Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

*Компрессионный способ
анастомозирования толстой
кишки имплантатами
с памятью формы –
альтернатива традиционным
швам*

*Ручной колоанальный или
аппаратный колоректальный
анастомоз? Сравнительный
анализ лапароскопических
низких резекций прямой кишки*

*Валидация и первые
результаты клинического
применения модуля
EORTC QLQ PRT-23 для оценки
качества жизни больных
лучевым ректитом*

2

ТОМ 5
2015

ИЗДАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ»

Журнал включен в перечень изданий ВАК (Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук).

С 2011 года журнал «Онкологическая колопроктология» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://ok.elpub.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Барсуков Юрий Андреевич, д.м.н., профессор, обладатель гранта Президента РФ (2007), лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники (2004; 2013), президент Общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК), с 2003 по 2013 г. главный научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тамразов Расим Ильхамович, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гордеев Сергей Сергеевич, к.м.н., хирург-онколог хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», ответственный секретарь Общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК) (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

2 ^{ТОМ 5}
'15

Адрес редакции:
Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, С.С. Гордееву
www.oncoproct.ru
e-mail: info@oncoproct.ru

Редактор В.А. Наумкина
Координатор В.Е. Бугаёв
Корректор Е.А. Иванова

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) ПИ № ФС77-42284
от 08 октября 2010 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкологическая
колопроктология» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением
редакции.

ISSN 2220-3478
Онкологическая
колопроктология.
2015. № 2 (5). 1—50

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская фабрика печати»

Тираж 3000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиев Вячеслав Афандиевич, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Бердов Борис Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе клинического радиологического сектора ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Герштейн Елена Сергеевна, д.б.н., профессор кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Комаров Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, врач-хирург высшей квалификационной категории, ведущий научный сотрудник хирургического отделения диагностики опухолей ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», член общества эндоскопических хирургов России, Европейской ассоциации эндоскопической хирургии (EAES) (Москва, Россия)

Малихова Ольга Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Первошиков Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Правосудов Игорь Витальевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения колопроктологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, вице-президент Международной ассоциации университетских колоректальных хирургов от стран Восточной Европы и России (Санкт-Петербург, Россия)

Расулов Арсен Османович, д.м.н., заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», действительный член Ассоциации колопроктологов России, Европейского общества колопроктологов (ESCP) (Москва, Россия)

Сагайдак Игорь Всеволодович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела радиационной онкологии и радиологического отделения ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов, член Европейского общества радиологов и онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов, лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)

Хатьков Игорь Евгеньевич, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр», заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член правления Российского общества эндоскопических хирургов, Ассоциации хирургов-гепатологов России, Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES), Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов (IFSO) (Москва, Россия)

Чуприк-Малиновская Татьяна Петровна, д.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

Шельгин Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, президент Ассоциации колопроктологов России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Гулиев Фуад Адалетович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)

Кохнок Виктор Тихонович, д.м.н., заместитель директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)

CHIEF EDITOR

Barsukov Yury A., MD, PhD, Professor, Holder of the Grant of the President of the Russian Federation (2007), Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology (2004; 2013), President of the Society of Experts in Cancer Coloproctology, since 2003 till 2013 – Chief Researcher of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Tamrazov Rasim I., PhD, Senior Researcher of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gordeev Sergey S., PhD, Surgeon-Oncologist of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Executive Secretary of the Society of Experts in Cancer Coloproctology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aliiev Vyacheslav A., MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Artamonova Elena V., MD, PhD, Senior Researcher of the Division for Studies of New Antitumor Drugs at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Berdov Boris A., MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work of the Clinical Radiological Sectors of A.F. Tsyb Medical Radiologic Scientific Center at the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Gersteyn Elena S., MD, PhD, Professor of the Chair of Clinical Biochemistry and of Laboratory Diagnostics at A.I. Evdokimov Moscow State Medical & Stomatological University at the Ministry of Health of Russia, Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry at Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Komarov Igor G., MD, PhD, Professor, Surgeon of Higher Qualification Category, Senior Researcher the Surgical Division for the Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Member of the Society of Endoscopic Surgeons of Russia, of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES) (Moscow, Russia)

Malikhova Olga A., MD, PhD, Senior Researcher of the Endoscopic Division at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Perevoshchikov Alexander G., MD, PhD, Professor, Senior Researcher of the Division of Pathologic Anatomy of Human Tumors at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Pravosudov Igor V., MD, PhD, Professor, Senior Researcher of the Coloproctology Division at N.N. Petrov Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the International Association of University Colorectal Surgeons from East European Countries and Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Rasulov Arsen O., MD, PhD, Head of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Actual Member of the Association of Coloproctologists of Russia, of the European Society of Coloproctologists (ESCP) (Moscow, Russia)

Sagaydak Igor V., MD, PhD, Senior Researcher of the Division of Liver and Pancreas Tumors at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Chief Researcher of the Radiation Oncology and Radiologic Division at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the European Society for Therapeutic Radiation and Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiation Therapy at Moscow Scientific Society of Roentgenologists and Radiologists, Holder of the Award of the Government of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Tjul'yanin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work of Institute of Clinical Oncology, Deputy Head of the Clinical Pharmacology and Chemical Therapy Division at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Holder of the State Award of the Russian Federation in Science and Technology (Moscow, Russia)

Hatkhov Igor E., MD, PhD, Director of the Moscow Clinical Scientific & Practical Center, Head of the Faculty Surgery Chair № 2 at A.I. Evdokimov Moscow State Medical & Stomatological University at the Ministry of Health of Russia, Member of Board of the Russian Society of Endoscopic Surgeons, of Association of Hepatologists – Surgeons of Russia, of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), of the European Society of Surgeons Oncologists (ESSO), of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)

Chuprik-Malinovskaya Tatyana P., MD, PhD, Head of the Department of Radiation Therapy Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Shelygin Yury A., MD, PhD, Professor, Director of A.N. Ryzhikh Scientific Center of Coloproctology at the Ministry of Health of Russia, President of the Association of Coloproctologists of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Guliev Fuad A., PhD, Head of Division of Oncologic Urology at the National Center of Oncology and the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Kohnyuk Victor T., MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Scientific & Practical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)

Содержание

От редакции 6

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

П.В. Мельников, С.В. Савенков
Выбор хирургической тактики и роль лимфодиссекции
при колоректальном раке 7

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*Ф.Ш. Алиев, О.А. Молокова, В.Э. Гюнтер, И.А. Чернов, А.Г. Крутских, В.Ф. Алиев,
 П.И. Лейманченко, С.Б. Азизов*
Компрессионный способ анастомозирования толстой кишки имплантатами с памятью формы –
альтернатива традиционным швам 14

И.Л. Черниковский
Ручной колоанальный или аппаратный колоректальный анастомоз?
Сравнительный анализ лапароскопических низких резекций прямой кишки 27

О.Э. Луцевич, Е.С. Лытасова, М.П. Толстых, В.Г. Ширинский, В.В. Варясин
Валидация и первые результаты клинического применения модуля EORTC QLQ PRT-23
для оценки качества жизни больных лучевым ректитом 36

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.М. Карачун, Г.И. Гафтон, Д.В. Самсонов, Е.А. Петрова
Абдоиносакральная резекция в хирургическом лечении
рака прямой кишки 41

А.О. Расулов, З.З. Мамедли, А.Б. Байчоров, А.Г. Перевошиков, О.А. Анурова, А.И. Сендерович
Клиническое наблюдение первично-множественных синхронных опухолей:
аденокарциномы и гастроинтестинальной стромальной опухоли толстой кишки 45

Contents

Editorial	6
LITERATURE REVIEW	
<i>P.V. Melnikov, S.V. Savenkov</i> Selection of surgical approach and role of lymph node dissection at colorectal cancer	7
ORIGINAL REPORT	
<i>F.Sh. Aliev, O.A. Molokova, V.E. Gyunter, I.A. Chernov, A.G. Krutskikh, V.F. Aliev, P.I. Leymanchenko, S.B. Azizov</i> Compression method of anastomosis of large intestines by implants with memory of shape: alternative to traditional sutures	14
<i>I.L. Chernikovskiy</i> Comparative analysis of laparoscopic low rectal resections	27
<i>O.E. Lutsevich, E.S. Lytasova, M.P. Tolstykh, V.G. Shirinsky, V.V. Varyasin</i> Validation and the first results of clinical use of an EORTC QLQ PRT-23 module to assess quality of life in patients with radiation-induced rectitis	36
CASE REPORT	
<i>A.M. Karachun, G.I. Gafton, D.V. Samsonov, E.A. Petrova</i> Abdominosacral resection in the surgical treatment of rectal cancer	41
<i>A.O. Rasulov, Z.Z. Mamedli, A.B. Baychorov, A.G. Perevoshchikov, O.A. Anurova, A.I. Senderovich</i> A case-report of synchronous adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor of the colon	45

От редакции*Уважаемые коллеги!*

Мы рады представить вашему вниманию очередной номер журнала «Онкологическая колопроктология». Наиболее интересной статьей этого номера нам показалась работа наших коллег из Тюменского государственного медицинского университета, посвященная компрессионным способам анастомозирования толстой кишки. В ходе эксперимента авторам удалось доказать преимущества компрессионных анастомозов имплантатами с памятью формы и обосновать актуальность их клинического применения. К сожалению, компрессионные анастомозы не пользуются большой популярностью в современной колоректальной хирургии в связи с высокой стоимостью аппаратов для их формирования, но никак не с надежностью самих устройств. Эффективность данного способа анастомозирования ранее неоднократно демонстрировалась как в отечественных, так и в зарубежных публикациях. Мы считаем, что работы, аналогичные представленной в нашем журнале, помогут в дальнейшем вернуть аппараты для формирования компрессионных анастомозов в широкую клиническую практику и составить конкуренцию современным степлерным устройствам.

Важная для отечественной медицины тема оценки качества жизни пациентов затронута в работе, представленной группой авторов во главе с профессором О.Э. Луцевичем. Качество жизни недостаточно часто оценивается в современных российских исследованиях, при этом используются прямые переводы западных модулей. Такой подход вызывает сомнения, так как психологические различия популяций больных и трудности перевода некоторых терминов могут значительно снизить достоверность полученных результатов. Валидация модулей оценки качества жизни является важной проблемой, и мы надеемся увидеть больше таких исследований в ближайшем будущем.

Традиционно в конце номера представлены клинические наблюдения. Коллективом авторов из НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова были рассмотрены технические аспекты и результаты выполнения абдоиносакральной резекции по поводу рака прямой кишки, а специалистами из РОНЦ им. Н.Н. Блохина описано редкое наблюдение сочетания аденокарциномы и гастроинтестинальной стромальной опухоли толстой кишки в одной анатомической области.

Мы надеемся, что представленный материал станет интересен нашим читателям и будем признательны за вопросы и комментарии.

Редакционная коллегия

Выбор хирургической тактики и роль лимфодиссекции при колоректальном раке

П.В. Мельников, С.В. Савенков

ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»;
Россия, 143900, Московская область, Балашиха, ул. Карбышева, 6

Контакты: Павел Викторович Мельников drmelnikov84@gmail.com

Колоректальные хирурги исторически расширяли объемы лимфодиссекции. Однако до сих пор остаются спорные вопросы: что именно считать расширенной лимфодиссекцией? в каких случаях ее проводить? и т. д. Более того, прогностическая ценность расширенных лимфодиссекций показана в работах с невысоким уровнем доказательности и в разных странах и регионах имеет разную степень рекомендательности. Доля пораженных апикальных лимфатических узлов (ЛУ) при раке ободочной кишки достигает 17 % и риск увеличивается по мере прорастания опухоли в кишечную стенку, являясь независимым негативным прогностическим признаком с показателями 5-летней выживаемости не более 45 %. Косвенные данные (увеличение количества удаленных ЛУ, объем удаленного мезоколон, длина лимфоваскулярного пучка и т. д.) свидетельствуют об улучшении прогноза при выполнении расширенной лимфодиссекции. Большое число споров ведется вокруг расширенной лимфодиссекции при раке прямой кишки, современным стандартом лечения которого является химиолучевая терапия при T3–4N0–2 и/или тотальная мезоректумэктомия, так как нет доказательств того, что при данной патологии расширение объемов лимфодиссекции в латеральном направлении также, как высокая перевязка нижней брыжеечной артерии, влечет за собой улучшение общей и безрецидивной выживаемости. Наличие пораженных тазовых и нижнебрыжеечных ЛУ, выявляемое в среднем в 7 %, ассоциируется с высокой частотой развития рецидивов (до 44 % наблюдений) и низкой отдаленной выживаемостью (не выше 42 %). Разобраться в сложившейся ситуации может помочь проведение мультицентровых рандомизированных исследований.

Ключевые слова: рак прямой кишки, рак ободочной кишки, расширенная D3-лимфодиссекция, латеральная тазовая лимфодиссекция, тотальная мезоректумэктомия, полная мезоколонэктомия, апикальные лимфатические узлы, высокая перевязка нижней брыжеечной артерии, миграция стадии, длина лимфоваскулярного пучка

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-2-7-13

Selection of surgical approach and role of lymph node dissection at colorectal cancer

P.V. Melnikov, S.V. Savenkov

Moscow Regional Oncologic Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha, Moscow region, 143900, Russia

Historically, colorectal surgeons extended lymph nodes dissection level. However, it is still controversial issues: what is considered to be an extended lymph node dissection, why and to whom it is better to do it, etc. Moreover, the prognostic value of extended lymph dissection was demonstrated in trials with a low level of evidence and has different degrees of recommendation in different countries and regions. On one hand positive apical lymph nodes in colon cancer achieves 17 % and its risk increasing with tumor penetration into bowel wall, and it is an independent negative prognostic factor with 5 years overall surveillance less 45 %. An indirect data (increased the number of lymph nodes, integrity of removed mesocolon, lymphovascular length, etc.) showed better outcomes with extended lymph node dissection. More controversy is extended lymph node dissection for rectal cancer, the current standard of treatment which is at chemoradiotherapy and/or total mesorectumectomy for T3–4N0–2. Because there is no evidence that lateral pelvic node dissection in rectal cancer improves disease-free survival and overall survival, as well as high ligation of the inferior mesenteric artery. And the presence of pelvic and inferior mesenteric lymph node metastases, identifying average in 7 %, is associated with a high level of local recurrences till 44 % and low survival rate not more 42 % in 5 years. The answer to this question may be conducting multicenter randomized trials.

Key words: rectal cancer, colon cancer, extended D3 lymph nodes dissection, lateral pelvic nodes dissection, total mesorectal exision, complete mesocolon excision, apical lymph nodes, high IMA ligation, stage migration, lymphovascular length

Исторический экскурс

В мае 1833 г. французский врач Ж.-Ф. Рейбард выполнил первую операцию по поводу колоректального рака — удалил опухоль сигмовидной кишки и соединил два конца кишки нитяным швом. Однако через 10 мес у пациента возник местный рецидив заболева-

ния, от которого он скончался в марте 1834 г. [1]. В последующие 70 лет вопросам лимфодиссекции внимания не уделялось. Объяснялось это двумя взаимосвязанными причинами — высокой летальностью, достигающей 90 %, и небольшим опытом выполнения операций. Лишь к концу XIX века, когда показатели

Рис. 1. Лимфатические коллекторы

Рис. 2. Вероятность метастазирования в зависимости от удаленности от опухоли

послеоперационной летальности приблизились к «приемлемым» 37 %, в 1895 г. Н. Nochenegg при лечении рака правой половины ободочной кишки впервые выполнил 2-этапную гемиколэктомия и предложил на 2-м этапе удалять регионарные лимфатические узлы (ЛУ). Дальнейшее развитие этого метода в 1902 г. определил J. Mikulicz-Radecki [2].

Основоположником современного подхода в выполнении радикальных лимфодиссекций можно признать Н.Е. Васон. В своих работах в 1950-е годы он показал, что существует высокая частота поражения апикальных ЛУ (до 17 %) при раке левой половины ободочной кишки [3] и латеральных ЛУ при раке

прямой кишки [4]. Выполнение расширенной лимфодиссекции при раке левой половины ободочной кишки до внедрения химиотерапии позволяло увеличивать общую выживаемость (ОВ) на 5 % (до 27,2 %) [5]. Во многом его идеологию перенял R. Turnbull. В ретроспективном исследовании [6] он показал улучшение прогноза при использовании бесконтактной изолирующей техники с первичной высокой перевязкой питающих сосудов. Позже в рандомизированном исследовании эта стратегия не смогла показать статистически достоверного преимущества [7]. И хотя колоректальной хирургии уже более 170 лет, до сих пор остаются спорные вопросы: что именно считать расширенной лимфодиссекцией? в каких случаях ее проводить? и т. д.

