Digital Diagnostics*. – 2023. – T. 4, № 3. – C. 306-321.
34. Bisogni D., Manetti R., Talamucci L., Coratti F., Naspetti R., Valeri A., Martellucci J., Cianchi F. Comparison among different techniques for en-bloc resection of rectal lesions: transanal endoscopic surgery vs. endoscopic submucosal dissection vs. full-thickness resection device with Over-The-Scope Clip® System // *Minerva Chirurgica*. – 2020. – T. 75, № 4. – C. 234-243.
35. Blumetti J., Chaudhry V., Cintron J. R., Park J. J., Marecik S., Harrison J. L., Prasad L. M., Abcarian H. Management of anastomotic leak: lessons learned from a large colon and rectal surgery training program // *World journal of surgery*. – 2014. – T. 38. – C. 985-991.
36. Bonjer H. J., Deijen C. L., Abis G. A., Cuesta M. A., van der Pas M. H., de Lange-de Klerk E. S., Lacy A. M., Bemelman W. A., Andersson J., Angenete E., Rosenberg J., Fuerst A., Haglind E. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer // *N Engl J Med*. – 2015. – T. 372, № 14. – C. 1324-32.
37. Borucki J. P., Schlaeger S., Crane J., Hernon J. M., Stearns A. T. Risk and consequences of dehydration following colorectal cancer resection with diverting ileostomy. A systematic review and meta-analysis // *Colorectal Disease*. – 2021. – T. 23, № 7. – C. 1721-1732.
38. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2024. – T. 74, № 3. – C. 229-263.
39. Buchs N. C. Robotic technology: optimizing the outcomes in rectal cancer? // *World journal of clinical oncology*. – 2015. – T. 6, № 3. – C. 22.
40. Buchs N. C., Nicholson G. A., Ris F., Mortensen N. J., Hompes R. Transanal total mesorectal excision: a valid option for rectal cancer? // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – T. 21, № 41. – C. 11700.

41. Carmichael J. C., Mills S., Steel S. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery // Scott R. Steele, MD. Tracy L. Hull, MD. Thomas E. Read, MD. Theodore J. Saclarides, MD. Anthony J. Senagore, MD. Charles B. Whitlow M, ed. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. 3rd ed. Arlington Heights, Il, USA: Spinger. – 2016. – C. 3-26.
42. Charak G., Kuritzkes B. A., Al-Mazrou A., Suradkar K., Valizadeh N., Lee-Kong S. A., Feingold D. L., Pappou E. P. Use of an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker is a major risk factor for dehydration requiring readmission in the setting of a new ileostomy // Int J Colorectal Dis. – 2018. – T. 33, № 3. – C. 311-316.
43. Chen S. Y., Stem M., Cerullo M., Canner J. K., Gearhart S. L., Safar B., Fang S. H., Efron J. E. Predicting the Risk of Readmission From Dehydration After Ileostomy Formation: The Dehydration Readmission After Ileostomy Prediction Score // Dis Colon Rectum. – 2018. – T. 61, № 12. – C. 1410-1417.
44. Choi D. H., Hwang J. K., Ko Y. T., Jang H. J., Shin H. K., Lee Y. C., Lim C. H., Jeong S. K., Yang H. K. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection // Journal of the Korean Society of Coloproctology. – 2010. – T. 26, № 4. – C. 265.
45. Chudner A., Gachabayov M., Dyatlov A., Lee H., Essani R., Bergamaschi R. The influence of diverting loop ileostomy vs. colostomy on postoperative morbidity in restorative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2019. – T. 404. – C. 129-139.
46. Clark D. A., Stephensen B., Edmundson A., Steffens D., Solomon M. Geographical Variation in the Use of Diverting Loop Ileostomy in Australia and New Zealand Colorectal Surgeons // Ann Coloproctol. – 2021. – T. 37, № 5. – C. 337-345.
47. Collins J. T., Nguyen A., Badireddy M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine // StatPearls. – Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Amanda Nguyen declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Madhu Badireddy declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

