

Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза и методы ее профилактики: ретроспективное когортное исследование

М.С. Лебедько^{1,2}, С.С. Гордеев¹, Э.В. Алиева³, М.Д. Сиволоб², З.З. Мамедли¹, С.Г. Гайдаров¹, В.Ю. Косырев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119435 Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Максим Сергеевич Лебедько lebedkomaksim@gmail.com

Введение. Несостоятельность колоректального анастомоза (НА) остается одной из основных проблем хирургии рака прямой кишки.

Цель исследования – провести многофакторный анализ риска развития НА.

Материалы и методы. В ретроспективном когортном исследовании за период 2013–2020 гг. проанализированы данные историй болезни пациентов, которым по поводу рака выполнялась резекция прямой кишки с формированием анастомоза. Включали пациентов с благоприятными прогностическими факторами (локализация опухоли выше 5 см от переходной анальной складки, отсутствие предшествующей химиолучевой терапии). Оценивали влияние факторов риска на частоту развития НА на основании многофакторного анализа методом логистической регрессии.

Результаты. Использование более 3 кассет линейного степлера для прошивания и пересечения прямой кишки достоверно повышает частоту НА (отношение рисков 3,035; 95 % доверительный интервал 1,473–6,252; $p = 0,003$). При однофакторном анализе отмечено достоверное повышение частоты развития НА при укреплении линии аппаратного шва (отношение рисков 2,35; 95 % доверительный интервал 1,112–5,762; $p = 0,027$), однако при многофакторном анализе статистически значимой достоверности увеличения частоты НА не было отмечено (отношение рисков 1,520; $p = 0,066$). Ушивание тазовой брюшины статистически значимо не влияло на частоту НА, однако в случае ее возникновения восстановление тазовой брюшины препятствовало развитию разлитого перитонита ($p = 0,002$).

Выводы. Использование более 3 кассет линейного степлера для прошивания и пересечения прямой кишки, укрепление линии аппаратного анастомоза имеют тенденцию к повышению риска развития НА, но статистически значимо не влияют на него. Восстановление тазовой брюшины не влияет на частоту НА, но достоверно снижает риск развития перитонита.

Ключевые слова: рак прямой кишки, резекция прямой кишки, лапароскопическая резекция прямой кишки, несостоятельность анастомоза, восстановление тазовой брюшины, укрепление анастомоза, факторы риска

Для цитирования: Лебедько М.С., Гордеев С.С., Алиева Э.В. и др. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза и методы ее профилактики: ретроспективное когортное исследование. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(2):17–27. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-17-27.

Risk factors for colorectal anastomotic leakage and preventive measures: a retrospective cohort study

M.S. Lebedko^{1,2}, S.S. Gordeev¹, E.V. Alieva³, M.D. Sivolob², Z.Z. Mamedli¹, S.G. Gaydarov¹, V. Yu. Kosyrev²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; build. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Maksim Sergeevich Lebedko lebedkomaksim@gmail.com

Background. Colorectal anastomotic leakage (AL) has always been one of major challenges in rectal surgery.

Objective: to perform multivariate analysis of risk factors for AL.

Materials and methods. In this retrospective cohort study, we analyzed patients that had undergone resection of the rectum with anastomosis formation between 2013 and 2020. We included patients with favorable prognostic factors (tumor located >5 cm above the anal verge, no history of chemoradiotherapy). We performed multivariate analysis using logistic regression to assess risk factors for AL.

Results. The use of more than 3 linear stapler firings to suture the rectum significantly increased the risk of AL (risk ratio 3.035; 95 % confidence interval 1.473–6.252; $p = 0.003$). The univariate analysis demonstrated that reinforcement of the anastomosis was significantly associated with an increased risk of AL (risk ratio 2.35; 95 % confidence interval 1.112–5.762; $p = 0.027$); however, this association failed to reach statistical significance (risk ratio 1,520; $p = 0,066$). Pelvic peritoneum suturing had no impact on the AL incidence, but in case of its development, pelvic peritoneum reconstruction prevented peritonitis ($p = 0.002$).

Conclusion. The number of stapler firings >3 used to suture the rectum, as well as reinforcement of the anastomosis tended to increase the risk of AL; however, these findings did not reach the level of statistical significance. Pelvic peritoneum reconstruction did not affect the incidence of AL, but significantly reduced the risk of peritonitis.

Key words: rectal cancer, resection of the rectum, laparoscopic resection of the rectum, anastomotic leakage, pelvic peritoneum reconstruction, reinforcement of the anastomosis, risk factors

For citation: Lebedko M.S., Gordeev S.S., Alieva E.V. et al. Risk factors for colorectal anastomotic leakage and preventive measures: a retrospective cohort study. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(2):17–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-17-27.

Введение

Несостоятельность межкишечных швов колоректального анастомоза (несостоятельность анастомоза, НА) является наиболее тяжелым осложнением в хирургическом лечении рака прямой кишки. Эта проблема остается актуальной и по сей день, несмотря на совершенствование хирургического оборудования и техники операции. Согласно данным литературы частота развития НА может достигать 30 % даже в специализированных клиниках [1–3]. Развитие НА происходит по ряду причин: из-за негерметичности межкишечных швов, натяжения в зоне анастомоза и неадекватного кровоснабжения анастомозируемых участков кишки. Некоторые из этих причин могут быть обнаружены в процессе операции, в литературе описаны методы профилактики НА [4, 5]. Для объективной оценки и улучшения кровоснабжения анастомоза авторами были предложены некоторые методики, наиболее распространенные — сохранение левой ободочной артерии и ICG-контроль кровоснабжения [6, 7]. С целью повышения надежности межкишечного шва и снижения нагрузки на него были предложены методики укрепления аппаратного шва и использование трансанальной дренажной трубки [8].