Анатомическое определение

Существует 3 основных коллектора лимфы от толстой кишки: эпи- и параколические ЛУ (LND1), промежуточные (LND2) и главные (LND3), они же центральные или апикальные (рис. 1). В 1995 г. японские ученые под руководством S. Toyota в своем исследовании выяснили, что по мере удаления от опухоли в дистальном и проксимальном направлениях, а также к главному питающему сосуду, вероятность метастатического поражения уменьшается (рис. 2) [8]. То есть при удалении на 10 см от границ опухоли в дистальном и проксимальном направлении вероятность метастазирования в эпиколические ЛУ составляет менее 1 %, и когда мы говорим о расширенной лимфодиссекции, мы имеем в виду удаление апикальных (N3) ЛУ.

Аргументы «за» и «против» выполнения расширенной лимфодиссекции при раке ободочной кишки

Известно, что частота метастазирования в апикальные ЛУ достигает 13,5 % [9–12], а по данным Н.Е. Васон – 17 % [5]. И чем больше инвазия опухоли в кишечную стенку, тем выше вероятность метастазирования (0 % при pT1; 1,0–3,8 % при pT2; 2,6–11,5 % при pT3; 4,3–29,3 % при pT4) [11, 12]. При этом у 1,9 % больных наблюдается феномен поражения апикальных ЛУ в отсутствие поражения других групп ЛУ [9]. До операции в подавляющем большинстве случаев мы не можем точно определить местную распространенность опухоли, но известно, что у большей части пациентов будут выявлены стадии T3–4. Поэтому рутинно выполняя расширенную диссекцию этим больным, у нас больше шансов удалить пораженные метастазами ЛУ [11].

Противники расширенных лимфодиссекций утверждают, что метастазы в апикальные ЛУ являются предиктором худших отдаленных результатов [13, 14]. Негативный прогноз обуславливает высокая частота прогрессирования заболевания – 67,4–89,4 % (табл. 1). Поэтому у данной категории больных основа лечения

Таблица 1. Отдаленная выживаемость в зависимости от состояния апикальных ЛУ

Состояние апикальных ЛУ	5-летняя БРВ, %	Метаастазы, %
N3+	17 [14] 31,9 [11] 25,6 [10]	48,5 [11] 67,4 [10]
N3 –	45 [14] 69,4 [11]	20,8 [11]

Примечание. БРВ — безрецидивная выживаемость.

заключается в комбинированном подходе, включающем агрессивную адъювантную химиотерапию, а выполнение расширенной лимфодиссекции следует осуществлять только больным с опухолью pT4 [10].

Техника выполнения расширенных лимфодиссекций при раке ободочной кишки

Как же называть расширенную лимфодиссекцию: высокой перевязкой сосудов или диссекцией D3, или полной мезоколонэктомией (ПМЭ), или удалением ЛУ корня брыжейки? Существует несколько методик, официально рекомендованных к обязательному применению. Например, Общие правила для клинических и патологических исследований при раке ободочной, прямой кишки и ануса (General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus, 2006) в Японии [15] или Стандарт диагностики и лечения колоректального рака (Standard for the diagnosis and treatment of colorectal cancer, 2010) в Китае [16]. Но оптимальная методика до сих не определена.

В 2009 г. W. Hogenberger описал новую технику резекций ободочной кишки с удалением соответствующего участка брыжейки в собственном фасциальном футляре, которая получила название ПМЭ [17]. По аналогии с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ), она предполагает острое разделение париетальной и висцеральной фасций в эмбриологическом слое. В качестве обоснования методики В. Heald и соавт. привели результаты лечения 1438 больных в Университетской клинике Эрланген (Германия) в 3 разных временных промежутках с 1978 по 2002 г. При выполнении ПМЭ удалось статистически достоверно увеличить не только 5-летнюю ОВ с 82,1 до 89,1 %, но и уменьшить частоту развития рецидивов с 6,5 до 3,6 %. В двухцентровое проспективное сравнительное когортное исследование с 2007 по 2008 г. вошли 49 пациентов клиники Эрланген, где ПМЭ с высокой перевязкой сосудов выполняли 9 хирургов, и 40 (25 набраны в 2008 г. и 15 — в 1999–2003 гг.) пациентов университетской клиники Лидс (Англия), которым 10 хирургов выполняли традиционные операции открытым и лапароскопическим методом лимфодиссекции [18]. Установлено, что патоморфометрические

данные (длина удаленного отрезка кишки с опухолью, длина лимфоваскулярного пучка) и количество удаленных ЛУ были выше у больных, которым была выполнена ПМЭ. Однако достоверной разницы по числу выявленных пораженных ЛУ не было. В другом исследовании сравнивали полную мезоколонэктомию и стандартную D3-лимфодиссекцию, выполняемые в 2 медицинских центрах Японии [19]. По данным патоморфометрического изучения препаратов были выявлены большие площадь удаленной брыжейки, длина кишки и, в случае правостороннего рака — большее расстояние от опухоли до места перевязки сосудов. При этом, несмотря на достоверно больший объем удаляемой брыжейки и большее количество удаляемых ЛУ при выполнении ПМЭ, количество удаляемых пораженных ЛУ оставалось одинаковым при использовании различных хирургических тактик.

В систематическом обзоре провели анализ 21 исследования (преимущественно ретроспективного), посвященного ПМЭ, проводимой с 1950 по 2012 г. [20]. В обзор суммарно вошли 5246 больных. Послеоперационная летальность и осложнения составили 3,2 и 21,5 % соответственно, частота местных рецидивов — 4,5 %, а 5-летняя ОВ и БРВ — 77,4 и 58,1 % соответственно.

Таким образом, на сегодняшний день расширенная лимфодиссекция не является «золотым стандартом» лечения рака ободочной кишки. С одной стороны, это связано с отсутствием достаточной доказательной базы. С другой — косвенные данные (например, не прямое сравнение по патоморфометрическим категориям и отдаленным результатам) толкают нас к увеличению объема лимфодиссекции. Но существующие работы носят сравнительный и ретроспективный характер с низкой степенью доказательности, а соответственно, и рекомендаций. Высокая частота прогрессирования и худший прогноз у больных с пораженными апикальными ЛУ обуславливают комбинированное лечение. Возможный ответ на вопрос о необходимости расширенных лимфодиссекций требует проведения рандомизированных исследований [20].

Расширенная лимфодиссекция при раке прямой кишки

ТМЭ является стандартом хирургического лечения рака прямой кишки, но при этом не включает удаление латеральных тазовых ЛУ, которые поражаются в 15–18 % наблюдений [21–24]. Существует зависимость метастазирования в указанные ЛУ от локализации опухоли: если при среднеампулярном раке она составляет 10 %, то при раке нижеампулярного отдела прямой кишки достигает 42 % [24]. Выявленные метастазы в латеральные ЛУ по итогам патоморфологического исследования — предикторы худшего прогноза: отдаленная выживаемость ниже в 1,5–2 раза, частота развития рецидивов достигает 64 % (табл. 2).

При этом в сравнительном когортном исследовании выполнение латеральной лимфодиссекции продемонстрировало преимущества только при малом количестве пораженных ЛУ (не более 3) [21].

Однако, учитывая частоту метастазирования в латеральные тазовые ЛУ, а по японским данным она выше, чем частота метастазирования в ЛУ по ходу верхней ректальной и нижней брыжеечной артерии, безусловно, проведение тазовой диссекции имеет лучшие перспективы для больных, чем высокая перевязка нижней брыжеечной артерии [24]. Более того, метастазы в латеральные ЛУ обуславливали большую часть рецидивов (82,7 %) после комплексного лечения [25]. Однако доказательной базы о преимуществах аортоподвздошно-тазовой лимфодиссекции нет. Например, в ретроспективном анализе, включавшем 1272 больных, которым была выполнена ТМЭ по поводу нижеампулярного рака прямой кишки в 12 институтах Японии с 1991 по 1998 г., не было существенной разницы между пациентами с и без латеральной диссекции по частоте местных рецидивов и 5-летней ОВ (75,8 и 79,5 % соответственно) [26]. В рандомизированном исследовании, проведенном на базе основных 33 госпиталей Японии, сравнили непосредственные результаты лечения при выполнении ТМЭ с тазовой лимфодиссекцией ($n = 352$) и без ($n = 350$), набор пациентов осуществлялся с 2003 по 2010 г. [27]. Частота метастазирования в тазовые ЛУ составила 7 %. Частота послеоперационных осложнений, хотя и статистически недостоверна, была ниже у больных без латеральной лимфодиссекции (16 % против 22 %). Достоверно больше интраоперационная кровопотеря и время операции при латеральной лимфодиссекции.

В Европе и Северной Америке исторически большее распространение приобрело комплексное лечение рака прямой кишки с предоперационной химиолучевой терапией (ХЛТ). В ответ на вопрос о выполнении тазовой лимфодиссекции можно привести данные рандомизированного исследования Dutch trial, где сравнивались результаты лечения 1861 больного раком прямой кишки после проведения неoadъювантной ХЛТ 5×5 Гр и без нее [28]. Набор больных проводили с 1996 по 1999 г. Опубликованы данные о 10-летней

выживаемости пациентов (по Каплану–Майеру). Частота местных рецидивов составила 5 % у больных после ХЛТ и 11 % при только хирургическом подходе, а рецидив в ЛУ таза – 0,8 и 2,7 % соответственно ($p < 0,0001$). В сравнительном когортном исследовании Университета Сеула (Южная Корея) продемонстрировано, что в целом ОВ и БРВ у больных после неoadъювантной ХЛТ и после диссекции латеральных тазовых ЛУ существенно не различаются, у отдельной категории больных (III стадия и нижеампулярная локализация) уровень локорегионарного рецидива был в 2,2 раза выше при отсутствии комплексного подхода (16,7 % против 7,5 %; $p = 0,044$) [29]. Можно заключить, что при комплексном лечении влияние рецидивов в аортоподвздошно-тазовых ЛУ незначительное, поэтому рутинно их не удаляют.

Высокая перевязка нижней брыжеечной артерии при раке прямой кишки является еще одним аспектом расширенной лимфодиссекции. В своем исследовании J.W. Nuh и соавт. определили влияние пораженных ЛУ на прогноз у больных раком сигмовидной и прямой кишки с 1997 по 2008 г. и выявили, что частота встречаемости LND1+ (метастазы в периколические ЛУ) – 26,9 %; LND2+ (метастазы в промежуточные ЛУ) – 14,3 % и LND3+ (метастазы в ЛУ основания нижней брыжеечной артерии) – 7,8 % [30]. Соответственно, пациенты, не имеющие метастазы в ЛУ (LND0), составили 51,0 %. При мультивариантном анализе лимфодиссекция была независимым прогностическим фактором как ОВ, так и БРВ. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов с LND0, LND1, LND2 и LND3 составила 83, 63, 52 и 28 % соответственно ($p < 0,001$). Безрецидивная 5-летняя выживаемость при LND0, LND1, LND2 и LND3 составила 83, 54, 43 и 21 % соответственно ($p < 0,001$). При сравнении пациентов с III и IV стадиями, 5-летние ОВ и БРВ составили 45 и 31 % соответственно, а в сравнении пациентов с III стадией и исключительно LND3+ – 40 и 32 % соответственно ($p = 0,761$ и $0,704$ соответственно).

Серия сравнительных исследований показывает, что убедительных данных, доказывающих преимущества высокой перевязки нижней брыжеечной артерии при раке прямой кишки, нет (табл. 3). Однако доказа-

Таблица 2. Онкологические результаты при аортоподвздошно-тазовой лимфодиссекции при средне- и нижеампулярном раке прямой кишки

Автор	Число пациентов, <i>n</i>	Стадия	Местный рецидив, %	5-летняя выживаемость, %
K. Sugihara, 1996 [2]	238	A и B по K. Dukes C по K. Dukes	0 5,6	N– 90,2
T. Takahashi, 2000 [3]	764	I, II III	1,9 15,3	N+ 42,4
H. Ueno, 2007 [4]	237	–	44	42,0

Таблица 3. Результаты высокой перевязки нижней брыжеечной артерии при раке прямой кишки

Автор	Количество наблюдений	Локализация опухоли	Сравниваемые показатели	Результат
Y. Kanemitsu, 2006 [31]	1188	Ободочная и прямая кишка	Частота N+	1,7 %
K. Uehara, 2007 [32]	285	Прямая кишка	Частота N+ 5-летняя выживаемость	1,9 % разница не достоверна
J.W. Huh, 2012 [30]	1028	Прямая и сигмовидная кишка	Частота N+ 5-летняя ОВ/БРВ	7,8 % 28/21

тельный уровень этих исследований невысок. С другой стороны, высокая перевязка не увеличивает частоту несостоятельности анастомоза и качество жизни после операции, но повышает количество удаленных ЛУ. Само метастатическое поражение 253-й группы ЛУ обуславливает неудовлетворительные отдаленные результаты и высокий уровень локорегионарных рецидивов. Более того, 5-летние ОВ и БРВ у больных при N3+ достоверно не отличаются от таковых у больных с IV стадией. Поэтому, с одной стороны, высокая перевязка не улучшает отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки, с другой – улучшает стадирование и определяет прогноз, не ухудшая непосредственные результаты. Для внесения ясности в этот вопрос необходимо проведение рандомизированных исследований.

Независимые критерии качества и эффективности выполненной расширенной лимфодиссекции

Положительные эффекты от количества удаленных ЛУ для отдаленных результатов лечения рака толстой кишки очевидны. Важная часть этого – миграция стадии. То есть чем больше ЛУ обнаружено, тем больше шансов выявить пораженные ЛУ и тем выше вероятность определения III стадии, а, значит, у пациента появляется шанс получить адьювантную химиотерапию, что существенно улучшит результаты лечения [3, 33]. Парадокс заключается в том, что результаты лечения даже у пациентов со II стадией опухолевого процесса тем лучше, чем больше число удаленных ЛУ. Анализ результатов лечения

более 61 тыс. пациентов [33] показывает взаимосвязь отдаленной выживаемости и количества удаленных (исследованных) ЛУ. Причем у пациентов с самой неблагоприятной стадией (IIIС) ОВ статистически достоверно достигала 71 % при исследовании более 35 удаленных ЛУ. Но и среди пациентов со II стадией опухолевого процесса ОВ была больше на 6 % у больных с исследованными 20 ЛУ и более в сравнении с пациентами, у которых удаленных (исследованных) ЛУ было менее 11 (табл. 4).

Но всегда между хирургом и патологоанатомом остается спорным вопрос: кто сколько ЛУ удалил и кто сколько ЛУ посчитал? И, наконец, что, если в удаленном сегменте кишки с опухолью в ходе эмбриогенеза зародилось меньше 12 ЛУ? В 2005 г. были опубликованы результаты аудита, выполненного группой американских патоморфологов [3]. Это популяционное исследование, основанное на результатах лечения 117 тыс. больных, показывающее, что доля пациентов, у которых ЛУ оценивали адекватно (т. е. не менее 12 ЛУ), в 2005 г. в среднем составляла 37 %, а в 2001 г. – 44 % (рис. 3а). Наименее адекватно оценивали ЛУ у пациентов наибольшего риска – III стадии (рис. 3б).

С учетом вышеперечисленных спорных вопросов помимо количества ЛУ было предложено измерять объем брыжейки, длину лимфоваскулярного пучка и другие патоморфометрические данные удаленного нефиксированного в формалине препарата кишки с брыжейкой. Например, в работе W. Hohenberger

Таблица 4. Пятилетние ОВ и БРВ в зависимости от числа удаленных ЛУ

Стадия	Число ЛУ	ОВ, %	p	БРВ, %	p
II	< 11	73	< 0,001	72	0,11
	11–20	80		79	
	> 20	87		83	
IIIА–IIIВ	< 11	67	< 0,001	65	< 0,001
	11–40	74		70	
	> 40	90		93	
IIIС	1–35	51	0,002	48	0,014
	> 35	71		69	

Таблица 5. Результаты ОВ в зависимости от хирургической техники

Автор	Число пациентов, n	D2	D3	p
К.Е. Storli, 2014 [13]	189	79,0	88,1	0,003
С.К. Ефетов, 2014 [34]	132	69,0	86,0	0,043

Рис. 3. Число ЛУ, изученных у 116 995 больных колоректальным раком, согласно Surveillance, Epidemiology and End Results Database (а); пациенты с адекватным изучением ЛУ (т.е. не менее 12 ЛУ) по стадиям и времени (б)

и соавт. [17] показана взаимосвязь между этими показателями и количеством полученных ЛУ.