48. Cong Z.-J., Hu L.-H., Zhong M., Chen L. Diverting stoma with anterior resection for rectal cancer: does it reduce overall anastomotic leakage and leaks requiring laparotomy? // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – T. 8, № 8. – C. 13045.
49. Conticchio M., Papagni V., Notarnicola M., Delvecchio A., Riccelli U., Ammendola M., Currò G., Pessaux P., Silvestris N., Memeo R. Laparoscopic vs. open mesorectal excision for rectal cancer: Are these approaches still comparable? A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2020. – T. 15, № 7. – C. e0235887.
50. Cox J., Isip R., Reid M., Hulme D., Marra A. Predictors of Hospital Readmission in Patients Undergoing Creation of an Intestinal Ostomy // *J Wound Ostomy Continence Nurs*. – 2023. – T. 50, № 3. – C. 215-221.
51. De la Fuente S. G., Mantyh C. R. Reconstruction techniques after proctectomy: what's the best? // *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. – 2007. – T. 20, № 03. – C. 221-230.
52. Doughty D. B. History of ostomy surgery // *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*. – 2008. – T. 35, № 1. – C. 34-38.
53. Du R., Zhou J., Tong G., Chang Y., Li D., Wang F., Ding X., Zhang Q., Wang W., Wang L. Postoperative morbidity and mortality after anterior resection with preventive diverting loop ileostomy versus loop colostomy for rectal cancer: A updated systematic review and meta-analysis // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – T. 47, № 7. – C. 1514-1525.
54. Epple H. J., Friebel J., Moos V., Troeger H., Krug S. M., Allers K., Schinnerling K., Fromm A., Siegmund B., Fromm M. Architectural and functional alterations of the small intestinal mucosa in classical Whipple's disease // *Mucosal Immunology*. – 2017. – T. 10, № 6. – C. 1542-1552.
55. Fielding A., Woods R., Moosvi S. R., Wharton R. Q., Speakman C. T. M., Kapur S., Shaikh I., Hernon J. M., Lines S. W., Stearns A. T. Renal impairment after ileostomy formation: a frequent event with long-term consequences // *Colorectal Dis*. – 2020. – T. 22, № 3. – C. 269-278.
56. Fleshman J., Branda M., Sargent D. J., Boller A. M., George V., Abbas M., Peters W. R., Jr., Maun D., Chang G., Herline A., Fichera A., Mutch M., Wexner S., Whiteford M.,

- Marks J., Birnbaum E., Margolin D., Larson D., Marcello P., Posner M., Read T., Monson J., Wren S. M., Pisters P. W., Nelson H. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial // *Jama*. – 2015. – T. 314, № 13. – C. 1346-55.
57. GA K. Colostomy or ileostomy after colorectal anastomosis? A randomized trial // *Ann R Coll Surg Engl*. – 1987. – T. 69. – C. 5-7.
58. Gaertner W. B., Kwaan M. R., Madoff R. D., Melton G. B. Rectal cancer: An evidence-based update for primary care providers // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2015. – T. 21, № 25. – C. 7659.
59. Garg P. K., Goel A., Sharma S., Chishi N., Gaur M. K. Protective diversion stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Visceral medicine*. – 2019. – T. 35, № 3. – C. 156-160.
60. Geng H. Z., Nasier D., Liu B., Gao H., Xu Y. K. Meta-analysis of elective surgical complications related to defunctioning loop ileostomy compared with loop colostomy after low anterior resection for rectal carcinoma // *Ann R Coll Surg Engl*. – 2015. – T. 97, № 7. – C. 494-501.
61. Gong H., Yu Y., Yao Y. Clinical value of preventative ileostomy following ultra-low anterior rectal resection // *Cell biochemistry and biophysics*. – 2013. – T. 65. – C. 491-493.
62. He L., Si G., Huang J., Samuel A. D. T., Perrimon N. Mechanical regulation of stem-cell differentiation by the stretch-activated Piezo channel // *Nature*. – 2018. – T. 555, № 7694. – C. 103-106.
63. Hiramoto Y., Kawahara H., Matsumoto T., Takeda M., Misawa T., Yanaga K. Preoperative Neutrophil-lymphocyte Ratio Is a Predictor of High-output Ileostomy After Colorectal Surgery // *Anticancer Res*. – 2019. – T. 39, № 6. – C. 3265-3268.
64. Ivanov Y. V., Keshvedinova A. A., Smirnov A. V. A diversion stoma after anterior resection for rectal cancer // *Journal of Clinical Practice*. – 2022. – T. 13, № 3. – C. 56-64.
65. Janavikula Sankaran R., Kollapalayam Raman D., Raju P., Syed A., Rajkumar A., Aluru J. R., Nazeer N., Rajkumar S., KJ J. Laparoscopic ultra low anterior resection:

single center, 6-year study // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* – 2020. – T. 30, № 3. – C. 284-291.

66. Jeong S. Y., Park J. W., Nam B. H., Kim S., Kang S. B., Lim S. B., Choi H. S., Kim D. W., Chang H. J., Kim D. Y., Jung K. H., Kim T. Y., Kang G. H., Chie E. K., Kim S. Y., Sohn D. K., Kim D. H., Kim J. S., Lee H. S., Kim J. H., Oh J. H. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2014. – T. 15, № 7. – C. 767-74.

67. Jonker M. A., Heneghan A. F., Fechner J. H., Pierre J. F., Sano Y., Lan J., Kudsk K. A. Gut Lymphocyte Phenotype Changes After Parenteral Nutrition and Neuropeptide Administration // *Ann Surg.* – 2015. – T. 262, № 1. – C. 194-201.

68. Justiniano C. F., Temple L. K., Swanger A. A., Xu Z., Speranza J. R., Cellini C., Salloum R. M., Fleming F. J. Readmissions with dehydration after ileostomy creation: rethinking risk factors // *Diseases of the colon and rectum.* – 2018. – T. 61, № 11. – C. 1297.

69. Karliczek A., Harlaar N. J., Zeebregts C. J., Wiggers T., Baas P. C., Van Dam G. M. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery // *International journal of colorectal disease.* – 2009. – T. 24. – C. 569-576.

70. Keller D. S., Khorgami Z., Swendseid B., Khan S., Delaney C. P. Identifying causes for high readmission rates after stoma reversal // *Surgical endoscopy.* – 2014. – T. 28. – C. 1263-1268.

71. Kim N. E., Hall J. F. Risk Factors for Readmission after Ileostomy Creation: an NSQIP Database Study // *J Gastrointest Surg.* – 2021. – T. 25, № 4. – C. 1010-1018.

72. Kostov G., Dimov R., Doykov M. Diverting ileostomy in low anterior resection: single center retrospective analysis // *Polish Journal of Surgery.* – 2022. – T. 94, № 6. – C. 26-32.

73. Kowalewski K. F., Seifert L., Ali S., Schmidt M. W., Seide S., Haney C., Tapking C., Shamiyeh A., Kulu Y., Hackert T. Functional outcomes after laparoscopic versus robotic-assisted rectal resection: a systematic review and meta-analysis // *Surgical endoscopy.* – 2021. – T. 35. – C. 81-95.