Однако существуют и другие факторы, которые могут влиять на частоту развития НА [9]. Один из наиболее значимых факторов риска развития НА — расстояние анастомоза от анального края. Чем ниже уровень формирования анастомоза (особенно ниже 6 см от переходной анальной складки), тем выше риск развития НА [10–13].

Размер опухоли — редко анализируемый параметр, влияющий на риск развития НА. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что опухоль прямой кишки размером >4 см может являться независимым прогностическим фактором НА [14].

Мужской пол также ассоциирован с более высокой частотой развития НА. Возникновение технических трудностей во время операции в узком мужском тазу может осложнять течение операции и приводить впоследствии к НА [9, 15, 16]. В различных исследованиях сообщается о влиянии индекса массы тела (ИМТ) на частоту послеоперационных осложнений. Пациенты с избыточной массой тела имели более высокий риск развития послеоперационных осложнений. НА у пациентов с ИМТ >35 кг/м² возникала чаще (отношение шансов (ОШ) 2,3) [9].

Недостатком лапароскопического доступа по сравнению с открытым может являться технически более сложное выполнение резекции прямой кишки [9, 17]. Узкое пространство в малом тазу не позволяет создать адекватную тракцию и оптимальный угол расположения линейного степлера для пересечения кишки, что приводит к необходимости неоднократного прошивания [15]. Авторы сообщают, что при лапароскопической низкой резекции прямой кишки с использованием техники двойного прошивания для формирования анастомоза 3 и более линейных прошиваний статистически значимо повышают риск развития НА (ОШ 4,6) [15, 18].

Проведение неоадьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ), по мнению ряда авторов, оказывает влияние на частоту развития НА. В ретроспективном исследовании 2018 г. показано, что проведение ХЛТ было одним из значимых независимых факторов риска. В группе пациентов, которым проводилась на предоперационном этапе ХЛТ, частота развития НА была достоверно выше (отношение рисков (ОР) 2,402; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,004–5,749; $p = 0,049$) [19]. В аналогичном исследовании, основанном на ретроспективном анализе, авторы приводят схожие

данные: частота НА после тотальной мезоректумэктомии и парциальной мезоректумэктомии была достоверно выше у пациентов, которым проводили ХЛТ (ОШ 3,177; 95 % ДИ 1,283–7,867; $p = 0,012$) [20]. С другой стороны, в метаанализе, посвященном изучению неoadьювантной ХЛТ средне- и нижеампулярного рака прямой кишки, не было показано повышения частоты НА (ОШ 1,16; 95 % ДИ 0,99–1,36; $p = 0,07$). Также было отмечено, что интервал между завершением ХЛТ до операции и режим проведения лучевой терапии (короткий или пролонгированный курс) не были ассоциированы с повышением частоты НА [21].

Таким образом, существует множество факторов, которые могут оказывать влияние на частоту развития НА. Профилактика, возможность предсказания или предотвращения влияния тех или иных факторов могут способствовать снижению частоты НА и других послеоперационных осложнений. Особенно актуально это, когда решается вопрос о возможности выполнения операции без превентивной колостомы. Развитие НА в таких ситуациях создает значительно более высокие риски для пациента [22]. Существует ряд прогностических шкал риска развития НА, на основании которых авторы предлагают принимать решение о формировании превентивной стомы [23–26]. Наиболее часто упоминаемыми факторами риска в этих шкалах риска являются низкое расположение опухоли и проведение предшествующей ХЛТ [23–26]. Однако даже в этой отобранной группе пациентов вероятность развития НА может сильно варьировать.

Целью нашего исследования было изучение факторов риска развития НА и эффективности методов их профилактики у когорты пациентов, для которых в клинической практике чаще всего рассматривается отказ от формирования превентивной стомы. Пациенты с локализацией опухоли прямой кишки выше 5 см от переходной анальной складки, не получавшие предоперационную ХЛТ, имели меньший риск развития НА, в связи с чем и были отобраны для анализа в исследование.

Материалы и методы

Мы провели ретроспективное когортное исследование и проанализировали данные историй болезни пациентов из медицинского архива ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России за период с 2013 по 2020 г. Мы идентифицировали истории болезни пациентов, которым были выполнены передние и низкие передние резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза.

В группу были включены пациенты, которым выполняли резекции прямой кишки с формированием аппаратных колоректальных анастомозов с использованием техники двойного прошивания.

Критериями включения были следующие параметры: пациенты, имеющие гистологически верифицированный рак верхне- и среднеампулярного отдела прямой кишки (6–15 см от анокутанной линии), которым выполняли резекции прямой кишки с формированием колоректальных анастомозов с использованием техники двойного прошивания. Критериями исключения были отсутствие формирования колоректального анастомоза (обструктивные резекции, брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки), проведение предоперационной лучевой терапии или ХЛТ, формирование ультранизких наданальных ручных анастомозов. Допускалось использование как открытого, так и лапароскопического хирургического доступа. Превентивную стому формировали на усмотрение оперирующего хирурга.

Данные по продолжительности операции и интраоперационной кровопотере были взяты из наркозных карт пациентов.

Послеоперационные осложнения оценивали по шкале хирургических осложнений Clavien–Dindo [5].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 2016 г. пациенты были разделены на возрастные группы: пациенты молодого возраста (18–44 года), среднего (45–59 лет), пожилого (60–74 года) и старческого (75–90 лет).

В качестве факторов риска рассматривали ряд критериев, приведенных ниже.

Со стороны опухолевого процесса оценивали стадию cT, количество пораженных лимфатических узлов (ЛУ) (N), вовлечение циркулярного края резекции (CRM), экстрамуральную сосудистую инвазию (EMVI), протяженность опухоли, расположение опухоли от анального края.