Но наилучшими, независимыми от хирурга и патоморфолога, показателями успешности операции являются результаты отдаленного наблюдения. В большинстве нерандомизированных исследований

показано, что 5-летние ОВ и БРВ у больных после расширенных лимфодиссекций выше, чем после стандартных (табл. 5).

Заключение

Расширенная лимфодиссекция имеет особые преимущества при лечении рака ободочной кишки. Хотя доказательная база в виде рандомизированных исследований отсутствует, существует множество косвенных доказательств улучшения прогноза при проведении D3-лимфодиссекций как в лечебных, так и в диагностических целях. При этом оптимальная техника выполнения расширенных вмешательств не определена. Существующие стандарты уже приняты в Японии и Китае, однако в Европе и Северной Америке методика операции определяется хирургическими школами и консенсус не достигнут.

Большое количество вопросов возникает при обсуждении расширенных (латеральных) диссекций и высокой перевязки нижней брыжеечной артерии при раке прямой кишки. Исторически в странах Юго-Восточной Азии и Европы подходы к выполнению латеральной тазовой диссекции различались. Если в Китае, Корее и Японии тазовая лимфодиссекция, особенно при средне- и нижеампулярном раке прямой кишки, активно пропагандировались, то в Европе упор был сделан на комплексное лечение с внедрением химиолучевых методов. И если метастатическое поражение ЛУ таза обуславливают негативный прогноз как местного рецидивирования, так и отдаленной выживаемости, то при проведении предоперационной лучевой терапии влияние местных рецидивов в тазовых ЛУ незначительно. Что касается высокой перевязки нижней брыжеечной артерии, то преимуществ в выживаемости больных раком прямой кишки данный прием не показывает и имеет ценность только для уточнения стадии.

В вопросах расширенной лимфодиссекции при раке прямой и ободочной кишки существует достаточно спорных моментов, имеющих слабую доказательную базу. Необходимо восполнить недостаток ответов проведением рандомизированных исследований.

1. Ачкасов Е.Е., Мельников П.В., Алекперов С.Ф., Каннер Д.Ю. Эволюция подходов к лечению рака толстой кишки, осложненного толстокишечной непроходимостью. *Хирург* 2012;3:54–62. [Achkasov E.E., Melnikov P.V., Alekperov S.F., Kanner D.Yu. Evolution of approaches to the management of colon cancer complicated by colonic obstruction. *Khirurg = Surgeon* 2012;3:54–62. (In Russ.)].
2. Corman M. *Colon and rectal surgery*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005. P. 1141.
3. Baxter N.N., Virnig D.J., Rothenberger D.A. et al. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):219–25.
4. Sauer I., Bacon H.E. Influence of lateral spread of cancer of the rectum on radicality of operation and prognosis. *Am J Surg* 1951;81:111–20.
5. Bacon H.E., Dirbas F., Myers T.B., Ponce de Leon F. Extensive lymphadenectomy and high ligation of the inferior mesenteric artery for carcinoma of the left colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1958;1(6):457–64.
6. Turnbull R.B., Kyle K., Watson F.R., Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch techniq on the survival rate. *Ann Surg* 1967;166(3):420–7.
7. Wiggers T., Jeekel J., Arends J.W. et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988;75(5):409–15.
8. Toyota S., Ohta H., Anazawa S. Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1995;38(7):705–11.
9. Alici A., Kement M., Gezen C. et al. Apical lymph nodes at the root of the inferior mesenteric artery in distal colorectal cancer: an analysis of the risk of tumor involvement and the impact of high ligation on anastomotic integrity. *Tech Coloproctol* 2010;14(1):1–8.
10. Chin C.C., Yeh C.Y., Tang R. et al. The oncologic benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in the surgical treatment of rectal or sigmoid colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(8):783–8.
11. Kang J., Hur H., Min B.S. et al. Prognostic impact of inferior mesenteric artery lymph node metastasis in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(3):704–10.
12. Yi J.W., Lee T.G., Lee H.S. Apical-node metastasis in sigmoid colon or rectal cancer: is it a factor that indicates a poor prognosis after high ligation? *Int J Colorectal Dis* 2012;27(1):81–7.
13. Storli K.E., Sondenaa K., Furnes B. et al. Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I–II. *Tech Coloproctol* 2014;18(6):557–64.
14. Malassagne B., Valleur P., Serra J. Relationship of apical lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1993;36(7):645–53.
15. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum and Anus*. 7th ed. Tokyo: Kanehara & Co. Ltd, 2006.
16. Wang J.P. Chinese standard for the diagnosis and treatment of colorectal cancer (2010). *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2011;14(1):1–4.
17. Hohenberger W., Weber K., Matzel K. et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11(4):354–65.
18. West N.P., Hohenberger W., Weber K. et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28(2):272–8.
19. West N.P., Kobayashi H., Takahashi K. et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1763–9.
20. Killeen S., Mannion M., Devaney A., Winter D.C. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review. *Colorectal Dis* 2014;16(8):577–94.
21. Fujita S., Yamamoto S., Akasu T., Moriya Y. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. *Br J Surg* 2003;90(12):1580–5.
22. Sugihara K., Moriya Y., Akasu T., Fujita S. Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma: oncologic and functional outcome. *Cancer* 1996;78:1871–80.
23. Takahashi T., Ueno M., Azekura K., Ohta H. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43(10 Suppl):S59–68.
24. Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y. et al. Potential prognostic benefit of lateral pelvic node dissection for rectal cancer located below the peritoneal reflection. *Ann Surg* 2007;245(1):80–7.
25. Kim T.H., Jeong S.Y., Choi D.H. et al. Lateral lymph node metastasis is a major cause of locoregional recurrence in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol* 2008;15(3):729–37.
26. Kobayashi H., Mochizuki H., Kato T. et al. Outcomes of surgery alone for lower rectal cancer with and without pelvic sidewall dissection. *Dis Colon Rectum* 2009;52(4):567–76.
27. Fujita S., Akasu T., Mizusawa J. et al. Post-operative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):616–21.
28. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. 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;12(6):575–82.
29. Kim J.C., Takahashi K., Yu C.S. et al. Comparative outcome between chemoradiotherapy and lateral pelvic lymph node dissection following total mesorectal excision in rectal cancer. *Ann Surg* 2007;246(5):754–62.
30. Huh J.W., Kim Y.J., Kim H.R. Distribution of lymph node metastases is an independent predictor of survival for sigmoid colon and rectal cancer. *Ann Surg* 2012;255(1):70–8.
31. Kanemitsu Y., Hirai T., Komori K., Kato T. Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2006;93(5):609–15.
32. Uehara K., Yamamoto S., Fujita S. et al. Impact of upward lymph node dissection on survival rates in advanced lower rectal carcinoma. *Dig Surg* 2007;24(5):375–81.
33. Chang Y.J., Chang Y.J., Chen L.J. et al. Evaluation of lymph nodes in patients with colon cancer undergoing colon resection: a population-based study. *World J Surg* 2012;36(8):1906–14.
34. Ефетов С.К., Тулина И.А., Кравченко А.Ю. и др. Отдаленные результаты лечения рака правой половины ободочной кишки с применением мезоколонэктомии и D3-лимфодиссекции. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2014;24(1):62–70. [Efetov S.K., Tulina I.A., Kravchenko A.Yu. et al. Long-term results of cancer management in the right colon with administration of mesocolonectomy and D3-lymph node dissection. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2014;24(1):62–70. (In Russ.)].

Компрессионный способ анастомозирования толстой кишки имплантатами с памятью формы – альтернатива традиционным швам

Ф.Ш. Алиев, О.А. Молокова, В.Э. Гюнтер, И.А. Чернов, А.Г. Крутских, В.Ф. Алиев,
П.И. Лейманченко, С.Б. Азизов

ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Фуад Шамил оглы Алиев alifuad@yandex.ru

Цель исследования – путем проведения эксперимента обосновать преимущества компрессионных толстокишечных анастомозов, сформированных с помощью никелид-титановых (TiNi) проволочных устройств, относительно традиционных способов анастомозирования.

Материалы и методы. В ходе проведенного экспериментального исследования мы оценили качество компрессионного анастомоза толстой кишки по сравнению с лигатурным и механическим способами формирования соустья. Были созданы 3 экспериментальные группы, включающие беспородных собак: в 1-й группе ($n = 30$) компрессионные анастомозы формировались TiNi-имплантатами; во 2-й ($n = 25$) – циркулярными швейными аппаратами; в 3-й ($n = 25$) – лигатурным способом по Матешуку–Ламберу. В процессе исследования были изучены механическая прочность, эластичность и биологическая герметичность толстокишечных анастомозов, морфогенез анастомозов.

Результаты. Оптимальными считаем устройства для компрессионного создания анастомозов размерами 32×18 и 28×15 мм с диаметром провода 2,2 мм, силой межвиткового сдавления тканей 740 ± 180 г/мм². Компрессионный шов обладает более высокой физической герметичностью по сравнению с механическим ($W = -33,0$; $p < 0,05$) и ручным швами ($W = -28,0$; $p < 0,05$), а также более высокой эластичностью ($p < 0,05$) на протяжении всего срока исследования и более высокой биологической герметичностью ($p < 0,001$) с 3-х суток после операции. Установлены закономерности морфогенеза толстокишечных анастомозов, выделены 4 периода регенерации кишечного шва.

Заключение. Результаты экспериментального исследования по изучению компрессионного анастомоза толстой кишки TiNi-проволочными устройствами считаем серьезным основанием для внедрения этого способа анастомозирования в клиническую практику.

Ключевые слова: компрессионный шов, механический анастомоз, лигатурный шов, никелид-титановые имплантаты, эффект памяти формы, механическая прочность, биологическая герметичность, эластичность анастомоза, несостоятельность анастомоза, стеноз анастомоза, соединительная ткань, фиброциты, фибробласты, морфогенез толстокишечных анастомозов, плотность клеточного инфильтрата

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-2-14-26

Compression method of anastomosis of large intestines by implants with memory of shape: alternative to traditional sutures

F.Sh. Aliev, O.A. Molokova, V.E. Gyunter, I.A. Chernov, A.G. Krutskikh, V.F. Aliev, P.I. Leymanchenko, S.B. Azizov

Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Research objective. To prove experimentally the possibility of forming a compression colonic anastomoses using nickel-titanium devices in comparison with traditional methods of anastomosis.

Materials and methods. In experimental studies the quality of the compression anastomosis of the colon in comparison with sutured and stapled anastomoses was performed. There were three experimental groups in mongrel dogs formed: in the 1st series ($n = 30$) compression anastomoses nickel-titanium implants were formed; in the 2nd ($n = 25$) – circular stapling anastomoses; in the 3rd ($n = 25$) – ligature way to Mateshuk–Lambert. In the experiment the physical durability, elasticity, and biological tightness, morphogenesis colonic anastomoses were studied.

Results. Optimal sizes of compression devices are 32×18 and 28×15 mm with a wire diameter of 2.2 mm, the force of winding compression was 740 ± 180 g/mm². Compression suture has a higher physical durability compared to stapled ($W = -33.0$; $p < 0.05$) and sutured ($W = -28.0$; $p < 0.05$), higher elasticity ($p < 0.05$) in all terms of tests and biological tightness since 3 days ($p < 0.001$) after surgery. The regularities of morphogenesis colonic anastomoses allocated by 4 periods of the regeneration of intestinal suture.

Conclusion. Obtained experimental data of the use of compression anastomosis of the colon by the nickel-titanium devices are the convincing arguments for their clinical application.

Key words: compression suture, mechanical anastomosis, suture ligature, nickel-titanium implants, the shape memory effect, mechanical strength, biological integrity, elasticity anastomosis, anastomosis failure, stenosis of anastomosis, connective tissue, fibroblasts, fibroblasts, morphogenesis colonic anastomoses, the density of the cellular infiltrate

Введение

Проблема формирования надежного и безопасно-го хирургического шва в абдоминальной хирургии остается по сей день актуальной в связи с ростом частоты заболеваемости пациентов с доброкачественными и злокачественными образованиями толстой кишки [1–3]. Наряду с увеличением числа хирургических вмешательств на прямой и ободочной кишке, расширением их диапазона, они часто выполняются в условиях осложненного течения заболеваний, нередко у лиц пожилого или старческого возраста, страдающих тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Доля несостоятельности межкишечных соустьев в плановой хирургии прямой и ободочной кишки составляет 8–12 %, а при выполнении неотложных операций на дистальном отделе толстой кишки – 15–20 % [4–6]. Поэтому в настоящее время повышаются требования к технике операции, качеству и надежности хирургического шва толстой кишки.

Несмотря на постоянное совершенствование техники формирования толстокишечных анастомозов (от прецизионной техники операции до создания биологически активных шовных материалов), модернизацию современных сшивающих аппаратов, утверждать, что толстокишечный шов стал абсолютно безопасным, не приходится. Одним из главных недостатков традиционных способов соединения кишечных стенок является то, что шовные нити и металлические скрепки, являясь инородными включениями, удлиняют сроки регенерации тканей, вызывают развитие острой, а затем и хронической воспалительной реакции [2, 7].

Компрессионные способы межкишечного анастомозирования все чаще рассматривают как альтернативу традиционным швам. Это связано с лучшими условиями для регенерации тканей, непродолжительной воспалительной реакцией, оптимальными условиями кровообращения в зоне соустья, максимальным сохранением футлярного строения кишечной стенки [7–10]. Для формирования компрессионного шва применяют аппараты серии АКА, биофрагментирующиеся кольца, магнитные элементы [9, 11–13].

Последние 20 лет все больший интерес вызывают новые технологии компрессионного анастомозирования кишечных стенок при помощи никелид-титановых (TiNi) устройств, обладающих термомеханической памятью формы. Основой для создания сплавов с памятью формы послужило открытие в 1949 г. советскими физиками Г.В. Курдюмовым и Л.Г. Хандерсом явления термоупругого равновесия фаз в твердых телах. Суть его заключается в том, что если изделию из сплава в условиях высокой температуры придать некую геометрическую форму, а затем охладить до определенной температуры (в зависимости от марки сплава) и деформировать в пределах 10–15 %, то при повторном нагревании оно восстановит свою форму [14–17]. В этом проявляется так называемый эффект памяти

формы. Сплавы данного класса наряду с биохимической совместимостью с тканями организма обладают близким к живым тканям механическим поведением, что делает их биомеханически совместимыми [14, 16]. TiNi-материалы характеризуются оптимальным сочетанием удельного веса, прочности и пластичности, износо- и циклостойкости, коррозионной стойкости и значительным сопротивлением усталости [15]. Эти качественные свойства легли в основу разработки физико-биологических принципов создания имплантатов. Были установлены фундаментальные закономерности гистерезисного поведения тканей (закон запаздывания биологических тканей) [18]. Эластичное поведение живых тканей предъявляет определенные медико-технические требования к выбору имплантируемых в организм материалов. Оптимальный имплантат должен быть подобен по поведению живой ткани, а именно: иметь заданный гистерезис, проявлять соответствующий тканям уровень величины обратной деформации, обладать высокой степенью восстановления формы и значительным сопротивлением усталости. Как раз эти свойства TiNi-материалов обусловили их использование в качестве сдавливающих элементов при формировании компрессионных анастомозов: они не только соответствуют высоким медико-биологическим требованиям, но и обеспечивают заданную и постоянную силу компрессии между витками устройства, отторгаются и выводятся естественным путем из желудочно-кишечного тракта в оптимальные сроки, могут применяться неограниченное количество раз.

На сегодняшний день существует большое количество компрессионных устройств из различных материалов с памятью формы для создания анастомозов в колоректальной хирургии [2, 3, 5, 7, 10, 19, 20]. Однако конструктивные недостатки, связанные с размерами устройств, отсутствие стандартных унифицированных параметров для определенных участков толстой кишки и единой асептической технологии анастомозирования, проблемы с оптимальными сроками отторжения и эвакуации из просвета желудочно-кишечного тракта требуют дальнейших исследований (рис. 1, 2).