74. Kryzauskas M., Bausys A., Dulskas A., Imbrasaite U., Danys D., Jotautas V., Stratilatovas E., Strupas K., Poskus E., Poskus T. Comprehensive testing of colorectal anastomosis: results of prospective observational cohort study // *Surgical Endoscopy*. – 2022. – T. 36, № 8. – C. 6194-6204.
75. Lee N., Lee S. Y., Kim C. H., Kwak H. D., Ju J. K., Kim H. R. The Relationship Between High-Output Stomas, Postoperative Ileus, and Readmission After Rectal Cancer Surgery With Diverting Ileostomy // *Ann Coloproctol*. – 2021. – T. 37, № 1. – C. 44-50.
76. Liu C., Bhat S., O'Grady G., Bissett I. Re-admissions after ileostomy formation: a retrospective analysis from a New Zealand tertiary centre // *ANZ J Surg*. – 2020. – T. 90, № 9. – C. 1621-1626.
77. Liu C., Bhat S., Sharma P., Yuan L., O'Grady G., Bissett I. Risk factors for readmission with dehydration after ileostomy formation: A systematic review and meta-analysis // *Colorectal Dis*. – 2021. – T. 23, № 5. – C. 1071-1082.
78. Liu C., Bhat S., Sharma P., Yuan L., O'Grady G., Bissett I. Risk factors for readmission with dehydration after ileostomy formation: a systematic review and meta-analysis // *Colorectal Disease*. – 2021. – T. 23, № 5. – C. 1071-1082.
79. Liu L., Huang Q., Wang J., Chen Q., Lin R., Ge B. Protection of low rectal anastomosis with a new tube ileostomy using a biofragmentable anastomosis ring: A retrospective study // *Medicine*. – 2016. – T. 95, № 45.
80. Ma H., Li X., Yang H., Qiu Y., Xiao W. The pathology and physiology of ileostomy // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – T. 9. – C. 842198.
81. Ma W., Drew D. A., Staller K. The Gut Microbiome and Colonic Motility Disorders: A Practical Framework for the Gastroenterologist // *Curr Gastroenterol Rep*. – 2022. – T. 24, № 10. – C. 115-126.
82. Machado M., Nygren J., Goldman S., Ljungqvist O. Similar outcome after colonic pouch and side-to-end anastomosis in low anterior resection for rectal cancer: a prospective randomized trial // *Annals of surgery*. – 2003. – T. 238, № 2. – C. 214.
83. McCarty T. R., Bazarbashi A. N., Hathorn K. E., Thompson C. C., Aihara H. Endoscopic submucosal dissection (ESD) versus transanal endoscopic microsurgery

- (TEM) for treatment of rectal tumors: a comparative systematic review and meta-analysis // *Surg Endosc.* – 2020. – T. 34, № 4. – C. 1688-1695.
84. Montoro-Huguet M. A., Belloc B., Domínguez-Cajal M. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients // *Nutrients.* – 2021. – T. 13, № 4.
85. Munshi E., Lydrup M.-L., Buchwald P. Defunctioning stoma in anterior resection for rectal cancer does not impact anastomotic leakage: a national population-based cohort study // *BMC surgery.* – 2023. – T. 23, № 1. – C. 167.
86. Naftalin R. J. The dehydrating function of the descending colon in relationship to crypt function // *Physiological Research.* – 1994. – T. 43. – C. 65-65.
87. Nightingale J. M. How to manage a high-output stoma // *Frontline Gastroenterology.* – 2022. – T. 13, № 2. – C. 140-151.
88. Niu L., Wang J., Zhang P., Zhao X. Protective ileostomy does not prevent anastomotic leakage after anterior resection of rectal cancer // *Journal of International Medical Research.* – 2020. – T. 48, № 8. – C. 0300060520946520.
89. Omar M., Tarek A., Abdeslam B., Amouzou E. Y. O., Abdelmalek O., Khalid A. T., Hicham E. B., Ouadii M., Khalid M., Amine R. M., Bachir B. E., Emmanuel B. Risk factors of acute renal failure in patients with protective ileostomy after rectal cancer surgery // *BMC Surg.* – 2023. – T. 23, № 1. – C. 107.
90. Ota E., Hiyoshi Y., Matsuura N., Ishikawa K., Fujinami F., Mukai T., Yamaguchi T., Nagasaki T., Akiyoshi T., Fukunaga Y. Standardization of preoperative stoma site marking and its utility for preventing stoma leakage: a retrospective study of 519 patients who underwent laparoscopic/robotic rectal cancer surgery // *Tech Coloproctol.* – 2023. – T. 27, № 12. – C. 1387-1392.
91. Panizza J., Swee Y. J. S., Edmundson A., Clark D. Renal dysfunction occurs following ileostomy formation and is independent of readmission // *ANZ J Surg.* – 2023. – T. 93, № 3. – C. 622-628.
92. Parfenov A. I., Sabelnikova E. A., Kuzmina T. N. [Short bowel syndrome] // *Ter Arkh.* – 2017. – T. 89, № 12. Vyp. 2. – C. 144-149.
93. Patricia J. J., Dhamoon A. S. Physiology, Digestion. 2022 Sep 12 // *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing.* – 2023.