В анализе также были рассмотрены характеристики выполненных операций, которые могли повлиять на частоту НА: оперативный доступ (лапароскопический, открытый), объем выполненной мезоректумэктомии (парциальная, тотальная), вид аппаратного анастомоза («конец в конец», «бок в конец», j-rouch), укрепление анастомоза, сохранение левой ободочной артерии, уровень перевязки нижней брыжеечной вены, мобилизация селезеночного изгиба, количество прошиваний прямой кишки линейным степлером, проведение воздушной пробы, ушивание тазовой брюшины, варианты дренирования брюшной полости и зоны хирургического вмешательства (не выполняли; через промежность; через промежность и со стороны живота; только со стороны живота). В качестве методов профилактики НА рассматривались восстановление тазовой брюшины, трансперинеальное дренирование, укрепление линии аппаратного шва анастомоза, сохранение левой ободочной артерии.

В качестве профилактики ишемических нарушений в зоне анастомоза для сохранения дополнительного источника кровоснабжения применяли методику

низкой перевязки нижней брыжеечной артерии. Выполняли лимфодиссекцию от основания нижней брыжеечной артерии до отхождения левой ободочной и первой сигмовидной артерии. Далее нижнюю брыжеечную артерию клипировали дистальнее отхождения левой ободочной, таким образом, левая ободочная артерия участвовала в кровоснабжении проксимального участка будущего анастомоза.

Восстановление тазовой брюшины в совокупности с трансперинеальным дренированием было включено в анализ и как метод профилактики развития перитонита при НА. Перед формированием анастомоза через контрапертуры в левой и правой ягодичных областях в пресакральную зону устанавливали силиконовые дренажные трубки диаметром 6 мм. Для ушивания тазовой брюшины использовали рассасывающуюся нить 3–0 V–Lock, применяли непрерывный шов. Формирование шва начинали справа от свободного мобилизованного края париетальной брюшины с захватом жировых подвесков сигмовидной кишки, либо свободного ее края брыжейки, либо серозной оболочки. Направление шва продолжали дистально, затем налево и по направлению вверх. При осуществлении этой методики учитывали особенности расположения соседних анатомических структур. Было важно избежать попадания в шов мочеточников, сосудов и вегетативных нервов. Ушивание тазовой брюшины было попыткой отграничить зону колоректального анастомоза от свободной брюшной полости с целью предотвращения перитонита при развитии несостоятельности. Установленный заранее дренаж в пресакральную область выполнял 3 основные функции: непосредственно осуществлял дренирование, был маркером характера отделяемого и доступом для санации инфекционного очага в случае развития НА.

Методика укрепления линии шва колоректального анастомоза представляла собой формирование 2 дополнительных П-образных серозно-мышечных швов по передней полуокружности между анастомозированными участками прямой и сигмовидной кишки. Формирование анастомоза выполняли с применением техники двойного прошивания. Сама техника представляет собой пересечение прямой кишки линейным швующим аппаратом, затем соединение участков толстой и прямой кишки с помощью циркулярного швующего аппарата. При пересечении прямой кишки линейным степлером на культе прямой кишки формируется линия аппаратного шва, которая имеет разное направление и угол относительно фронтальной плоскости культи. После выполнения этапа формирования анастомоза почти во всех случаях образуются скрепленные углы аппаратного шва, называемые в литературе «собачьи ушки», которые потенциально считали слабыми местами в анастомозе, способными стать источником НА. При расположении таких скрепленных углов в горизонтальной плоскости последние

были доступны манипуляциям и были погружены с использованием полукисетных швов. В случае расположения линии пересечения вертикально верхнее «ушко» погружали с применением аналогичной методики. Нижний скрепленный угол не укрепляли в связи с техническими сложностями манипуляции в узком пространстве, трудностями визуализации этой зоны, высокими рисками травматизации соседних структур и самого анастомоза, особенно при лапароскопическом доступе.

Конечные точки и статистический анализ. Оценивали влияние каждого отдельного фактора риска на частоту НА у отобранной когорты пациентов, также был проведен многофакторный анализ рисков развития НА в этой группе с целью идентификации наиболее значимых факторов риска.

Переменные сравнивали с использованием логистической регрессии. Для многофакторного анализа отбирали критерии с уровнем достоверности $p < 0,1$. Категориальные переменные сравнивали с использованием χ^2 -теста, медиану сравнивали с использованием теста Манна–Уитни. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS (SPSS Inc., США) версии 23.

Результаты

Характеристика пациентов. В архиве было идентифицировано 265 историй болезни. В дальнейшем 20 из них были исключены из анализа: 9 (3 %) пациентам выполнены резекции прямой кишки без формирования анастомоза, у 11 (5 %) пациентов операция завершена формированием ручного колоанального или низкого колоректального анастомоза. Таким образом, в исследование включены 245 пациентов, которым по поводу рака выполнено хирургическое лечение в объеме резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза (табл. 1).