На наш взгляд, устройство для формирования компрессионного анастомоза должно быть простым, легким, надежным и удобным в техническом применении; оно должно обеспечивать равномерную дозированную компрессию тканей, соответствовать по габаритам анастомозируемым петлям кишечника, беспрепятственно эвакуироваться из организма. Этим требованиям в наибольшей степени отвечают устройства из проволочных TiNi-материалов (рис. 3).

Цель исследования – путем проведения эксперимента обосновать возможность формирования толстокишечных анастомозов с помощью новых конструкций из проволочных TiNi-сплавов, изучить преимущества

Рис. 1. Аппарат для формирования колоректальных анастомозов с рабочими головками

Рис. 2. Компрессионное устройство в виде 2 полусфер с TiNi-пружиной с памятью формы

Рис. 3. Компрессионные устройства овальной формы из никелида титана, состоящие из 3 взаимосоприкасающихся витков

и недостатки компрессионного шва по сравнению с традиционными способами анастомозирования.

Материалы и методы

Физико-технические параметры компрессионных устройств, а именно их сила и динамика сжатия между браншами, изучались на тензометрической установке УТР в Научно-исследовательском институте медицинских материалов и имплантатов с памятью формы

(г. Томск). Размеры конструкций определялись на основании морфометрических данных толстокишечной стенки.

Три экспериментальные группы из беспородных собак были сформированы по способу анастомозирования: 1-я группа ($n = 30$) – компрессионные анастомозы TiNi-имплантатами; 2-я ($n = 25$) – анастомозы сшивающими аппаратами; 3-я ($n = 25$) – ручные анастомозы по Матешуку–Ламберу (лигатурный способ).

Объем исследований включал изучение в динамике сроков миграции имплантатов путем проведения обзорных рентгенологических снимков брюшной полости. Первый снимок производился непосредственно после окончания операции для определения исходного положения имплантата, следующие – на 3, 5, 6-е сутки и далее ежедневно, если устройство не отторглось. Изучение механической прочности анастомозов ($n = 41$) проводилось методом пневмопрессии по В.П. Матешуку [21].

Эластичность сформированных анастомозов ($n = 32$) изучали, испытывая кишечные полоски, несущие различные анастомозы, на специальном стенде путем их растяжения на тензометрической установке УТР. Под эластичностью мы понимали способность тканей после допустимого растяжения восстанавливать и сохранять первоначальные размеры, целостность и структуру. Рассчитывалась величина остаточной деформации тканей, несущих анастомозы: чем больше величина относительной остаточной деформации, тем менее эластичным считали анастомоз.

Биологическая герметичность анастомоза исследовалась на проницаемость кишечной стенки грибковой микрофлорой (Gr+, Gr-). Всего выполнили 720 бактериальных посевов: по 240 с линий ручного, механического и компрессионного анастомозов. Предварительно было проведено изучение количественного и качественного состава микрофлоры толстой кишки у 10 подопытных собак из просвета кишки. После этого были изучены инфицированность и обсемененность линии анастомозов на 1, 3, 5, 7-е и 10-е сутки после операции. Под инфицированностью понимали определение частоты относительного высевания колоний микрофлоры с зоны соустья (%), под микробной обсемененностью – количественное определение колоний микрофлоры (тыс.).

Исследование микроскопической картины сформированных соустьев с помощью оптической микроскопии проводили на 274 гистологических срезах: компрессионных – 104, механических и ручных – по 85. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону и Слинченко. При изучении микроскопических препаратов оценивали динамику развития воспалительной реакции, особенности регенерации слизистого, подслизистого и мышечного слоев, структурно-функциональное восстановление футлярного строения кишечной стенки и динамику созревания коллагеновых волокон. Также выполняли исследования с применением растровой электронной микроскопии. На 1, 3, 7, 14, 21-е и 30-е сутки проводилась ко-

личественная и качественная оценка клеточного состава в зоне анастомоза.

Техника формирования терминальных анастомозов толстой кишки заключалась в том, что после резекции участка толстой кишки концы их перевязывались (рис. 4). На противобрыжечных поверхностях кишечной стенки делали поперечные разрезы длиной не более 4–6 мм, через которые вводили предварительно охлажденное компрессионное устройство с параллельно разведенными витками (по 1,5 витка в каждое из отверстий). После срабатывания эффекта памяти формы бранши сдавливали анастомозируемые кишечные стенки. Затем восстанавливалась первичная проходимость соустья путем рассечения тканей в окне устройства скальпелем в форме полумесяца. Кишечные раны ушивали по Матешеку–Ламберу. Аналогичный принцип анастомозирования соблюдали и при формировании анастомозов по типу «бок в бок».

Статистическую обработку материала выполняли с использованием программы Statistica 5.5. По каждому исследуемому признаку определяли среднее арифметическое значение (M) в доверительных интервалах (ДИ) $\pm 95\%$ и его стандартное отклонение (m). Оценку достоверности результатов проводили посредством критерия Стьюдента (t -критерий) и величины вероятности (p), различия оценивали как достоверные при $p \leq 0,05$ и $t \geq 2$. Для сравнения пар наблюдений в исследуемых группах применяли парный тест Стьюдента. Если распределение величин не подчинялось нормальному закону, для определения достоверных различий использовали тест Уилкоксона (W -критерий). Мы рассмотрели парную корреляционную зависимость и вычислили коэффициент ранговой корреляции по Спирмену (rS) с учетом критерия достоверности (p) (корреляционный анализ). При положительных значениях коэффициента ранговой корреляции связь между признаками оценивалась как прямая, при отрицательных – как обратная. При значениях коэффициента корреляции $> 0,7$ связь между признаками оценивалась как сильная, от 0,5 до 0,69 – как средняя, от 0,3 до 0,49 – как слабая, при значениях $< 0,29$ считали, что связь между признаками отсутствует [22].

Результаты

Используемые для создания терминальных толстокишечных анастомозов компрессионные устройства имели овальную форму и состояли из 3 взаимосприкасающихся витков. Оптимальная средняя сила межвиткового сдавливания составляла 740 ± 180 г/мм² и была более равномерной, чем в ранее применяемых конструкциях с 2 витками (табл. 1). Разница между максимальными и минимальными величинами компрессии в 3-витковых имплантатах составила $415,3 \pm 13,1$ г/мм² и была достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с 2-витковыми устройствами ($513,8 \pm 15,1$ г/мм²). Более равномерное отторжение устройства по всему пери-

Рис. 4. Схема формирования компрессионного анастомоза

Таблица 1. Распределение компрессионного усилия между витками в 2- и 3-витковых устройствах, г/мм² ($M \pm m$)

Зона испытания	2-витковые (n = 10)	3-витковые (n = 10)	t	p
Область разведения витков	1280,1 ± 17,3	1134,6 ± 14,6	6,45	< 0,001
Средняя часть	1023,5 ± 13,4	946,8 ± 11,9	4,29	< 0,001
Свободная часть	766,3 ± 11,1	718,7 ± 12,5	2,87	< 0,01

метру зоны соустья и, соответственно, одновременная регенерация тканей позволили снизить вероятность несостоятельности компрессионного анастомоза.

До отторжения устройства сохранялась постоянная компрессия, определяющая сроки его отторжения. Более высокие показатели компрессии могут вызвать отторжение конструкций из зоны анастомоза до увеличения прочностных свойств соустья и спровоцировать несостоятельность анастомоза или кровотечение.

Морфометрические исследования толстой кишки, проведенные на 30 трупах взрослых людей, показали, что наиболее приемлемыми и удобными являются размеры конструкций 32 × 18 и 28 × 15 мм с диаметром провода 2,2 мм (см. рис. 3).

Отторжение и миграция 3-виткового TiNi-компрессионного устройства после формирования терминальных соустьев толстой кишки происходила в среднем на 6-е (6,4 ± 1,3) сутки. Элиминация естественным путем осуществлялась в течение первых суток после отторжения.

Результаты исследования механической прочности терминальных компрессионных анастомозов в сравнении с механическими и лигатурными швами свидетельствовали о том, что компрессионный шов обладает более высокой физической герметичностью, чем механический ($W = -33,0; p < 0,05$) и ручной

($W = -28,0; p < 0,05$) швы. Компрессионный шов по прочности превосходил механический и лигатурный на 20–25 мм рт.ст., а на 3–5-е сутки его прочность составила 110–115 мм рт.ст., что более чем в 2 раза превышает нижнее пороговое допустимое давление (50 мм рт.ст.) (рис. 5).

Сравнительное изучение на специальном стенде эластичности кишечных полосок, несущих анастомоз, путем их растяжения на тензометрической установке показали, что величина относительной остаточной деформации при компрессионном шве, а следовательно и эластичность самого шва, достоверно выше во все сроки испытания, чем при механических и ручных соустьях ($p < 0,05$) (табл. 2). Показатели эластичности толстокишечных компрессионных анастомозов в поздние сроки мало отличаются от показателей эластичности неизменной стенки кишки, а при растяжении ручных и механических анастомозов сохраняется остаточная деформация тканей, свидетельствующая о худших анатомо-функциональных характеристиках этих анастомозов.

Таблица 2. Показатели эластичности кишечных тканей, несущих анастомозы

Способ формирования анастомоза	Эластичность
Ручной (n = 7)	3,24 ± 0,18
Механический (n = 7)	3,54 ± 0,24*
Компрессионный (n = 7)	2,34 ± 0,9**

Примечание. Здесь и в табл. 3, 5: * статистически не значимые показатели по сравнению с ручным швом ($p > 0,05$); ** достоверно отличающиеся показатели по сравнению с механическим и ручными швами ($p < 0,05$).

Количество колоний микроорганизмов, высеваемых с линии компрессионных анастомозов во все сроки наблюдения, было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем при тра-

Рис. 5. Сравнительные показатели механической прочности различных способов формирования терминальных толстокишечных анастомозов

диционных. Так, на 1-е сутки ($n = 6$) из линии компрессионных анастомозов было высеяно $86,3 \pm 2,5$ тыс. колоний, из механических – $534,5 \pm 21,7$ тыс., из ручных – $642,1 \pm 36,3$ тыс.; на 3–5-е сутки ($n = 12$): из компрессионных – $5,8 \pm 0,14$ тыс., из механических – $92,3 \pm 2,4$ тыс., из ручных – $99,2 \pm 2,1$ тыс. (табл. 3).

Таблица 3. Количество колоний высеваемых микроорганизмов ($M \pm m$), тыс.

Период наблюдения, сут	Количество анастомозов, n	Способ формирования анастомоза		
		ручной	механический	компрессионный
1-е	6	$642,1 \pm 36,3$	$534,5 \pm 21,7$	$86,3 \pm 2,5^{*/**}$
3–5-е	12	$99,2 \pm 2,1$	$92,3 \pm 2,4$	$5,8 \pm 0,14^{*/**}$
7–10-е	12	$0,35 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,008$	$0,021 \pm 0,001^{*/**}$

Результаты исследования внутрипросветной микрофлоры собак показали, что колонии *E. coli* составляли всего 12,91 % от общего числа микроорганизмов и определялись у $50,0 \pm 15,81$ % обследованных животных. Статистическая обработка результатов исследования свидетельствовала о том, что в генеральной совокупности колонии *E. coli* высеваются в 18,38–81,62 % ($p < 0,05$). Исходя из этого, мы пришли к заключению, что для определения биологической герметичности сформированных соустьев необходимо количественное определение как Gr+, так и Gr– микроорганизмов (табл. 4).

Инфицированность линии компрессионного терминального анастомоза на 1-е сутки после операции определялась в $52,03 \pm 6,21$ % посевов; на 3–5-е сутки микроорганизмы выявлялись лишь в $33,33 \pm 4,81$ %; на 7–10-е

сутки бактериальные колонии высевались в $11,45 \pm 3,24$ % (табл. 5).

Как видно из табл. 5, инфицированность компрессионного анастомоза с 3-х суток после операции была достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с традиционными анастомозами и составила 33 % против 61 % при механическом шве и 88 % при ручном (табл. 6).

Преимущество компрессионного шва определялось и на макропрепаратах, которые свидетельствовали об отсутствии очагов некроза, минимальном диастазе краев слизистой оболочки, ранней эпителизации (рис. 6–9).

Плотность клеточного инфильтрата в компрессионных анастомозах во все сроки наблюдения была достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с ручными и механическими соустьями, что свидетельствовало о менее выраженной воспалительной реакции (рис. 10).

В составе воспалительного инфильтрата в ручных и механических соустьях преобладали нейтрофильные лейкоциты, в то время как в компрессионных увеличивалось содержание фибробластов и фиброцитов, что свидетельствовало об активизации регенеративных процессов (рис. 11).

В целях оценки регенерации сформированных соустьев мы выполнили систематизированное сравнение динамики репаративных процессов и выделили в морфогенезе толстокишечных анастомозов 4 периода.

Первый период характеризовался развитием острой воспалительной реакции. В зоне анастомозов происходило изменение клеточного состава воспалительного инфильтрата с уменьшением в нем количества нейтрофильных лейкоцитов, увеличением количества лимфоцитов и фибробластов, уменьшением выраженности воспалительной инфильтрации, купированием нарушений кровообращения. Особенностью заживления ручных анастомозов являлась выраженная макрофа-

Таблица 4. Количественный и качественный состав микрофлоры толстой кишки собак и частота их выявления

Выделенная микрофлора	Количество колоний ($M \pm m$), тыс.	Процент	$M_{p\text{выб}} \pm m_{p\text{выб}}$, %	$M_{p\text{ген}}$, % ($p < 0,05$)
<i>Bifidobacterium</i>	$432,1 \pm 6,9$	26,44	100 ± 0	100
<i>Lactobacillus</i>	$393,2 \pm 5,8$	23,98	100 ± 0	100
<i>Enterococcus</i>	$312,8 \pm 3,4$	19,06	$80,0 \pm 12,64$	54,27–100
<i>St. epidermalis</i>	$273,4 \pm 4,3$	16,63	$60,0 \pm 15,49$	29,02–90,98
<i>E. coli</i>	$219,6 \pm 3,7$	12,91	$50,0 \pm 15,81$	18,38–81,62
<i>Pr. vulgaris</i>	$12,5 \pm 0,27$	0,73	$30,0 \pm 14,49$	1,02–58,98
<i>St. aureus</i>	$1,5 \pm 0,03$	0,09	$10 \pm 9,49$	0–28,98
<i>Candida</i>	$1,3 \pm 0,03$	0,08	$10 \pm 9,49$	0–28,98
<i>Pr. mirabilis</i>	$1,1 \pm 0,02$	0,07	$10 \pm 9,49$	0–28,98
<i>Enterobacter</i>	$0,28 \pm 0,006$	0,01	$10 \pm 9,49$	0–28,98

Примечание. $M_{p\text{выб}}$ – значение доли для выборочной совокупности; $m_{p\text{выб}}$ – средняя ошибка доли для выборочной совокупности; $M_{p\text{ген}}$ – значение доли для генеральной совокупности.

Таблица 5. Инфицированность толстокишечных терминальных анастомозов ($M_p \pm m_p$)

Период наблюдения, сут	Количество анастомозов, n	Способ формирования анастомоза, %		
		ручной	механический	компрессионный
1-е	48	77,08 ± 6,07	54,16 ± 7,11	52,03 ± 7,21
3–5-е	96	87,5 ± 3,37	61,45 ± 4,96	33,33 ± 4,81*/**
7–10-е	96	38,54 ± 4,96	28,12 ± 4,38	11,45 ± 3,24*/**

Рис. 6. Макропрепарат компрессионного толстокишечного анастомоза на 3-и сутки после операции: диастаз слизистых оболочек шириной 2–3 мм на стыке концов кишки; дно раневого дефекта покрыто фибрином; компрессионное устройство удалено

Рис. 7. Макропрепарат компрессионного толстокишечного анастомоза на 5-е сутки после операции: узкая зона гиперемии по линии анастомоза

гальная реакция, свидетельствующая о наличии хронического гранулематозного воспаления. В механических и компрессионных соустьях явления острой воспалительной реакции практически во всех случаях сохранялись до 7-х суток после операции, в лигатур-

Рис. 8. Макропрепарат компрессионного толстокишечного анастомоза на 7-е сутки после операции: складки слизистой оболочки плотно примыкают друг к другу, диастаз слизистых оболочек не превышает 1–2 мм

Рис. 9. Макропрепарат компрессионного толстокишечного анастомоза на 14-е сутки после операции: завершение эпителизации слизистой оболочки

ных анастомозах – до 14-х суток. В ручных и механических анастомозах в ранние сроки после операции происходило образование большого язвенно-некротического дефекта слизистой оболочки, заполненного фибринозно-гнойным экссудатом (рис. 12).