94. Paty P. B., Enker W. E., Cohen A. M., Minsky B. D., Friedlander-Klar H. Long-term functional results of coloanal anastomosis for rectal cancer // *The American journal of surgery*. – 1994. – T. 167, № 1. – C. 90-95.
95. Pencovich N., Silverman J. S., Horesh N., Nevo N., Eshkenazy R., Kent I., Ram E., Nachmany I. Readmission with acute kidney injury following ileostomy: patterns and predictors of a common phenomenon // *Langenbecks Arch Surg*. – 2023. – T. 408, № 1. – C. 96.
96. Penna M., Hompes R., Arnold S., Wynn G., Austin R., Warusavitarne J., Moran B., Hanna G. B., Mortensen N. J., Tekkis P. P. Incidence and risk factors for anastomotic failure in 1594 patients treated by transanal total mesorectal excision: results from the international TaTME registry // *Annals of surgery*. – 2019. – T. 269, № 4. – C. 700-711.
97. Reichert M., Weber C., Pons-Kühnemann J., Hecker M., Padberg W., Hecker A. Protective loop ileostomy increases the risk for prolonged postoperative paralytic ileus after open oncologic rectal resection // *International journal of colorectal disease*. – 2018. – T. 33. – C. 1551-1557.
98. Rimonda R., Arezzo A., Arolfo S., Salvai A., Morino M. TransAnal Minimally Invasive Surgery (TAMIS) with SILS™ port versus Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM): a comparative experimental study // *Surg Endosc*. – 2013. – T. 27, № 10. – C. 3762-8.
99. Rowe K. M., Schiller L. R. Ileostomy diarrhea: pathophysiology and management // *Baylor University Medical Center Proceedings*. – T. 33 –Taylor & Francis, 2020. – C. 218-226.
100. Ryan J. M., Toomey D. P. A technique for emergent, decompressive loop colostomy - A Video Vignette // *Colorectal Dis*. – 2021. – T. 23, № 1. – C. 324.
101. Saghaei M. Random allocation software for parallel group randomized trials // *BMC Med Res Methodol*. – 2004. – T. 4. – C. 26.
102. Sasaki S., Nagasaki T., Oba K., Akiyoshi T., Mukai T., Yamaguchi T., Fukunaga Y., Fujimoto Y. Risk factors for outlet obstruction after laparoscopic surgery and diverting ileostomy for rectal cancer // *Surgery Today*. – 2021. – T. 51. – C. 366-373.

103. Schietroma M., Romano L., Apostol A. I., Vada S., Necozone S., Carlei F., Giuliani A. Mid- and low-rectal cancer: laparoscopic vs open treatment-short- and long-term results. Meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Colorectal Dis.* – 2022. – T. 37, № 1. – C. 71-99.
104. Schmit A., Van Gossum A., Carol M., Houben J. J., Mascart F. Diversion of intestinal flow decreases the numbers of interleukin 4 secreting and interferon gamma secreting T lymphocytes in small bowel mucosa // *Gut.* – 2000. – T. 46, № 1. – C. 40-5.
105. Shaffer V. O., Owi T., Kumarusamy M. A., Sullivan P. S., Srinivasan J. K., Maithel S. K., Staley C. A., Sweeney J. F., Esper G. Decreasing hospital readmission in ileostomy patients: results of novel pilot program // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2017. – T. 224, № 4. – C. 425-430.
106. Takeda M., Takahashi H., Haraguchi N., Miyoshi N., Hata T., Yamamoto H., Matsuda C., Mizushima T., Doki Y., Mori M. Factors predictive of high-output ileostomy: a retrospective single-center comparative study // *Surgery today.* – 2019. – T. 49. – C. 482-487.
107. Thiagarajah J. R., Verkman A. S. Water transport in the gastrointestinal tract // *Physiology of the gastrointestinal tract* Elsevier, 2018. – C. 1249-1272.
108. Turnbull R. B., Hawk W. A., Weakley F. L. Surgical treatment of toxic megacolon: ileostomy and colostomy to prepare patients for colectomy // *The American Journal of Surgery.* – 1971. – T. 122, № 3. – C. 325-331.
109. Vallianou N., Stratigou T., Christodoulatos G. S., Dalamaga M. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives // *Curr Obes Rep.* – 2019. – T. 8, № 3. – C. 317-332.
110. Van Butsele J., Bislenghi G., D'Hoore A., Wolthuis A. M. Readmission after rectal resection in the ERAS-era: is a loop ileostomy the Achilles heel? // *BMC Surg.* – 2021. – T. 21, № 1. – C. 267.
111. Van Gijn W., Marijnen C. A., Nagtegaal I. D., Kranenbarg E. M., Putter H., Wiggers T., Rutten H. J., Pahlman L., Glimelius B., van de Velde C. J. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up