В табл. 1 показано, что наибольшей по численности среди пациентов оказалась группа пожилого возраста, на 2-м месте – группа среднего возраста. Большинство (77,1 %) пациентов в группе имели ИМТ < 30 кг/м², в то время как доля пациентов с ИМТ 30–35 кг/м² составила 17,6 %, с ИМТ > 35 кг/м² – 5,3 %. По функциональному статусу преобладали пациенты со статусом 0 и 1, только в 15,1 % случаев пациенты имели симптомные опухоли, которые приводили к нарушению их общего самочувствия и снижению функциональной активности. Значительное число пациентов с повышенным анестезиологическим риском было связано с преобладанием в группе пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующие системные заболевания. Таким образом, в группе преобладали пациенты с риском II и III по ASA, молодые и некомпорбидные пациенты составили лишь 9,0 % от общего числа проанализированных случаев.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Пол: Sex:		
женский female	130	53,9
мужской male	115	46,1
Индекс массы тела, кг/м ² : Body mass index, kg/m ² :		
<30	189	77,1
30–35	43	17,6
>35	13	5,3
Возраст: Age group:		
молодой (18–44 года) young (18–44 years)	27	11,0
средний (45–59 лет) middle-aged (45–59 years)	92	37,6
пожилой (60–74 года) elderly (60–74 years)	113	46,1
старческий (75–90 лет) senile (75–90 years)	13	5,3
Риск по ASA: ASA risk:		
I	22	9,0
II	182	74,3
III	41	16,7
Статус по ECOG: ECOG performance status:		
0	98	40,0
1	110	44,9
2	37	15,1

Далее мы проанализировали данные обследований пациентов и выявили параметры, определяющие характер опухолевого процесса, которые представили в табл. 2.

При оценке представленных в табл. 2 характеристик местной распространенности опухолевого процесса отмечена тенденция к преобладанию пациентов с опухолями I (cT3–T4a, N0) и III (cT1–T4a, N+) стадии заболевания. Кроме того, более половины пациентов имели опухоли протяженностью >4 см, а также другой негативный фактор прогноза – экстрамуральную сосудистую инвазию (EMVI+). У 20 % пациентов опухолевый процесс распространялся за пределы мезоректальной фасции (CRM+).

Также в анализ были включены параметры, которые характеризовали ход выполненных операций (табл. 3).

Исходя из табл. 3, предпочтение отдавалось лапароскопическому хирургическому доступу с незначительной тенденцией к выполнению тотальной мезоректумэктомии (58,8 %) против парциальной (41,2 %). Для пересечения прямой кишки более чем в 60 %

Таблица 2. Характеристика опухолевого процесса

Table 2. Tumor characteristics

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Стадия cT: cT stage:		
cT1	10	4,1
cT2	55	22,4
cT3	112	45,7
cT4a	68	27,8
Стадия N: N stage:		
N0	101	41,2
N1	90	36,7
N2	54	22,0
Циркулярный край резекции (CRM): Circumferential resection margin (CRM):		
вовлечен involved	44	18,0
не вовлечен not involved	201	82,0
Экстрамуральная сосудистая инвазия (EMVI): Extramural vascular invasion (EMVI):		
есть yes	145	59,2
нет no	100	40,8
Протяженность опухоли, см: Tumor length, cm:		
<4	73	29,8
4–6	123	50,2
>6	49	20,0
Расположение опухоли от анального края, см: Distance from the anal verge, cm:		
6–10	122	49,8
11–15	123	50,2

Таблица 3. Характеристика выполненных операций

Table 3. Characteristics of surgeries performed

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Доступ: Approach:		
лапароскопический laparoscopic	187	76,3
открытый open	58	23,7
Объем выполненной мезоректумэктомии: Volume of mesorectal excision:		
парциальная partial	101	41,2
тотальная total	144	58,8

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Вид аппаратного анастомоза: Type of mechanical anastomosis:		
«конец в конец» end-to-end	187	76,3
«бок в конец» side-to-end	46	18,8
j-pouch	12	4,9
Укрепление анастомоза: Reinforcement of the anastomosis:		
да yes	53	21,6
нет no	192	78,4
Сохранение левой ободочной артерии: Left colic artery:		
сохранена preserved	73	29,8
не сохранена not preserved	172	70,2
Уровень перевязки верхней брыжеечной вены: Level of superior mesenteric vein ligation:		
под поджелудочной железой below the pancreas	186	75,9
на уровне артерии at the level of the artery	59	24,1
Мобилизация селезеночного изгиба: Splenic flexure mobilization:		
да yes	41	16,7
нет no	204	83,3
Количество прошиваний: Number of stapler firings:		
1	70	28,6
2	152	62,0
3	23	9,4
Воздушная проба: Air leak test:		
герметично hermetically sealed	23	9,4
не проводилась not performed	222	90,6
Ушивание тазовой брюшины: Pelvic peritoneum suturing:		
выполнено yes	120	49
не выполнено no	125	51
Варианты дренирования: Variants of drainage:		
не выполнено none	1	0,4
промежность perineum	17	6,9
промежность + живот perineum + abdomen	102	41,6
только живот abdomen only	125	51,0

случаев необходимо было 2-кратное использование линейного сшивающе-режущего аппарата. Причем в подавляющем большинстве среди этой группы были пациенты, подвергшиеся операции лапароскопическим доступом. Использование трехлинейных прошиваний потребовалось только при лапароскопическом доступе в 9,4 % случаев. У 28,6 % пациентов из группы удалось использовать однократное наложение линейного аппарата, в связи с тем что в этих случаях почти всем операцию выполняли открытым доступом. Завершали операции в подавляющем большинстве случаев формированием колоректального анастомоза «конец в конец».

Немодифицируемые факторы риска (пол, возраст, функциональный статус, степень анестезиологического риска и ИМТ) были включены в однофакторный анализ и отражены в табл. 4.

Таблица 4. Анализ факторов риска развития несостоятельности анастомоза, связанных с пациентом

Table 4. Analysis of patient-related risk factors for anastomotic leakage

Фактор Factor	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Пол Sex	0,586	0,267–1,287	0,183
Возраст Age	0,986	0,955–1,019	0,416
Статус по ECOG ECOG performance status	1,501	0,872–2,585	0,143
Риск по ASA ASA risk	0,597	0,271–1,315	0,201
Индекс массы тела Body mass index	0,491	0,187–1,293	0,150

Исходя из табл. 4, согласно проведенному однофакторному анализу, возраст, функциональный статус, степень анестезиологического риска и ИМТ не влияли на частоту исследуемого параметра (НА).