Второй период характеризовался эпителизацией слизистой оболочки и формированием первичного соединительнотканного рубца. В условиях уменьшения выраженности воспалительных изменений процесс регенерации эпителия и соединительной ткани развивался синхронно только в случае компрессионного анастомоза. При ручных и механических анастомозах наблюдался большой объем повреждения: шовный и скрепочный материалы, поддерживая воспалительный процесс, тормозили закрытие язвенного дефекта цилиндрическим эпителием. При формировании компрессионных соустьев эпителизация слизистой оболочки завершалась на 14-е сутки после операции, ручных – на 21-е сутки, механических – на 30-е сутки (рис. 13).

Рис. 10. Динамика изменения плотности клеточного инфильтрата

Рис. 11. Динамика изменения относительного количества фиброцитов и фибробластов в клеточном инфильтрате

В компрессионных анастомозах формировалась тонкая прослойка соединительной ткани на стыке концов кишки. В ручных и механических анастомозах за счет хронического воспаления формирование рубца затягивалось, имелись качественные и количественные особенности образующей его соединительной ткани.

Третий период характеризовался дифференцировкой эпителия слизистой оболочки и формированием окончательного соединительнотканного рубца. В компрессионных соустьях происходило восстановление защитного лимфоплазмодитарного слоя слизистой оболочки. В ручных и механических соустьях миграция лигатур и металлических скрепок в просвет кишки приводила к образованию вторичных язвенно-некротических дефектов слизистой оболочки, целостность лимфоплазмодитарного слоя не восстанавливалась.

Созревание рубца сопровождалось перестройкой тканей его волокнистого остова, упорядочением расположения коллагеновых фибрилл, увеличением плотности рубца, перекалибровкой кровеносных сосудов.

Основная масса рубца формировалась коллагеновыми волокнами I типа, спиралевидно скрученными (рис. 14). В межклеточном волокнистом компоненте происходило формирование основных типов коллагенов и специфической архитектоники соединительной ткани.

Рубец при компрессионном анастомозе состоит из коллагена I типа с небольшой примесью фибриллярных коллагенов III и V типов и сетеподобного коллагена IV типа (рис. 15). Соединительная ткань имеет выраженный волокнистый компонент, что является показателем сохранности механизма ауторегуляции роста соединительной ткани, устойчивости ее структуры и функционального состояния к биомеханическим и гуморальным влияниям. Коллагеновые волокна и их пучки в рубце соответствуют волокнофибрилярному типу строения соединительной ткани, что проявляется их ориентированностью вдоль линий напряжения, обусловленных механическими нагрузками [23]. Восстановление пространственной архитектоники, качественного и количественного состава

Рис. 12. Ручной анастомоз (7-е сутки после операции): широкий язвенный дефект валикообразно выступает в просвет кишечника. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 56$

Рис. 13. Компрессионный анастомоз (14-е сутки после операции): полная эпителизация зоны анастомоза. Растровая электронная микроскопия, $\times 33$

Рис. 14. Компрессионный анастомоз (45-е сутки после операции): рыхлая соединительная ткань в подслизистой основе состоит из широких толстых коллагеновых волокон, упорядоченно ориентированных. Растровая электронная микроскопия, $\times 1400$

Рис. 15. Компрессионный анастомоз (60-е сутки после операции): рыхлая неоформленная соединительная ткань состоит из коллагена I типа с небольшой примесью фибриллярных коллагенов III и V типов и сетчатого коллагена IV типа. Растровая электронная микроскопия, $\times 1300$

Рис. 16. Компрессионный анастомоз (45-е сутки после операции): пучки коллагеновых волокон в составе соединительнотканного рубца спиралевидно скручены. Сканирующая электронная микроскопия, $\times 2000$

соединительной ткани способствует усилению упругодеформативных и прочностных показателей соединительнотканного рубца.

При электронной микроскопии выявлено, что коллагеновые волокна спиралевидно скручены. Спиралевидное (жгутобразное) скручивание фибрилл в волокне и в пучке обеспечивает прочность новообразованной соединительной ткани, ограничивая скольжение составных элементов фибриллярного каркаса относительно друг друга при натяжении, обуславливая высокую прочность (рис. 16). Благодаря этому свойству извитые коллагеновые волокна способствуют растяжению ткани без растяжения самих волокон, вызывающих деформацию рыхлой соединительной ткани. Это особенно

Рис. 17. Компрессионный толстокишечный анастомоз (90-е сутки после операции): восстановление складчатости в зоне анастомоза, мышечная пластинка слизистой оболочки выражена почти на всем протяжении. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 56$

Рис. 19. Компрессионный толстокишечный анастомоз (90-е сутки после операции): восстановление непрерывности мышечного слоя в зоне анастомоза за счет врастания тяжей мышечных клеток в зону соединительнотканного регенерата. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 140$

важно при заживлении ручного и механического анастомозов, при которых соединительнотканый рубец широкий и должен обеспечить механическую прочность и растяжимость зоны анастомоза.

Четвертый период характеризовался развитием репаративной регенерации гладкомышечной ткани, что способствовало повышению эластичности анастомоза, улучшению его растяжимости и перистальтики. В компрессионных соустьях гладкомышечные клетки врастали в зону соединительнотканного рубца в подслизистой основе, благодаря чему происходило восстановление непрерывности мышечной пластинки слизистой оболочки и складчатости эпителия над линией анастомоза (рис. 17). В ручных и механических анастомозах восстановления складчатости слизистой оболочки в зоне анастомоза не произошло. Зона анастомоза выглядела как широкое углубление между двумя складками слизистой оболочки (рис. 18). Де-

30 мкм

Рис. 20. Лигатурный анастомоз (60-е сутки после операции): рыхлая неоформленная соединительная ткань состоит из 3 типов коллагеновых волокон: широких плоских пластин, длинных тонких нитей и очень тонких коллагеновых фибрилл. Растровая электронная микроскопия, $\times 1500$

Рис. 18. Механический толстокишечный анастомоз (90-е сутки после операции): зона анастомоза выглядит как углубление между складками слизистой оболочки кишки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 28$

формация складок слизистой оболочки в краях анастомоза сохранялась. Пролиферация гладкомышечных клеток, врастание их из мышечных оболочек анастомозируемых органов в рубец способствовали истончению последнего, что приводило к постепенному восстановлению непрерывности мышечного слоя на стыке концов кишки (рис. 19). В ручных и механических анастомозах целостность мышечного слоя кишечной стенки не восстанавливалась, соединительнотканый рубец оставался широким, так как при хроническом воспалительном процессе нарушалось созревание, ремоделиция и инволюция соединительной ткани в связи с отсутствием стимула к прекращению роста (рис. 20).

Показатели эластичности толстокишечных компрессионных анастомозов в поздние сроки мало отли-

чаются от показателей эластичности неизменной стенки кишки, при растяжении ручных и механических анастомозов сохраняется остаточная деформация тканей, свидетельствующая о худших анатомо-функциональных характеристиках этих анастомозов. При хроническом воспалительном процессе нарушается созревание соединительной ткани, так как нет стимула к прекращению ее роста.

Сопоставление частоты послеоперационных осложнений и несостоятельности анастомоза, летальности с помощью парного критерия Стьюдента свидетельствовали о том, что применение компрессионных анастомозов привело к улучшению непосредственных результатов операции по сравнению с механическими ($p < 0,01$) и ручными швами ($p < 0,01$). Так, послеоперационные осложнения при накладывании компрессионных анастомозов наблюдались в 13,35 % случаев, при механических — в 24,0 %, при ручном формировании соустья — в 28,0 %. Несостоятельность анастомоза в зависимости от способа его формирования имела место соответственно в 2,9; 8,0 и 12,0 % случаев.

Обсуждение

Впервые в эксперименте компрессионный шов пытался реализовать F. Denans в 1826 г. [24]. Позднее J. H. F. Henroz сообщил о возможности формирования компрессионного шва сдавливающими кольцами, снабженными иглами [25]. Наиболее широкое распространение и развитие идея компрессионного шва получила в 1892 г. благодаря В. Murphy, предложившему для наложения анастомоза на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) использовать устройство в виде двояковыпуклой пуговицы [25]. В настоящее время с учетом современных научных и технических достижений предпринимаются попытки возрождения этой методики [26–28].

Наибольший вклад в совершенствование методики компрессионного шва ЖКТ и теоретическое обоснование происходящих процессов, по нашему мнению, внес профессор Н. Н. Каншин. Самыми известными его разработками стали аппараты серии АКА (АКА-2, АКА-4, АКС). Применение этих аппаратов позволило в целом снизить долю несостоятельности толстокишечного анастомоза до 4,1–8,0 % по сравнению с лигатурными и механическими швами, а летальность — до 1,09–2,0 % [8, 29–33].

Некоторые авторы описывают применение компрессионных анастомозов на основе магнитного притяжения [35]. Однако негативное воздействие магнитного поля на ткани, неконтрольная и неравномерная компрессия нередко являлись причиной интерпозиции тканей, «эффекта гильотины», несостоятельности анастомоза.

В поисках оптимальных сдавливающих колец для создания компрессионного шва толстой кишки Т. Харди и соавт. (1985) предложили использовать био-

фрагментирующиеся кольца BAR на основе полигликолевой кислоты [36, 37]. Несостоятельность соустья после операций с применением колец BAR составляет 2,0–6,73 %, летальность 1,0–3,7 % [36–38], но нередко такие специфические осложнения, как частичная кишечная непроходимость (10,8–12,0 %), рубцовый стеноз анастомоза (1,0–4,0 %).

Поиск новых технологий компрессионного анастомозирования кишечных стенок при помощи TiNi-устройств видится нам вполне обоснованным в хирургической практике. Именно уникальные свойства TiNi-материалов делают их приемлемыми для использования в качестве сдавливающих элементов при формировании компрессионных анастомозов.

Применение компрессионных TiNi-устройств и аппаратов для формирования компрессионных анастомозов толстой кишки позволило снизить долю ранних и поздних послеоперационных осложнений в целом до 2,94 %, несостоятельности анастомоза в плановой хирургии — до 3,0 %, в неотложной хирургии — до 4,35 % [2, 3, 7, 20, 31].

Предложенные новые устройства и технология формирования толстокишечных анастомозов технически просты и достаточно асептичны. Просвет анастомозируемых кишечных петель вскрывается не более чем на 4–6 мм и лишь на период имплантации компрессионного устройства. После срабатывания эффекта памяти формы происходит равномерное дозированное сдавление тканей между витками устройства, что определяет их отторжение в безопасные сроки в среднем на 6-е ($6,4 \pm 1,3$) сутки. При этом формируется физически прочный и эластичный анастомоз, который в последующем становится более герметичным для внутрипросветной флоры кишечника, особенно начиная с 3-х суток после операции. Именно в эти сроки, вероятно, происходит дополнительное обсеменение микрофлорой зоны ручных и механических соустьев за счет фитильных свойств шовного материала и раневого канала вдоль нитей и крепок. Важно отметить, что полученные нами результаты отражают более объективную картину биологической герметичности анастомозов в отличие от исследований других авторов, где для оценки учитывались лишь колонии *E. coli*, которые, по нашим данным, составляли всего 12,91 % от общего числа микроорганизмов и определялись у $50,0 \pm 15,81$ % обследованных животных.

Преимущества и качественные характеристики компрессионных анастомозов подтвердили и морфологические исследования тканей.

Заключение

Результаты экспериментальных исследований по обоснованию возможности использования различных устройств из никелида титана при формировании анастомозов толстой кишки показали значительное преимущество качества соустья в части как физиче-

ской и биологической герметичности, так и эластичности и регенераторной репарации тканей, что привело к меньшему числу осложнений по сравнению с традиционными способами анастомозирования и являются весомой аргументацией для клинического их применения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;21(2):52–90. [Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2008. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Herald of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center with the RAMS 2010;21(2):52–90. (In Russ.)].
2. Кечеруков А.И. Разработка и применение компрессионных и дистракционных устройств из никелида титана в хирургии прямой и ободочной кишки. Дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень, 1998. 372 с. [Kecherukov A.I. Development and application of compression and distraction devices made of titanium nickelide in surgery of the colon and the segmented intestine. Thesis ... of doctor of medical sciences. Tyumen, 1998. 372 p. (In Russ.)].
3. Плотников В.В. Разработка и применение компрессионного циркулярного шва на ободочной и прямой кишке. Дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 2001. 352 с. [Plotnikov V.V. Development and application of compression circular suture on the colon and the segmented intestine. Thesis ... of doctor of medical sciences. Omsk, 2001. 352 p. (In Russ.)].
4. Сухоруков А.М., Киргизов И.В., Соляников В.Н., Тараденко Д.Н. Клиническая оценка межкишечных анастомозов в колопроктологии в зависимости от способа наложения шва. В сб.: Проблемы колопроктологии. Вып. 18. М., 2002. С. 232–6. [Sukhorukov A.M., Kirgizov I.V., Solyanikov V.N., Taradenko D.N. Clinical assessment of intestinal anastomosis in coloproctology depending on the suturing method. In collection: Coloproctology Issues. Issue 18. Moscow, 2002. Pp. 232–6. (In Russ.)].
5. Федотов В.В., Плотников В.В., Чинарев Ю.Б., Спирев В.В. Применение закрытого первично-отсроченного Т-образного конце-бокового толстокишечного анастомоза при осложненном раке левой половины ободочной кишки. Материалы научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы колопроктологии». М., 2005. С. 311–2. [Fedotov V.V., Plotnikov V.V., Chinaryov Yu.B., Spirev V.V. Application of closed primary-delayed T-shaped end-lateral colon anastomosis in complicated cancer of the left segmented intestine. Materials of scientific conference with international participation “Actual coloproctology issues”. Moscow, 2005. Pp. 311–2. (In Russ.)].
6. Ермолов А.С., Рудин Э.П., Оюн Д.Д. Выбор метода хирургического лечения обтурационной непроходимости при опухолях ободочной кишки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2004;2:4–7. [Ermolov A.S., Rudin E.P., Oyun D.D. Selection of surgical treatment method in obstructive ileus with tumors of the segmented intestine. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Journal 2004;2:4–7. (In Russ.)].
7. Алиев Ф.Ш., Понтер В.Э., Чернов И.А. Новые технологии в хирургии толстой кишки с применением никелид-титановых имплантатов. Тюмень: ООО «Печатник», 2012. 192 с. [Aliyev F.Sh., Gyunter V.E., Chernov I.A. New technologies in the colon surgery with application of titanium-nickelide implants. Tyumen: Pechatnik LLC, 2012. 192 p. (In Russ.)].
8. Каншин Н.Н., Воленко Р.А. Новый этап в развитии механического компрессионного шва. Актуальные проблемы колопроктологии. Тезисы докладов 5-й Всероссийской конференции с международным участием. Ростов-на-Дону, 2001. С. 234–5. [Kanshin N.N., Volenko R.A. New Stage in development of the mechanical compression suture. Actual coloproctology issues. Theses of reports at the 5th All-Russian conference with international participation. Rostov-on-Don, 2001. Pp. 234–5. (In Russ.)].
9. Каншин Н.Н., Воленко А.В., Воленко Р.А. Компрессионные анастомозы и формирование их аппаратами АСК в эксперименте и клинике. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2004;5:79–81. [Kanshin N.N., Volenko A.V., Volenko R.A. Compression anastomosis and its formation with ASC devices in experiments and in clinic. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogov = Surgery. N.I. Pirogov Journal 2004;5:79–81. (In Russ.)].
10. Дамбаев Г.Ц., Проскурин А.В., Дамбаев Е.Г. и др. Устройство для создания анастомоза «бок в бок». Авторское свидетельство на патент РФ № 02118511. [Dambayev G.Ts., Proskurin A.V., Dambayev E.G. et al. Device for formation of anastomosis with the “side-to-side” method. Author’s patent certificate of the Russian Federation No.02118511. (In Russ.)].
11. Massi G., Di Castro A., Brocato R. et al. Biofragmentable anastomosis ring in emergency surgery. Ann Chir Gynaecol 1997;86(4):357–9.
12. Rebuffat C., Rosati R., Montorsi M. et al. Clinical application of a new compression anastomotic device for colorectal surgery. Amer J Surg 1990;159(3):330–5.
13. Jansen A., Keeman J.N., Davies G.A. Early experiences with magnetic rings in resection of the distal colon. Neth J Surg 1980;32(1):20–7.
14. Понтер В.Э. Сплавы и конструкции с памятью формы в медицине. Дис. ... д-ра техн. наук. Томск, 1989. 357 с. [Gyunter V.E. Alloys and structures with shape memory in medicine. Thesis ... of doctor of medical sciences. Tomsk, 1989. 357 p. (In Russ.)].
15. Понтер В.Э. Новый биосовместимый сплав на основе никелид-титана для медицинских целей. В сб.: Материалы Международной конференции. Томск, 2001. С. 202. [Gyunter V.E. New biocompatible alloy based on titanium-nickelide for medical purposes. In collection: Materials of International conference. Tomsk, 2001. P. 202. (In Russ.)].
16. Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине. Под ред. В.Э. Понтера. Томск: Изд-во «НПП «МИЦ», 2007. С. 4–12. [Materials with shape memory and new technologies in medicine. Ed. by V.E. Gyunter. Tomsk: MIC NPP Publishing House, 2007. Pp. 4–12. (In Russ.)].
17. Ходоренко В.Н., Понтер В.Э., Ясенчук Ю.Ф. и др. Металлические имплантационные материалы в медицине. Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине. В сб.: материалы Международной конференции. Томск, 2004. С. 25–7. [Khodorenko V.N., Gyunter V.E., Yasenchuk Yu.F. et al. Metal implant materials in medicine. Biocompatible materials with shape memory and new technologies in medicine. In collection: Materials of International conference. Tomsk, 2004. Pp. 25–7. (In Russ.)].
18. Понтер В.Э. Закон запаздывания — основной закон биологической совместимости. В кн.: Биосовместимые материалы и имплантаты с памятью формы. Томск, 2001. С. 5–8. [Gyunter V.E. Law of delay