of the multicentre, randomised controlled TME trial // *Lancet Oncol.* – 2011. – T. 12, № 6. – C. 575-82.

112. Van Workum F., Talboom K., Hannink G., Wolthuis A., De Lacy B. F., Lefevre J. H., Solomon M., Frasson M., Rotholtz N., Denost Q. Treatment of anastomotic leakage after rectal cancer resection: The TENTACLE–Rectum study // *Colorectal Disease.* – 2021. – T. 23, № 4. – C. 982-988.

113. Vergara-Fernández O., Trejo-Avila M., Santes O., Solórzano-Vicuña D., Salgado-Nesme N. Predictors of dehydration and acute renal failure in patients with diverting loop ileostomy creation after colorectal surgery // *World J Clin Cases.* – 2019. – T. 7, № 14. – C. 1805-1813.

114. Vogel I., Shinkwin M., Van der Storm S. L., Torkington J., J A. C., Tanis P. J., Hompes R., Bemelman W. A. Overall readmissions and readmissions related to dehydration after creation of an ileostomy: a systematic review and meta-analysis // *Tech Coloproctol.* – 2022. – T. 26, № 5. – C. 333-349.

115. Wang X., Cao G., Mao W., Lao W., He C. Robot-assisted versus laparoscopic surgery for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* – 2020. – T. 16, № 5. – C. 979-989.

116. Wang Z., Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease // *Protein Cell.* – 2018. – T. 9, № 5. – C. 416-431.

117. Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y., Tanaka S., Ito Y., Ajioka Y., Hamaguchi T., Hyodo I., Igarashi M., Ishida H., Ishiguro M., Kanemitsu Y., Kokudo N., Muro K., Ochiai A., Oguchi M., Ohkura Y., Saito Y., Sakai Y., Ueno H., Yoshino T., Fujimori T., Koinuma N., Morita T., Nishimura G., Sakata Y., Takahashi K., Takiuchi H., Tsuruta O., Yamaguchi T., Yoshida M., Yamaguchi N., Kotake K., Sugihara K. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer // *Int J Clin Oncol.* – 2012. – T. 17, № 1. – C. 1-29.

118. Wick E. C., Shore A. D., Hirose K., Ibrahim A. M., Gearhart S. L., Efron J., Weiner J. P., Makary M. A. Readmission rates and cost following colorectal surgery // *Dis Colon Rectum.* – 2011. – T. 54, № 12. – C. 1475-9.

119. Wieck M. M., Schlieve C. R., Thornton M. E., Fowler K. L., Isani M., Grant C. N., Hilton A. E., Hou X., Grubbs B. H., Frey M. R., Grikscheit T. C. Prolonged Absence of Mechanoluminal Stimulation in Human Intestine Alters the Transcriptome and Intestinal Stem Cell Niche // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – T. 3, № 3. – C. 367-388.e1.
120. Zaiss M. M., Jones R. M., Schett G., Pacifici R. The gut-bone axis: how bacterial metabolites bridge the distance // *J Clin Invest.* – 2019. – T. 129, № 8. – C. 3018-3028.
121. Zhao S., Tong W. D. [Predictive models and prophylactic strategies for anastomotic leakage in colorectal surgery] // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2022. – T. 25, № 11. – C. 987-991.
122. Zuvarox T., Belletieri C. Malabsorption Syndromes // *StatPearls.* – Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Chris Belletieri declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright 2024, StatPearls Publishing LLC., 2024.