Так же, как и немодифицируемые факторы риска, мы проанализировали влияние параметров опухолевого процесса на частоту НА. Данные приведены в табл. 5.

Параметры, отраженные в табл. 5, характеризующие стадию и распространенность опухолевого процесса, также не влияли на частоту НА ($p > 0,05$).

В однофакторный анализ были включены и характеристики выполненных операций (табл. 6).

На основании данных табл. 6, отражающих характеристики выполненных операций, статистически значимо на частоту НА влияли следующие параметры: количество линейных прошиваний ($p = 0,002$),

укрепление линии анастомоза ($p = 0,027$). Также отмечалось незначительное влияние на исследуемый параметр объема выполненной мезоректумэктомии ($p = 0,108$). Остальные перечисленные факторы не оказывали влияния на частоту развития НА.

В ходе однофакторного анализа были выявлены параметры, которые повышали риск развития НА. С целью оценки статистической достоверности этого влияния наиболее значимые факторы были включены в многофакторный анализ, результаты представлены в табл. 7.

Таблица 5. Анализ факторов риска развития несостоятельности анастомоза, связанных с опухолью

Table 5. Analysis of tumor-related risk factors for anastomotic leakage

Фактор Factor	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Стадия T T stage	1,011	0,833–1,227	0,910
Статус N N stage	1,107	0,673–1,821	0,689
Протяженность Tumor length	0,996	0,970–1,024	0,794
Расположение опухоли от анального края Distance from the anal verge	1,007	0,993–1,020	0,331
EMVI	0,872	0,393–1,936	0,736
CRM	0,704	0,232–2,136	0,535

Примечание. CRM – циркулярный край резекции; EMVI – экстрамуральная сосудистая инвазия.

Note. CRM – circumferential resection margin; EMVI – extramural vascular invasion.

Исходя из данных проведенного многофакторного анализа (табл. 7), только количество линейных прошиваний прямой кишки статистически значимо оказывало влияние на частоту НА. Применение методики укрепления линии анастомоза в данном анализе показало тенденцию к повышению риска развития НА, но без статистически значимой достоверности, а объем выполненной мезоректумэктомии на частоту НА не влиял ($p = 0,196$).

Также мы проанализировали, каким образом оказывает влияние восстановление тазовой брюшины на частоту НА и развитие перитонита (табл. 8).

Ушивание тазовой брюшины не было включено в многофакторный анализ НА, так как статистически значимо не влияло на частоту НА, однако стоит отметить, что в случае восстановления тазовой брюшины при развитии НА не было зарегистрировано ни одного случая перитонита ($p = 0,002$).

Таблица 6. Оценка риска несостоятельности колоректального анастомоза в зависимости от параметров выполненных операций

Table 6. Assessment of colorectal anastomotic leakage depending on the surgery characteristics

Показатель Parameter	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Доступ Approach	1,561	0,567–4,294	0,389
Операция (объем выполненной мезоректумэктомии) Surgery (volume of mesorectal excision)	0,527	0,241–1,151	0,108
Количество линейных прошиваний Number of linear stapler firings	3,114	1,533–6,326	0,002
Вид анастомоза Type of anastomosis	1,229	0,637–2,369	0,538
Укрепление анастомоза Reinforcement of the anastomosis	2,352	1,112–5,762	0,027
Ушивание тазовой брюшины Pelvic peritoneum suturing	0,883	0,406–1,981	0,753
Продолжительность операции Duration of surgery	1,751	0,804–3,814	0,158
Мобилизация селезеночного изгиба Splenic flexure mobilization	1,042	0,373–2,911	0,938
Кровопотеря Blood loss	1,202	0,679–2,127	0,527
Сохранение левой ободочной артерии Left colic artery preserved	0,453	0,166–1,239	0,123
Уровень перевязки нижней брыжечной вены Level of inferior mesenteric vein ligation	1,232	0,515–2,950	0,639
Воздушная проба Air leak test	1,131	0,314–4,069	0,851
Варианты дренирования Variant of drainage	1,154	0,618–2,154	0,653

Таблица 7. Анализ факторов риска развития несостоятельности колоректального анастомоза

Table 7. Analysis of risk factors for colorectal anastomotic leakage

Фактор Factor	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Количество линейных прошиваний Number of linear stapler firings	3,035	1,473–6,252	0,003
Укрепление анастомоза Reinforcement of the anastomosis	1,520	0,972–2,376	0,066
Операция (объем выполненной мезоректумэктомии) Surgery (volume of mesorectal excision)	0,585	0,260–1,318	0,196

Таблица 8. Влияние ушивания тазовой брюшины на несостоятельность анастомоза и частоту развития перитонита

Table 8. Impact of pelvic peritoneum reconstruction on the risk of anastomotic leakage and peritonitis

Показатель Parameter	Восстановление тазовой брюшины Pelvic peritoneum reconstruction				p
	нет no	%	да yes	%	
Количество ушиваний Number of stapler firings	125	51,0	120	49,0	0,002
Перитонит: Peritonitis:					
да yes	10	8,0	0	0	
нет no	115	92,0	120	100	
Несостоятельность анастомоза: Anastomotic leakage:					0,753
да yes	14	11,2	15	12,5	
нет no	101	88,8	105	87,5	
Летальность Mortality	1	0,8	0	0	1

Обсуждение и выводы

В ходе исследования выявлены параметры, которые статистически значимо влияли на риск развития НА. Установлено, что использование более 3 линейных прошиваний значительно чаще приводило к развитию НА ($p = 0,002$; ОР 3,114; 95 % ДИ 1,473–6,252). В других исследованиях авторы сообщают о подобных результатах. Т. Braunschmid и соавт. в своей работе ретроспективного характера сообщили, что использование лапароскопического доступа, мужской пол, длитель-