- as the major law of biological compatibility. In book: Biocompatible materials and implants with shape memory. Tomsk, 2001. Pp. 5–8. (In Russ.).
19. Плотников В.В., Чинарев Ю.Б., Ручкин В.И. и др. Устройства и аппараты с эффектом «памяти» формы в гастроэнтерологии и колопроктологии. Материалы Всероссийской конференции хирургов. Тюмень, 2003. С. 142. [Plotnikov V.V., Chinaryev Yu.B., Ruchkin V.I. et al. Devices and units with shape “memory” effect in gastroenterology and coloproctology. Materials of the All-Russian conference of surgeons. Tyumen, 2003. P. 142. (In Russ.).]
20. Устинова Е.Ю. Компрессионные анастомозы имплантатами с памятью формы в хирургии толстой кишки: экспериментально-клиническое исследование. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 1996. 213 с. [Ustinova E.Yu. Compression anastomosis with implants with shape memory in the colon surgery: experimental and clinical research. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Voronezh, 1996. 213 p. (In Russ.).]
21. Матешчук В.П. Наиболее простая и совершенная методика заживления ран кишечника. Дис. ... д-ра мед. наук. Ярославль, 1945. 492 с. [Matishchuk V.P. The simplest and perfect procedure of healing of intestine wounds. Thesis ... of doctor of medical sciences. Yaroslavl, 1945. 492 p. (In Russ.).]
22. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с. [Glants S. Biomedical statistics. Translation from english. Moscow: Praktika, 1999. 459 p. (In Russ.).]
23. Freyman T.M., Yannas I.V., Yokoo R., Gibson L.J. Fibroblast contraction of collagen-GAG matrix. *Biomaterials* 2001;22(21):2883–91.
24. Duce A.M., Badia de Yébenes A., Garcés G., Moreno González-Bueno C. Instrument for dilatation of stenotic colorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1990;33(2):160–1.
25. Егиев В.Н. Волшебный мир сшивающих аппаратов. М.: Центр, 1995. 176 с. [Egiev V.N. Wonderful world of suturing devices. Moscow: Center, 1995. 176 p. (In Russ.).]
26. Pezzuoli G. Anastomoses circulaires par compression. Une nouvelle pince mecanique. *Lyon Chir* 1988;2:180–2.
27. Pezzuoli G., Rebuffat C., Rosati R. Use of a new compression circular mechanical stapler in surgery of the large intestine. *G Chir* 1990;11(3):107–10.
28. Rosati R., Rebuffat C., Pezzuoli G. A new mechanical device for circular compression anastomosis. *Ann Surg* 1988;207(3):245–52.
29. Тимербулатов В.М., Гайнутдинов Ф.М., Куляпин А.В. и др. Реконструктивно-восстановительные операции при кишечных стомах. Актуальные проблемы колопроктологии. Тезисы докладов 1-го Съезда колопроктологов России с международным участием. Самара, 2003. С. 371–2. [Timerbulatov V.M., Gaynutdinov F.M., Kulyapin A.V. et al. Reconstructive and restorative surgery for intestinal stomas. Actual coloproctology issues. Theses of reports at the 1st Assembly of coloproctologists of Russia with international participation. Samara, 2003. Pp. 371–2. (In Russ.).]
30. Савченко Н.Ф., Ходаков В.В., Реброва Е.А., Кузьмин С.Н. Опыт применения компрессионных анастомозов при восстановлении непрерывности толстого кишечника у больных после операции Гартмана. Актуальные проблемы колопроктологии. Тезисы докладов конференции. Волгоград, 1997. С. 148–50. [Savchenko N.F., Khodakov V.V., Rebrova E.A., Kuzmin S.N. Experience of application of compression anastomosis for recovery of continuity of the colon in patients after the hartmann surgery. Actual coloproctology issues. Theses of reports at the conference. Volgograd, 1997. Pp. 148–50. (In Russ.).]
31. Wullstein C., Gross E. Compression anastomosis (AKA-2) in colorectal surgery: results in 442 consecutive patients. *Br J Surg* 2000;87(8):1071–5.
32. Сухов Б.С., Разбирин В.Н., Александров К.Р. и др. Опыт передних резекций прямой кишки при раке с использованием сшивных аппаратов для наложения круговых компрессионных анастомозов АСК-29. Актуальные проблемы колопроктологии. Тезисы докладов 1-го Съезда колопроктологов РФ. Самара, 2003. С. 296–7. [Sukhov B.S., Razbirin V.N., Alexandrov K.R. et al. Experience of anterior resection of the rectum for cancer with the use of ASC-29 suturing devices for application of circular compression anastomoses. Actual Coloproctology issues. Theses of reports at the 1st Assembly of coloproctologists of the Russian Federation. Samara, 2003. Pp. 296–7. (In Russ.).]
33. Яковлев С.И. Компрессионные анастомозы в желудочно-кишечной хирургии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995. 220 с. [Yakovlev S.I. Compression anastomoses in gastrointestinal surgery. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 1995. 220 p. (In Russ.).]
34. Кузьмин-Крутецкий М.И. Колоноскопия в диагностике и лечении хирургических заболеваний толстой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1998. 43 с. [Kuzmin-Krutetskiy M.I. Colonoscopy in diagnostics and treatment of surgical diseases of the colon. Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 1998. 43 p. (In Russ.).]
35. Мышкин К.И., Долгушин Н.Е., Франкфурт Л.А. Использование однорядного шва в хирургии желудочно-кишечного тракта. *Хирургия* 1991;7:57–9. [Myshkin K.I., Dolgushin N.E., Frankfirt L.A. Use of One-row suture in surgery of the gastrointestinal tract. *Khirurgiya = Surgery* 1991;7:57–9. (In Russ.).]
36. Fundamentals of Anorectal surgery. D.E. Beck, D.S. Wexner (eds.). New York: Mc Graw-Hill Inc., 1992. 304 p.
37. Di Castro A., Biancari F., Brocato R. et al. Intestinal anastomosis with the biofragmentable anastomosis ring. *Am J Surg* 1998;176(5):472–4.
38. Wang S.M., Lai I.R., Liang J.T., Chang K.J. Colorectal surgery using a biofragmentable anastomotic ring. *J Formos Med Assoc* 1996;95(10):798–801.
39. Мысливцев С.В., Плотников В.В., Чинарев Ю.Б. Компрессионный колоректальный анастомоз аппаратом АКШ. Медицина и охрана здоровья-98. Тезисы докладов Международного симпозиума. Тюмень, 1998. С. 94. [Myslivtsev S.V., Plotnikov V.V., Chinaryev Yu.B. Compression colorectal anastomosis with ACS devices. Medicine and health care-98. Theses of reports at the International symposium. Tyumen, 1998. P. 94. (In Russ.).]

Ручной колоанальный или аппаратный колоректальный анастомоз? Сравнительный анализ лапароскопических низких резекций прямой кишки

И.Л. Черниковский

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а

Контакты: Илья Леонидович Черниковский odindra@mail.ru

Цель исследования — сравнение непосредственных результатов лапароскопической интерсфинктерной резекции прямой кишки (ИСРПК) и ультранизкой передней резекции прямой кишки (УНПРПК).

Материалы и методы. Представлены результаты хирургического лечения 42 больных, прооперированных в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» с марта 2014 по январь 2015 г. Критериями включения являлись локализация нижнего края аденокарциномы сT1–3N0 на 2–5 см выше зубчатой линии и отсутствие признаков инвазии в сфинктер и леваторы. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю составили 24 пациента, перенесшие лапароскопическую УНПРПК, 2-ю — 18 больных, которым была проведена лапароскопическая ИСРПК. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, шкале прогнозирования послеоперационной летальности CR-POSSUM. Неoadъювантную химиолучевую терапию получили 32 пациента.

Результаты. Средняя продолжительность операций в группах достоверно не отличалась: 206 ± 46 мин против 216 ± 24 мин ($p = 0,72$). По объему средней кровопотери различия также были недостоверны: 85 мл против 113 мл ($p = 0,93$). Во всех случаях циркулярный и дистальный края резекции были интактны. У 18 (75 %) больных 1-й группы и у 14 (77,8 %) пациентов 2-й группы качество тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) было оценено по критериям Квирка как grade 3 (III степень злокачественности; $p = 0,83$). В 1-й группе осложнения, не потребовавшие повторного оперативного вмешательства, возникли в 5 (20,8 %) случаях: 3 (12,5 %) — несостоятельность анастомоза, 1 (4,2 %) — стриктура анастомоза с последующим бужированием и 1 (4,2 %) — задержка мочи. Послеоперационные осложнения во 2-й группе также наблюдались в 5 (27,8 %) случаях: некроз низведенной кишки — у 2 (11,1 %) больных и несостоятельность колоанального анастомоза — у 1 (5,6 %) потребовали повторной операции; 2 (11,1 %) пациентам выполнили бужирование в связи с установленной стриктурой анастомоза. Для оценки степени тяжести недержания кала через 1 мес после операции использовали шкалу констипации Векснера (Wexner constipation score): степень анального недержания оказалась достоверно выше во 2-й группе и составила 9,3 против 6,2 в 1-й группе больных. При выполнении УНПРПК расходных материалов потребовалось в среднем на 45 тыс. рублей больше, чем при ИСРПК.

Выводы. Обе хирургические методики сопоставимы по продолжительности хирургического вмешательства, объему интраоперационной кровопотери, качеству ТМЭ. Функционально УНПРПК с резервуаром является более предпочтительной.

Ключевые слова: колоанальный анастомоз, колоректальный анастомоз, тотальная мезоректумэктомия, низкий ректальный рак, рак прямой кишки, дистальный край резекции, лапароскопическая резекция, сфинктеросохраняющие операции, стриктура анастомоза, некроз низведенной кишки, несостоятельность анастомоза

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-2-27-35

Comparative analysis of laparoscopic low rectal resections

I.L. Chernikovskiy

Saint Petersburg Clinical Research-Practical Center for Specialized Medical (Oncology) Cares;
68a Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia

Objective: to study the immediate results of laparoscopic intersphincteric resection (ISR) and ultralow anterior resection (ULAR) of the rectum.

Subjects and methods. The results of surgical treatment in 42 patients operated on in the Saint Petersburg Clinical Research-Practical Center for Specialized Medical (Oncology) Cares in March 2014 to January 2015 are given. The inclusion criteria were the lower edge of cT1–3N0 adenocarcinoma 2–5 cm above the dentate line and no signs of invasion into the sphincter and levators. All the patients were divided into 2 groups: 1) 24 patients who had undergone laparoscopic ISR; 2) 18 patients who had laparoscopic ULAR. Both groups were matched for gender, age, body mass index, and CR-POSSUM predicted mortality scores. Thirty-two patients received neoadjuvant chemoradiotherapy.

Results. The mean duration of operations did not differ significantly in the groups: 206 ± 46 and 216 ± 24 min ($p = 0,72$). The differences in the mean volume of blood loss were also insignificant: 85 and 113 ml ($p = 0,93$). Circular and distal resection margins were intact in all the cases. In 18 (75 %) patients in Group 1 and in 14 (77,8 %) patients in Group 2, the quality of total mesorectumectomy (TME) was rated as grade 3 according to the Quirk criteria ($p = 0,83$). In Group 1, complications requiring no reoperation occurred in 5 (20,8 %) cases: anastomotic incompetence in 3 (12,5 %) cases, anastomotic stricture with further bougienage in 1 (4,2 %), and urinary retention in 1 (4,2 %). In Group 2, postoperative complications were also observed in 5 (27,8 %) cases: necrosis of the brought-out bowel in 2 (11,1 %) patients

and coloanal incompetence in 1 (5.6 %) required reoperation; 2 (11.1 %) patients underwent bougienage due to established anastomotic stricture. One month postoperatively, the Wexner constipation scoring system was used to rate the degree of encopresis: anal incontinence turned out to be significantly higher in Group 2 and amounted to 9.3 versus 6.2 in Group 1. ULAR required consumables costing an average of 45 000 rubles more than did ISR.

Conclusion. Both surgical procedures are comparable in the duration of a surgical intervention, the volume of intraoperative blood loss, and the quality of TME. ULAR with a reservoir is functionally more preferential.

Key words: coloanal anastomosis, colorectal anastomosis, total mesorectumectomy, low rectal cancer, rectal cancer, distal resection margin, laparoscopic resection, sphincter-sparing surgery, anastomotic stricture, necrosis of the brought-out bowel, anastomotic incompetence

Введение

Более чем половине больных раком прямой кишки требуется выполнение тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) из-за низкой локализации опухоли, при этом более чем у трети пациентов она исходно локализуется в нижеампулярном отделе. Одним из последствий хирургического лечения может быть значительное снижение качества жизни (КЖ) пациентов, поэтому разработка новых хирургических методик в этой области является актуальной [1–3]. Исследования, посвященные особенностям распространения опухоли прямой кишки, значительно расширили показания для сфинктеросохраняющих операций (ССО). Наиболее значимым для сохранения функции круговой мышцы является циркулярный край резекции, это обстоятельство требует тщательного выполнения ТМЭ. Кроме того, ряд исследований показывают, что минимальный клиренс по нижнему краю резекции со стороны слизистой оболочки может составлять всего 1 см (некоторые авторы указывают и 0,5 см), а отступ в дистальном направлении по мезоректальной клетчатке должен быть не менее 4 см [4–7]. Таким образом, очевидной является необходимость выполнения ТМЭ при локализации опухоли как в средне-, так и в нижеампулярном отделах прямой кишки [1, 2, 5, 6, 8].

Широкое внедрение в клиническую практику механических сшивающих аппаратов и предоперационной лучевой терапии позволило значительно расширить показания для выполнения ССО [5, 7, 9]. В целом ряде исследований уже доказана онкологическая адекватность ССО при средне- и нижеампулярном раке прямой кишки, предлагая тем самым сосредоточиться на оптимизации хирургических методик и совершенствовании реконструктивного этапа в целях снижения количества осложнений и улучшения КЖ больных [5, 8, 10, 11]. Оперативное лечение злокачественных опухолей, локализованных в дистальных отделах прямой кишки, сопровождается наибольшими трудностями при попытке сохранения нормальной способности к дефекации и других функций органов малого таза. Это связано как с неизбежным удалением ампулы прямой кишки и, иногда, части сфинктерного аппарата, так и со сложностями сохранения полноценной иннервации прямой кишки, анального канала и других органов малого таза, определяющих КЖ пациента.

До последнего времени активно обсуждался вопрос безопасности и онкологической целесообразности внедрения эндовидеохирургических технологий в оперативное лечение ректального рака. Сегодня эта тема достаточно освещена. Наиболее известные рандомизированные проспективные исследования, посвященные лапароскопическим резекциям прямой кишки (CLASICC, COLOR II, COREAN) [12–14], показали достоверно меньшую кровопотерю, более раннее восстановление функции кишечника и короткий срок стационарного лечения по сравнению с открытыми вмешательствами. По качеству мезоректумэктомии (МЭ) и соблюдению циркулярной границы резекции, лимфаденэктомии, частоте осложнений и летальности достоверных различий не было. Данные об отдаленных результатах лапароскопических резекций прямой кишки были опубликованы и оказались статистически достоверными. Так, по данным исследования COREAN, 3-летняя безрецидивная выживаемость в группах открытого и лапароскопического доступа не отличалась [15]. Исследование CLASICC продемонстрировало отсутствие статистических различий в группах сравнения в отношении общей и безрецидивной выживаемости при медиане наблюдения 62 мес [16]. Вышеуказанные обстоятельства, стремление к минимизации травмы и улучшению КЖ пациента способствовали широкому внедрению лапароскопических модификаций низкой передней, брюшно-анальной и интерсфинктерной резекций прямой кишки.

Впервые переднюю резекцию прямой кишки с формированием анастомоза в 1843 г. выполнил F. Reybard [17]. В СССР первым эту операцию провел Б.А. Петров в 1937 г., определив ее как «абдоминальную резекцию прямой кишки» [18]. В 1948 г. известным американским хирургом С.Ф. Dixon был внедрен термин «передняя резекция прямой кишки», обозначивший, что доступ осуществляется через переднюю брюшную стенку [19]. С 80-х годов прошлого столетия начали выделять внутрибрюшную резекцию, которая выполняется при локализации опухоли на 13–20 см выше анального края, переднюю резекцию, если опухоль расположена на 9–12 см выше, и низкую переднюю резекцию, применяемую при расположении опухоли на 6–8 см выше ануса [20]. Некоторые зарубежные авторы резекцию прямой кишки с анасто-

зом на 10 см выше края ануса обозначают как высокую переднюю резекцию прямой кишки, при расположении на уровне 6–10 см от ануса – как низкую переднюю, а на уровне 3–6 см – как ультранизкую переднюю резекцию прямой кишки (УНПРПК)[21].

В связи с внедрением в клиническую практику низкой передней резекции прямой кишки и УНПРПК, актуальным стало стремление уменьшить частоту осложнений, связанных с несостоятельностью колоректального анастомоза, которая варьирует от 3 до 30 % [22] и находится в обратной зависимости от расстояния между анастомозом и зубчатой линией. Ряд авторов убедительно демонстрируют увеличение риска симптомной несостоятельности одновременно с ростом размеров опухоли у пациентов мужского пола при интраоперационной кровопотере более 200 мл и отсутствии дивертивной стомы [23–25]. Известно, что в случае возникновения несостоятельности (даже при наличии стомы) приблизительно 8 % больных нуждаются в реоперации, а при отсутствии стомы доля релапаротомий возрастает до 58 % [26]. Таким образом, большинство хирургов склонны формировать превентивную кишечную стому при выполнении низкой передней резекции прямой кишки и УНПРПК. Иными словами, выполнение ТМЭ является показанием к формированию превентивной стомы.

В настоящее время ведутся дискуссии о том, какой вариант является более предпочтительным: наложение илеостомы или трансверзостомы? На решение этого вопроса в большей степени влияет методика формирования колотрансплантата для анастомоза (способ мобилизации селезеночного изгиба ободочной кишки и интраоперационные анатомические особенности).

Некоторые авторы указывают на характерную для эндовидеохирургического варианта низкой передней резекции прямой кишки и УНПРПК проблему адекватной оценки дистальной границы резекции во время операции [27]. Отсутствие возможности пальпаторной оценки дистального края опухоли во время наложения линейного степлера и отсечения прямой кишки заставляет прибегать к интраоперационному трансректальному пальцевому контролю, что является не вполне надежным методом. Для решения этой проблемы предлагается использовать интраоперационную ректоскопию и татуаж границ опухоли, но широкого применения данные методики не находят.

Более 40 % больных, перенесших низкую переднюю резекцию прямой кишки и УНПРПК, страдают от так называемого синдрома низкой передней резекции [28]. К характерным для него нарушениям относятся фрагментацию и недержание стула, недержание мочи и другие дизурические явления. Пути улучшения функциональных результатов низких резекций имеют два направления. Во-первых, это интраоперационное сохранение вегетативных нервов таза, чему способствует расширение возможностей для прецизионной

МЭ за счет 3D-визуализации, использование робот-ассистированных методик, совершенствование техник эндовидеохирургии. Во-вторых, это разнообразие способов формирования неоампулы прямой кишки, так как существующие варианты колопластики позволяют улучшать функциональные результаты операций. Например, J-образный резервуар (рекомендуемая длина 5 см) способствует снижению риска несостоятельности анастомоза при хорошем восстановлении накопительной функции уже в течение первого года после операции. Поперечная колопластика сопровождается несколько более высокой частотой несостоятельности анастомоза. Наиболее успешным оказалось формирование анастомоза «бок в конец» с запасом участка толстой кишки около 3 см [29]. Такой способ анастомозирования дает результаты, сопоставимые с результатами создания J-образного резервуара, но при этом проще в исполнении. Поиски «золотого стандарта» в формировании неоректум продолжаются (например, было доказано, что методика транспозиции илеоцекального комплекса [30] не продемонстрировала преимуществ перед традиционными и привела к большему количеству осложнений [31]). Несмотря на вышеописанные сложности, передняя резекция прямой кишки остается наиболее популярной операцией при дистальных опухолях.

Одновременно с совершенствованием методики передней резекции развивался принципиально иной способ реконструкции прямой кишки – брюшно-анальная резекция, основной целью которого было обеспечение возможности формирования анастомоза в глубине малого таза. Основоположником этого метода следует считать J. Hochenegg, который в 1888 г. впервые выполнил трансабдоминальную резекцию прямой кишки с «протаскиванием» или низведением толстой кишки в малый таз и подшиванием ее к анальному краю [32]. Позднее операция была популяризована G. Vascon, который впервые описал возможность выполнения этого вида вмешательства для низко расположенных опухолей путем выполнения задней сфинктеротомии [33]. В дальнейшем Б.А. Петров, Л.М. Нисневич и С.А. Холдин модифицировали метод брюшно-анальной резекции. Различают 2 варианта операции: с эвагинационным колоректальным анастомозом по Торнболлу и эвагинационным колоанальным анастомозом по Петрову–Нисневичу–Холдину. Несмотря на различия в течение 1-го этапа операции, в ходе 2-го этапа в обеих модификациях проводят отсечение избытка низведенной кишки. Большинство исследований убедительно свидетельствуют о неудовлетворительных функциональных результатах после брюшно-анальной резекции, поэтому активное внедрение циркулярных сшивающих аппаратов (степлеров) вытеснило этот вид вмешательства из арсенала европейских и американских хирургов [28].

Расширение показаний к ССО заставило вновь обратиться к трансабдоминальной резекции прямой кишки с низведением толстой кишки в малый таз и подшиванием ее к анальному краю, что способствовало появлению такого вида хирургического вмешательства, как интерсфинктерная резекция прямой кишки (ИСРПК), предложенная J.A. Lyttle и A.G. Parks в 1977 г. В 1994 г. ИСРПК была рекомендована R. Schiessel и соавт. для лечения низкого рака прямой кишки. Основное преимущество данной операции перед УНПРПК заключается в возможности сформировать ручной колоанальный анастомоз на таком предельно низком уровне, на котором аппаратный колоректальный анастомоз технически невозможен. Кроме того, ИСРПК позволяет включить в удаленный препарат частично или полностью внутренний сфинктер, тем самым понижая дистальную границу резекции практически до зубчатой линии. Целесообразность указанных вмешательств относительно принципов онкологического радикализма была обоснована рядом исследований [7, 34], однако вопрос определения показаний к такой операции остается открытым. Локализация опухоли на расстоянии 1,5–3,5 см от зубчатой линии определяет выбор хирурга в пользу ИСРПК, в то время как вовлечение в опухолевый процесс элементов сфинктера является очевидным противопоказанием [28, 35]. Наиболее существенным недостатком ИСРПК можно назвать синдром низкой передней резекции, развитие которого после удаления внутреннего сфинктера следует ожидать чаще, чем после передней резекции прямой кишки. По данным R.J. Heald и соавт., лишь 40 % больных, перенесших ИСРПК, не испытывают выраженных проблем с дефекацией [10]. В связи с этим разработано множество оригинальных методик формирования неоректум и неосфинктера при выполнении реконструктивного этапа операции [29, 36]. К наиболее распространенным относят J-образный резервуар и поперечную колопластику.

Ведутся дискуссии о необходимости формирования превентивной кишечной стомы при выполнении ИСРПК. Ряд авторов полагают, что этот этап является излишним, так как несостоятельность колоанального анастомоза, как правило, не приводит к перитониту [37, 38]. Тем не менее специфические для указанной операции осложнения, такие как некроз низведенной кишки, стриктура анастомоза и частота его несостоятельности [7], можно считать основанием для формирования превентивной кишечной стомы.

Вследствие широкого внедрения лапароскопической ИСРПК актуальной остается проблема выбора между трансанальным и трансабдоминальным извлечением препарата. Трансанальный способ удаления препарата служит промежуточным шагом к транслюминальным операциям в колоректальной хирургии, и, по мнению некоторых авторов, не уступает минила-

паротомии [39]. Исследователи, придерживающиеся противоположной точки зрения, указывают на более высокую частоту осложнений, связанных с трансанальным извлечением препарата [40]. Большинство из них говорят о необходимости наложения кисетного шва дистальнее опухоли для предотвращения имплантации опухолевых элементов во время операции [35]. Для повышения абластики авторы ряда публикаций рекомендуют начинать вмешательство с трансанального этапа [35, 41], что при использовании оборудования для трансанальной эндоскопической микрохирургии или монопорта открывает возможности для относительно нового хирургического приема – реверсивной МЭ.

В связи с тем, что при определенной локализации опухоли в прямой кишке показания к УНПРПК и ИСРПК совпадают, опубликованы ряд исследований, касающихся сравнения результатов этих 2 операций [38, 42, 43]. Обобщая накопленный опыт, можно отметить, что преимуществами УНПРПК являются возможность формирования менее трудоемкого резервуара способом «бок в конец», быстрое техническое исполнение анастомоза при помощи механического степлера, перспектива сохранения внутреннего сфинктера и небольшое количество осложнений. Однако применение ИСРПК прямой кишки с J-образным резервуаром и сохранением пуборектальной петли сопровождается близкими функциональными результатами, а формирование ручного колоанального анастомоза не требует использования дорогостоящего степлера и позволяет в ряде случаев обойтись без превентивной стомы. Кроме того, ИСРПК расширяет возможности для ССО и позволяет четко визуализировать дистальный край резекции.

Цель исследования – сравнение непосредственных результатов УНПРПК и ИСРПК, изучение частоты и характера функциональных нарушений после этих вмешательств, а также расчет их экономической составляющей.

Материалы и методы

В исследование вошли результаты хирургического лечения 42 больных дистальным раком прямой кишки, которые были прооперированы в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» с марта 2014 по январь 2015 г. Критериями включения являлись: локализация нижнего края опухоли на 2–5 см выше зубчатой линии, стадия заболевания cT1–3N0, отсутствие признаков инвазии в сфинктер и леваторы, гистологический тип опухоли – аденокарцинома. Всем больным в рамках предоперационного обследования выполнялись магнитно-резонансная томография малого таза с контрастированием, трансректальное ультразвуковое исследование, компьютерная томография грудной клетки

и брюшной полости, ректороманоскопия с биопсией, фиброколоноскопия. Неoadьювантную химиолучевую терапию (ХЛТ) с суммарной очаговой дозой 52 Гр на фоне радиомодификации кселодой 825 мг/м² 2 раза в сутки получили 32 пациента.

Проведен сравнительный анализ хирургического лечения у пациентов с нижнеампулярным раком прямой кишки. Оценивались продолжительность хирургического вмешательства, интраоперационная кровопотеря, послеоперационные осложнения, циркулярный, дистальный и проксимальный края резекции, качество ТМЭ по критериям Квирка. Функциональные результаты оценивались по шкале констипации Векснера (Wexner constipation score), а КЖ – по опроснику для больных с недержанием кала (Fecal incontinence quality of life, FIQL). Кроме того, были рассчитаны финансовые затраты учреждения для проведения УНПРПК и ИСРПК.

Результаты

Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 24 пациента, перенесшие лапароскопическую УНПРПК, 2-ю – 18 больных, которым была проведена лапароскопическая ИСРПК с формированием ручного колоанального анастомоза и поперечной колопластикой. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), шкале прогнозирования послеоперационной летальности CR-POSSUM (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика групп больных

Характеристика	УНПРПК, n = 24	ИСРПК, n = 18
ИМТ	23,8 ± 4,2	22,1 ± 3,9
Шкала CR-POSSUM, %	6,4 ± 3,1	6,1 ± 3,4
Возраст, годы	68,3 ± 10,4	71,2 ± 8,8
Женщины/мужчины	13/11	11/7
Неoadьювантная ХЛТ	19 (79,2 %)	13 (72,2 %)

Передняя резекция прямой кишки во всех случаях сопровождалась ТМЭ, формированием превентивной стомы (илеостомы – 6, трансверзостомы – 18) и 2-степерным анастомозом. У 6 (25 %) больных 1-й группы колоректальный анастомоз был дополнен J-образным резервуаром длиной 5 см, который формировался с использованием линейного сшивающего аппарата NTLC с регулируемой высотой закрытия скобки. В 2 случаях был выполнен анастомоз «бок в конец» с погружением головки циркулярного степлера в прос-

вет ободочной кишки и прошиванием по типу «бок в конец» на расстоянии 4–5 см от заглушенной культи ободочной кишки. Поперечная колопластика викриловой нитью 3/0 W9120 на колющей игле выполнялась 9 пациентам: 1-й ряд швов – обвивной непрерывный, 2-й – узловый.

Никому из пациентов 2-й группы не формировалась превентивная стома, во всех случаях проводилась мобилизация селезеночного изгиба ободочной кишки, колоанальный анастомоз накладывался вручную с применением викриловой нити 3/0 W9120 на колющей игле 2-рядным узловым швом. Девяти больным выполнили поперечную колопластику по той же ме-

Таблица 2. Характеристика хирургических вмешательств

Тип операции	УНПРПК	ИСРПК
Трансверзостомия	18	–
Илеостомия	6	–
Формирование J-образного резервуара	6	–
Формирование анастомоза «бок в конец»	2	–
Поперечная колопластика	9	9
Прямой анастомоз	7	9

тодике, что и в 1-й группе. Препарат всегда извлекался трансанально (табл. 2).

При выполнении лапароскопической УНПРПК в 1 случае не удалось адекватно определить каудальную границу резекции, и после удаления препарата был зафиксирован макроскопически положительный дистальный край. Операция была модифицирована в ИСРПК с интерсфинктерным иссечением культи прямой кишки, лапароскопической мобилизацией селезеночного изгиба ободочной кишки, низведением последней и формированием колоанального анастомоза. Отмечались сложности с пересечением кишки непосредственно над тазовым дном, но необходимость формирования 1-й, желательной вертикальной, линии степлерного шва на культе прямой кишки было обязательным. Эту задачу удалось облегчить путем установки 12-, а не 5-миллиметрового троакара в правом мезогастррии для дальнейшего проведения линейного степлера (рис. 1).

Основные сложности при выполнении ИСРПК возникли при лапароскопической мобилизации селезеночного изгиба. Этот этап операции должен быть обязательным и, в целях минимизации осложнений, связанных с повреждением капсулы селезенки и хвоста поджелудочной железы, должен выполняться в соответствии со следующим алгоритмом.

Рис. 1. Установка троакара и линейного степлера

1. Хирург, находясь справа от пациента, осуществляет диссекцию между фасцией Тольда и мезоколон вверх до нижнего края поджелудочной железы.

2. Из положения между разведенными нижними конечностями пациента хирург проводит латеральную мобилизацию ободочной кишки с пересечением селезеночно-ободочной связки и переходом в сальниковую сумку с помощью монитора над правым плечом больного и расположенным слева 5-миллиметровым троакаром для пересечения тканей.