ность операции >200 мин, проведение неoadьювантной ХЛТ были факторами, приводящими к необходимости неоднократного применения линейного степлера. Были проанализированы данные 382 пациентов, среди которых у 18 (4,7 %) развилась НА. В результате исследования было установлено, что только 1 фактор – применение более 3 линейных прошиваний – статистически значимо влиял на частоту НА ($p = 0,002$) [27]. Также W. Sakamoto и соавт. в подобном ретроспективном одноцентровом исследовании приводят схожие данные. Частота НА среди 116 пациентов была 6,8 %. В однофакторном анализе 3-кратное использование линейного степлера ($p = 0,001$) и интраоперационная кровопотеря >250 мл существенно повышали риск развития НА. При многофакторном анализе было показано, что многократное прошивание линейным степлером является независимым фактором риска НА (ОР 18,19; 95 % ДИ 2,31–111,11; $p = 0,002$) [28]. Также в ретроспективном исследовании К. Otsuka и соавт. было проанализировано 272 случая лапароскопических передних резекций прямой кишки с применением техники двойного прошивания. Выполняли как тотальную (222 случая; 80,7 %), так и опухолеспецифичную мезоректумэктомию (50 случаев; 19,3 %), однако техника пересечения прямой кишки была стандартизована для обоих видов операции. Почти всем пациентам (271; 99,6 %) потребовалось двукратное применение линейного степлера, лишь в 1 (0,4 %) случае использовали 3-кратное прошивание. В результате НА развилась у 9 (3,3 %) пациентов: у 7 с тотальной (7/222 случаев; 3,2 %) и у 2 с опухолеспецифичной мезоректумэктомией (2/50 случаев; 4,0 %). Таким образом, авторы считают, что двукратное применение линейного степлера для прошивания и пересечения прямой кишки является безопасным, удобным в практическом применении и может быть стандартизовано для подобных операций [29]. Частота НА в этой работе составила 3,3 %, что представляет собой хороший результат, но основным ограничением исследования была разница в ИМТ между японской и западной популяциями. В ряде работ сообщается, что хирургические манипуляции, выполняющиеся в пространстве узкого малого таза и в случаях с более высоким ИМТ, связаны с НА [30–32].

В нашем исследовании были проанализированы в том числе и хирургические методики, направленные на профилактику развития НА. Характеристики выполненных операций, которые включали не только факторы риска, но и методики профилактики НА, были проанализированы в однофакторном анализе. В результате не все методики показали свою эффективность. Напротив, установлено, что укрепление швов колоректального аппаратного анастомоза имело статистическую достоверность в повышении риска НА (ОР 2,352; 95 % ДИ 1,112–5,00; $p = 0,027$). Однако при многофакторном анализе уже не было показано

статистической значимости влияния этого фактора (ОР 1,520; 95 % ДИ 0,972–2,376; $p = 0,066$), отмечалась лишь сильная тенденция к повышению риска НА. В систематическом обзоре, а затем и в рандомизированном исследовании, посвященном различным хирургическим методикам профилактики НА, укрепление линии аппаратного шва анастомоза способствовало снижению частоты развития его несостоятельности (ОР 0,18; 95 % ДИ 0,06–0,55; $p = 0,002$) [33, 34], в других источниках применение данной методики влияния на частоту НА не оказывало [35, 36]. Мы не можем однозначно интерпретировать отмеченное повышение риска НА при укреплении аппаратного шва. В рамках ретроспективного исследования возможно большое количество субъективных факторов. В первую очередь, невозможно установить причины, по которым одним пациентам выполняли укрепление аппаратного шва, а другим – нет. Техника и варианты укрепления также не были стандартизованы. Но есть и другие потенциальные причины данного наблюдения. Повышение риска развития НА может быть связано с развитием ишемии и травматизацией стенки кишки в области сформированных дополнительных швов. Также причиной НА может быть изменение конфигурации и положения скрепок аппаратного шва, что снижает герметичность сформированного анастомоза. Частота НА также, по данным многих авторов, зависит от уровня формирования анастомоза. Чем ниже сформирован анастомоз (ниже 6 см от переходной анальной складки), тем выше риск развития его несостоятельности [10–13, 37]. В нашем исследовании данный параметр не оказывал влияния на частоту НА, однако последняя составила 11,8 %, причем среди исследуемой когорты пациентов частота низких передних резекций прямой кишки была незначительно выше (41,2 % против 58,8 %), чем частота передних резекций. При передней резекции прямой кишки выполняли частичную мезоректумэктомию на разных уровнях в зависимости от локализации опухоли, таким образом, уровни пересечения кишки и формирования анастомоза варьировали. Кроме того, сам процесс пересечения мезоректума при лапароскопической парциальной мезоректумэктомии является технически более сложным, чем при тотальной мезоректумэктомии. Пересечение мезоректума может сопровождаться травматизацией стенки прямой кишки, нарушением ее кровоснабжения, что впоследствии может привести к развитию НА. В случае тотальной мезоректумэктомии есть анатомический ориентир, называемый «кишечной шейей», – это та зона прямой кишки, свободная от мезоректальной клетчатки, которая служит площадкой для расположения линейного сшивающего аппарата и дистальной границей резекции при таком объеме операции.

Как метод профилактики тяжелых хирургических осложнений мы проанализировали такой параметр, как ушивание тазовой брюшины. В некоторых иссле-

дованиях авторы сообщают об эффективности этого метода в отношении снижения частоты НА [38]. Авторы отмечали статистически значимое снижение НА в группе пациентов, которым тазовая брюшина была восстановлена ($p = 0,014$). В нашем исследовании таких различий не было отмечено ($p = 0,753$), однако при развитии НА ушивание тазовой брюшины предотвращало развитие разлитого перитонита ($p = 0,002$) и летальность.

Сохранение левой ободочной артерии не влияло на частоту НА (ОР 0,453; 95 % ДИ 0,166–1,239; $p = 0,123$). Схожие данные приводят S. Fujii и соавт. в рандомизированном исследовании [39] ($p = 0,731$), хотя данная методика описана в литературе как один из способов снижения случаев НА за счет обеспечения дополнительного источника кровоснабжения анастомоза [40]. Другие авторы приводят противоположные данные и сообщают о более высокой частоте НА у пациентов, которым левая ободочная артерия была сохранена (ОР 1,33; 95 % ДИ 1,10–1,62; $p = 0,004$) [41]. Мы предполагаем, что такая тенденция к повышению частоты НА при сохранении левой ободочной артерии может быть связана со снижением подвижности трансплантата, повышением натяжения в зоне анастомоза. Существует ряд исследований, в которых сообщается о вариабельности частоты НА после нижней передней резекции в зависимости от пола. Так, Parks и соавт. в ретроспективном мультицентровом исследовании сообщили, что мужской пол был ассоциирован с более высокой частотой НА. Такую зависимость авторы связывают с анатомическими особенностями узкого мужского таза и технически более сложным процессом выполнения данного этапа операции, что влечет за собой возникновение осложнений, в том числе и НА. Однако в нашей работе такой тенденции отмечено не было. Были проанализированы данные 245 пациентов, среди которых 130 женщин и 115 мужчин. В однофакторном анализе было показано, что частота развития НА не зависела от пола (ОР 0,586; 95 % ДИ 0,267–1,287; $p = 0,183$).

Недостатком нашего исследования является, во-первых, его ретроспективный характер. Невозможно точно оценить, каким образом осуществлялся подход к выбору хирургического доступа, показаний к формированию превентивной стомы и анастомоза. Техника выполнения операции не была стандартизована, в том числе выбор и необходимость применения комплекса мероприятий, которые потенциально могли профилактировать НА, также оставались за оперирующим хирургом. Частота НА в нашем исследовании составила 11,3 %, что является удовлетворительным результатом, при этом применение некоторых методов, направленных на устранение тяжелых хирургических осложнений, показало свою эффективность. Так, восстановление тазовой брюшины в совокупности с трансперинеальным дренированием при НА

препятствовало развитию перитонита. Были проанализированы и другие методы профилактики НА, такие как сохранение левой ободочной артерии, укрепление линии шва аппаратного анастомоза. Таким образом, на основании проведенного многофакторного анализа были выявлены параметры, влияющие на частоту развития НА. Установлено, что использование более 3 кассет линейного степлера для пересечения прямой кишки достоверно повышает риск развития НА. Укрепление линии аппаратного шва имело сильную тенденцию к повышению частоты НА, однако достоверной статистической значимости не имело, хотя в литературе приведены данные об эффективности этой методики

в отношении снижения частоты НА. Высокая перевязка левой ободочной артерии с сохранением левой ободочной артерии не оказывала влияния на риск НА. Восстановление целостности тазовой брюшины не влияло на частоту НА, однако достоверно снижало риск развития перитонита. Данная методика актуальна для изучения, так как может быть эффективна в предотвращении развития тяжелых послеоперационных осложнений. Также актуальным остается вопрос выявления и изучения дополнительных факторов риска развития НА, так как частота последней остается на достаточно высоком уровне. С этой целью необходимо проведение рандомизированных многоцентровых исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bostrom P., Haapamaki M.M., Rutegard J. et al. Population-based cohort study of the impact on postoperative mortality of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *BJS Open* 2019;3:106–11. DOI: 10.1002/bjs5.50106.
- Arron M.N.N., Greijdanus N.G., Ten Broek R.P.G. et al. Trends in risk factors of anastomotic leakage after colorectal cancer surgery (2011–2019): A Dutch population-based study. *Colorectal Dis* 2012;23:3251–61. DOI: 10.1111/codi.15911.
- Kverneng Hultberg D., Svensson J., Jutesten H. et al. The impact of anastomotic leakage on long-term function after anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2020;63:619–28. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001613.
- Rullier E., Laurent C., Garrelon J.L. et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85:355–8.
- Van Rooijen S.J., Huisman D., Stuijvenberg M. et al. Intraoperative modifiable risk factors of colorectal anastomotic leakage: Why surgeons and anesthesiologists should act together. *Int J Surg* 2016;36:183–200.
- Boni L., David G., Dionigi G. et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc* 2016;30:2736–42. DOI: 10.1007/s00464-015-4540-z.
- Blanco-Colino R., Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2018;22:15–23.
- Chaouch M.A., Kellil T., Jeddi C. et al. How to prevent anastomotic leak in colorectal surgery? A systematic review. *Ann Coloproctol* 2020;36:213–22. DOI: 10.3393/ac.2020.05.14.2.
- Sciuto A., Merola G., De Palma G.D. et al. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol* 2018;24:2247–60.
- Kockerling F., Rose J., Schneider C. et al. Laparoscopic colorectal anastomosis: risk of postoperative leakage. Results of a multicenter study. *Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (LCSSG). Surg Endosc* 1999;13:639–44.
- Boccola M.A., Buettner P.G., Rozen W.M. et al. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg* 2011;35:186–95.
- Damen N., Spilsbury K., Levitt M. et al. Anastomotic leaks in colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2014;84:763–8. DOI: 10.1111/ans.12494.
- Moran B.J. Stapling instruments for intestinal anastomosis in colorectal surgery. *Br J Surg* 1996;83:902–9.
- Nisar P.J., Lavery I.C., Kiran R.P. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1750–7. DOI: 10.1007/s11605-012-1936-0.
- Park J.S., Choi G.S., Kim S.H. et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg* 2013;257:665–71.
- Hamabe A., Ito M., Nishigori H. et al. Preventive effect of diverting stoma on anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with double stapling technique reconstruction applied based on risk stratification. *Asian J Endosc Surg* 2018;11:220–6. DOI: 10.1111/ases.12439.
- Kayano H., Okuda J., Tanaka K. et al. Evaluation of the learning curve in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *Surg Endosc* 2011;25:2972–9. DOI: 10.1007/s00464-011-1655-8.
- Choi D.H., Hwang J.K., Ko Y.T. et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *J Korean Soc Coloproctol* 2010;26:265–73.
- Li J., An Y., Wu G. et al. Incidence and risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery* 2018;21:413–8.
- Deng K., Zhang J., Jiang X. et al. Factors associated with anastomotic leakage after anterior resection in rectal cancer. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery* 2018;21:425–30.
- Hu M.H., Huang R.K., Zhao R.S. et al. Does neoadjuvant therapy increase the incidence of anastomotic leakage after anterior resection for mid and low rectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2017;19:16–26.
- Wu Y., Zheng H., Guo T. et al. Temporary diverting stoma improves recovery of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Sci Rep* 2017;7:1–7. DOI: 10.1038/s41598-017-16311-7.
- Dekker J.W.T., Liefers G.J., van Otterloo J.C.M. et al. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J Surg Res* 2011;166:e27–e34.
- Yao H.H., Shao F., Huang Q. et al. Nomogram to predict anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2014;1:1257–61.
- Kim C.H., Lee S.Y., Kim H.R. et al. Nomogram prediction of anastomotic leakage and determination of an effective surgical strategy for reducing anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer surgery. *Gastroenterol Res Pract*

- 2017;2017:4510561.
DOI: 10.1155/2017/4510561.
26. Penna M., Hompes R., Arnold S. et al. Incidence and risk factors for anastomotic failure in 1594 patients treated by trans-anal total mesorectal excision: results from the international TaTME registry. *Ann Surg* 2019;269:700–11.
 27. Braunschmid T., Hartig N., Baumann L. et al. Influence of multiple stapler firings used for rectal division on colorectal anastomotic leak rate. *Surg Endosc* 2017;31:5318–26.
 28. Sakamoto W., Ohki S., Kikuchi T. et al. Higher modified Glasgow Prognostic Score and multiple stapler firings for rectal transection are risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection in rectal cancer. *Fukushima J Med Sci* 2020;66:10–6. DOI: 10.5387/fms.2019-17.
 29. Otsuka K., Kimura T., Matsuo T. et al. Laparoscopic low anterior resection with two planned stapler fires. *JSL S* 2019;23(1):e2018.00112.
 30. Yamamoto S., Fujita S., Akasu T. et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer using a stapling technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22:239–43.
 31. Senagore A.J., Delaney C.P., Madboulay K. et al. Laparoscopic colectomy in obese and nonobese patients. *J Gastrointest Surg* 2003;7:558–61.
 32. Biondo S., Parés D., Kreisler E. et al. Anastomotic dehiscence after resection and primary anastomosis in left-sided colonic emergencies. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2272–80.
DOI: 10.1007/s10350-005-0159-9.
 33. Balkarov A.A., Ponomarenko A.A., Alekseev M.V. et al. Reinforcement of staple line of colorectal anastomosis for leakage prevention: a systematic review and metaanalysis. *Khirurgiia (Mosk)* 2019:53–8.
 34. Balkarov A.A., Alekseev M.V., Rybakov E.G. et al. Prevention of colorectal anastomotic leakage using its reinforcement (results of the randomized study). *Khirurgiia (Mosk)* 2021:18–23.
 35. Baek S.-J., Kim J., Kwak J. et al. Can trans-anal reinforcing sutures after double stapling in lower anterior resection reduce the need for a temporary diverting ostomy? *World J Gastroenterol* 2013;19:5309.
DOI: 10.3748/wjg.v19.i32.5309.
 36. Altomare D.F., Delrio P., Shelgyn Y. et al. Transanal reinforcement of low rectal anastomosis versus protective ileostomy after total mesorectal excision for rectal cancer. Preliminary results of a randomized clinical trial. *Colorectal Dis* 2021;23(7):1814–23.
DOI: 10.1111/codi.15685.
 37. Heald R.J., Leicester R.J. The low stapled anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1981;24:437–44.
 38. Wang Z.K., Xu J., Shang C.C. et al. Clinical significance of pelvic peritonization in laparoscopic dixon surgery. *Chin Med J (Engl)* 2018;131:289–94.
 39. Fujii S., Ishibe A., Ota M. et al. Randomized clinical trial of high versus low inferior mesenteric artery ligation during anterior resection for rectal cancer. *BJS Open* 2018;2:195–202.
DOI: 10.1002/bjs5.71.
 40. Guo Y., Wang D., He L. et al. Marginal artery stump pressure in left colic artery-preserving rectal cancer surgery: a clinical trial. *ANZ J Surg* 2017;87:576–81.
DOI: 10.1111/ans.13032.
 41. Zeng J., Su G. High ligation of the inferior mesenteric artery during sigmoid colon and rectal cancer surgery increases the risk of anastomotic leakage: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2018;16:157.
DOI: 10.1186/s12957-018-1458-7.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.С. Лебедев / M.S. Lebedko: <https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>
 С.Г. Гайдаров / S.G. Gaydarov: <https://orcid.org/0000-0001-6179-0702>
 В.Ю. Косырев / V.Yu. Kosyrev: <https://orcid.org/0000-0002-3083-2102>
 З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
 С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.