3. В правом межреберье устанавливают дополнительный 5-миллиметровый троакар и, находясь справа от пациента, хирург пересекает желудочно-ободочную связку (рис. 2).

Рис. 2. Мобилизация селезеночного изгиба

Отмечались некоторые сложности с правильным расположением низведенной кишки в малом тазу при трансанальном извлечении препарата. При отсутствии лапароскопического контроля в момент извлечения, чтобы избежать перекрута и натяжения брыжейки перед формированием анастомоза, возобновляли пневмоперитонеум и визуально оценивали низведенную кишку.

Операции по времени средней продолжительности достоверно не отличались ($p = 0,72$). При выполнении УНПРПК (206 ± 46 мин) дополнительное время занимал этап формирования превентивной стомы, а при ИСРПК (216 ± 24) – мобилизация селезеночного изгиба ободочной кишки и трансанальный этап операции. Интраоперационная кровопотеря оказалась несколько выше во 2-й группе и составила 113 мл против 85 мл, однако различия были недостоверны ($p = 0,88$).

В обеих группах циркулярный и дистальный края резекции были интактны. У 18 (75 %) больных 1-й группы и у 14 (77,7 %) пациентов 2-й группы качество ТМЭ по критериям Квирка было оценено как grade 3 (III степень злокачественности; $p = 0,83$). Среднее значение степени анального недержания по шкале Векснера через 1 мес после операции оказалось достоверно выше во 2-й группе и составило 9,3 против 6,2 в 1-й группе больных. Послеоперационная летальность отсутствовала (табл. 3).

Таблица 3. Результаты операций

Показатель	УНПРПК	ИСРПК	<i>p</i>
Продолжительность операции, мин	206 ± 46	216 ± 24	0,72
Кровопотеря, мл	113,6	85,4	0,88
Качество ТМЭ grade 3 (%)	18 (75,0 %)	14 (77,7 %)	0,83
Шкала Векснера	6,2	9,3	0,01
Послеоперационная летальность	0	0	–

Разница в частоте осложнений между группами хотя и оказалась недостоверной ($p = 0,38$), однако структура их отличалась, 3 пациентам после ИСРПК потребова-

Таблица 4. Осложнения после проведенных операций

Показатель	УНПРПК	ИСРПК	<i>p</i>
Несостоятельность анастомоза	3	3	0,44
Дизурия	1	0	0,38
Стриктура анастомоза	1	2	0,38
Осложнения, потребовавшие повторного вмешательства	–	3	0,03
Всего	5	8	–

лось повторное вмешательство (табл. 4).

Послеоперационные осложнения в 1-й группе (20,8 %) были представлены несостоятельностью анастомоза у 3 (12,5 %) пациентов, стриктурой анастомоза с бужированием – у 1 (4,2 %), задержкой мочи – у 1 (4,2 %). Во всех случаях осложнения были купированы консервативными методами лечения. Частота послеоперационных осложнений во 2-й группе составила 27,8 %: некроз низведенной кишки, потребовавший формирования стомы, – у 2 (11,2 %), стриктура анасто-

моза с последующим бужированием – у 2 (11,1 %), несостоятельность колоанального анастомоза с повторным его формированием – у 1 (5,6 %) пациента.

Дополнительные затраты на расходные материалы для лапароскопической УНПРПК были обусловлены использованием одноразового эндоскопического линейного сшивающего аппарата (19 400 рублей) и кассет к нему (10 350 рублей) для пересечения прямой кишки дистальнее опухоли. При ИСРПК пересечение прямой кишки происходило трансанально, а после ее извлечения через анус – по проксимальной границе резекции без использования специальных устройств и, соответственно, без дополнительных финансовых затрат. Существенную разницу в стоимости между проведенными операциями обусловила методика формирования анастомоза. Для 1-й группы во всех случаях использовался циркулярный степлер (15 500 рублей), у 6 пациентов для формирования J-образного резервуара применяли линейное сшивающее устройство с 2 кассетами. Формирование колоанального анастомоза больным 2-й группы потребовало в среднем 3,3 упаковки викриловых нитей W9120 (770 рублей). Для формирования превентивных стом у больных, перенесших УНПРПК, истрачено в среднем 1,6 упаковки викриловых нитей W9120 (373 рубля). Таким образом, затраты на проведение УНПРПК в среднем на 1 пациента оказались на 45 тыс. рублей выше, чем на ИСРПК, при этом не учитывались расходы на последующее восстановление непрерывности кишечной трубки после УНПРПК. Медиана наблюдения за больными составила 6 мес.

Обсуждение

Сравнение УНПРПК и ИСРПК – не слишком популярная тема для исследований. Это связано с узким диапазоном совпадающих показаний к применению обеих методик. Так, локализация нижнего края опухоли в проекции зубчатой линии исключает выполнение УНПРПК и дает возможность рассматривать ИСРПК в качестве альтернативы брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Локализация опухоли на уровне 5 см и выше от зубчатой линии делает применение ИСРПК нецелесообразным и является несомненным показанием к УНПРПК. Однако у группы больных, включенных в исследование, есть несколько оснований для рассмотрения ИСРПК в качестве альтернативы УНПРПК. Во-первых, функциональные результаты УНПРПК оставляют желать лучшего. Во-вторых, учитывая реалии отечественной медицины, в небольших лечебных учреждениях циркулярного и линейного эндоскопических степлеров для проведения УНПРПК может не быть. В третьих, проблема соблюдения адекватного дистального клиренса при лапароскопической резекции прямой кишки прекрасно решается при ИСРПК.

В ходе исследования выявлены некоторые проблемные моменты, на которых стоит остановиться. Высокую частоту реопераций в группе больных, которым была проведена лапароскопическая ИСРПК, связывают с невозможностью адекватной оценки кровоснабжения низводимой кишки при извлечении ее через анус. При трансабдоминальном извлечении легче оценить низводимую кишку, правильно выбрать проксимальную границу резекции и, в случае необходимости, продолжить мобилизацию поперечной ободочной кишки после ушивания раны. Кроме того, при лапароскопической ИСРПК вызывает трудности правильное расположение низводимой кишки, особенно при трансанальном извлечении препарата. Два указанных выше обстоятельства привели к возникновению некроза низведенной кишки у 2 больных. Лапароскопическая УНПРПК с механическим анастомозом – более отработанная методика, сопровождающаяся менее тяжелыми осложнениями, но практически во всех случаях требующая формирования превентивной стомы и, соответственно, повторной операции. Ряд исследований показывают, насколько часто стома оказывается бесполезной в тех случаях, когда не возникает несостоятельности анастомоза, но опасения хирургов относительно возможного при этом перитонита заставляют ее формировать. В случае колоанального анастомоза вероятность развития перитонита при несостоятельности крайне мала, поэтому можно избежать повторного вмешательства ради создания дивертивной стомы.

По продолжительности хирургического вмешательства, объему интраоперационной кровопотери, качеству МЭ обе хирургические тактики – УНПРПК и ИСРПК – сопоставимы. Частота осложнений в группах также достоверно не отличалась, однако во 2-й группе повторные вмешательства потребовались 3 (16,7 %) пациентам. Возможно, такой высокий показатель реопераций связан с тем, что методика лапароскопической интерсфинктерной резекции только осваивается. Будем надеяться, что в дальнейшем этот показатель будет снижен. Функционально УНПРПК с резервуаром является более предпочтительной, однако при использовании методики резервуарного колоанального анастомоза и сохранении порции внутреннего сфинктера при выполнении ИСРПК результаты обеих операций могут быть близки. Затраты на ИСРПК в среднем на 45 тыс. рублей меньше, чем затраты на переднюю резекцию прямой кишки.

Вероятно, следует и дальше продолжать исследование, отрабатывать лапароскопическую методику ИСРПК как с трансанальным, так и с трансабдоминальным извлечением препарата, а также проследить более долгосрочные функциональные результаты обеих операций.

1. Бондарь Г.В., Башеев В.Х., Думанский Ю.В. Успехи и проблемы лечения рака прямой кишки. Новообразования 2009; 3–4:19–24. [Bondar G.V., Basheev V.H., Dumansky Yu.V. Successes and problems of rectal cancer management. Novoutvoreniya = Neoplasms 2009;3–4:19–24. (In Russ.)].
2. Пикунов Д.Ю., Кашников В.Н., Джанаев Ю.А., Рыбаков Е.Г. Отдаленные результаты сохранения элементов наружного сфинктера при нижеампулярном раке прямой кишки. Клиническая онкология 2011;1:43–6. [Pikunov D.Yu., Kashnikov V.N., Djanaev Yu.A., Rybakov E.G. Long-term results of external sphincter elements preservation at rectal lower ampulla cancer. Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology 2011;1:43–6. (In Russ.)].
3. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009;59(4):225–49.
4. Karanjia N.D., Schache D.J., North W.R., Heald R.J. “Close shave” in anterior resection. Br J Surg 1990;77(5):510–2.
5. Leo E., Belli F., Andreola S. et al. Total rectal resection and complete mesorectum excision followed by coloendoanal anastomosis as the optimal treatment for low rectal cancer: the experience of the National Cancer Institute of Milano. Ann Surg Oncol 2000;7(2):125–32.
6. Martin S.T., Heneghan H.M., Winter D.C. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. Brit J Surg 2012;99(5):603–12.
7. Tilney H.S., Tekkis P.P. Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphincteric resection for low rectal cancer. Colorectal Dis 2008;10(1):3–15.
8. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Еропкин П.В. и др. Проктэктомия с сохранением элементов наружного сфинктера в хирургии нижеампулярного рака прямой кишки. Хирургия 2008;9:10–5. [Vorobyev G.I., Shelygin Yu.A., Eroпкиn P.V. et al. Proctectomy with preservation of external sphincter elements in surgery of rectal lower ampulla cancer. Khirurgiya = Surgery 2008;9:10–5. (In Russ.)].
9. Enker W.E. Total mesorectal excision – the new golden standard of surgery for rectal cancer. Ann Med 1997;29(2):127–33.
10. Heald R.J., Moran B.J., Ryall R.D. et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. Arch Surg 1998;133(8):894–9.
11. Jehle E.C., Haehnel T., Starlinger M.J., Becker H.D. Level of the anastomosis does not influence functional outcome after anterior rectal resection for rectal cancer. Am J Surg 1995;169(1):147–52.
12. Guillou P.J., Quirke P., Thorpe H. et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial) multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;365(9472):1718–26.
13. Kang S.B., Park J.W., Jeong S.Y. et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010;11(7):637–45.
14. van der Pas M.H., Haglind E., Cuesta M.A. et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(3):210–8.
15. Jeong S., Park J., Nam B. et al. 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;15(7):767–74.
16. Green B., Marshall H., Collinson F. et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. Br J Surg 2013;100(1):75–82.
17. Reybard J.F. Mémoire sur une tumeur cancéreuse affectant l'illiaque du colon: ablation de la tumeur et de l'intestin. Bull Acad Roy Méd 1833;2.
18. Петров Б.А. Абдоминальная резекция прямой кишки. В кн.: Труды Института скорой помощи им. Склифосовского. М.: Медгиз, 1943. С. 256–64. [Petrov B.A. Abdominal proctectomy. In book: Treatises of Sklifasovsky Ambulance Institute. Moscow: Medgiz, 1943. Pp. 256–64. (In Russ.)].
19. Dixon C.F. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. Ann Surg 1948;128(3):425–42.
20. Лыткин М.И., Клур В.Ю., Чалисов И.А. Сравнительная оценка проксимальных резекций по поводу рака прямой кишки. Вестник хирургии 1989;8:38–42. [Lytkin M.I., Klur V.Yu., Chalisov I.A. Comparative assessment of proximal resections made for rectal cancer. Vestnik khirurgii = Herald of Surgery 1989;8:38–42. (In Russ.)].
21. Polglase A.L., McMurrick P.J., Tremayne A.B., Bhathal P.S. Local recurrence after curative anterior resection with principally blunt dissection for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Dis Colon Rectum 2001;44(7):947–54.
22. Lee M.R., Hong C.W., Yoon S.N. et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. Hepatogastroenterology 2006;53(71):682–6.
23. Law W.I., Chu K.W., Ho J.W., Chan C.W. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. Am J Surg 2000;179(2):92–6.
24. Peeters K.C., Tollenaar R.A., Marijnen C.A. et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. Br J Surg 2005;92(2):211–6.
25. Wang L., Gu J. Risk factors for symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer with 30 Gy/10 f/2 w preoperative radiotherapy. World J Surg 2010;34(5):1080–5.
26. Shiomi A., Ito M., Maeda K. et al. Effects of a diverting stoma on symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis of 1,014 consecutive patients. J Am Coll Surg 2015;220(2):186–94.
27. Хубезов Д.А. Выбор методики и границ лапароскопической передней резекции прямой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Рязань, 2009. [Khubezov D.A. Choice of methods and limits of laparoscopic anterior resection of rectum. Authors abstract of thesis of ... doctor of medical sciences. Ryazan, 2009. (In Russ.)].
28. Царьков П.В., Тулина И.А. Некоторые спорные вопросы истории развития хирургии рака прямой кишки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2012;1:53–57. [Tsarkov P.V., Tulina I.A. Several outstanding issues of rectal surgery development. Khirurgiya. Zhurnal im N.I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Journal 2012;1:53–57. (In Russ.)].
29. Rubin F., Douard R., Wind P. The functional outcomes of coloanal and low colorectal anastomoses with reservoirs after low rectal cancer resections. Am Surg 2014;80(12):1222–9.
30. Rink A.D., Haaf F., Knupper N., Vestweber K.H. Prospective randomised trial comparing ileocaecal interposition and colon-J-pouch as rectal replacement after total mesorectal excision. Int J Colorectal Dis 2007;22:2:153–60.
31. Hamel C.T., Metzger J., Curti G. et al. Ileocecal reservoir reconstruction after total mesorectal excision: functional results of the long-term follow-up. Int J Colorectal Dis 2004;19(6):574–9.
32. Hochenegg J. Die sakrale methode der extirpation von mastdaimkrebsen nach Prof. Kraske. Wien Klin Wochensh 1888;1:254.
33. Bacon H.E. Evaluation of sphincter muscle preservation and reestablishment of continuity in the operative treatment of rectal and sigmoidal cancer. Surg Gynecol Obstet 1945;81:113.
34. Schumpelick V., Braun J. Intersphincteric rectum resection with radical mesorectum excision and colo-anal anastomosis Chirurg 1996;67(2):110–20.
35. Pavlidis T.E., Pavlidis E.T., Sakantamis A.K. The role of intersphincteric resection in very low rectal cancer. Letter to the Editor. Society of surgical oncology.
36. Панкратов И.В., Клоков С.С., Кошель А.П. Способ выбора оперативного вмешательства при низком раке прямой кишки. 3-й съезд хирургов Сибири и Дальнего Востока. Томск, 2009. С. 113–4. [Pankratov I.V., Klokov S.S., Koshel A.P. Surgery choice method at lower rectum cancer.

- 3rd Congress of surgeons of Siberia and Far East. Tomsk, 2009. Pp. 113–4. (In Russ.).
37. Чеканов М.Н., Штофин С.Г., Якушенко В.К. Интерсфинктерная интрапуборектальная резекция в хирургии дистального прямокишечного рака. Новый хирургический архив 2001;1(1). [Chekanov M.N., Shtofin S.G., Yakushenko V.K. Intersphincter intrapuborectalis resection in surgery of distal rectal cancer. *Novyi khirurgicheskiy arkhiv = New Surgery Archive* 2001;1(1). (In Russ.)].
38. Щепотин И.Б., Колесник Е.А., Приймак В.В. Эволюция сфинктер-сохраняющей хирургии у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки. Клиническая онкология 2013;4:16–20. [Schepotin I.B., Kolesnik E.A., Priymak V.V. Evolution of sphincter-preserving surgery in patients with cancer of rectal lower ampulla. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology* 2013;4:16–20. (In Russ.)].
39. Denost Q., Adam J.P., Pontallier A. et al. Laparoscopic total mesorectal excision with coloanal anastomosis for rectal cancer. *Ann Surg* 2015;261(1):138–43.
40. Bretagnol F., Rullier E., Couderc P. et al. Technical and oncological feasibility of laparoscopic total mesorectal excision with pouch coloanal anastomosis for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2003;5(5):451–3.
41. Расулов А.О., Мамедли З.З., Кулусhev В.М. и др. Лапароскопическая интерсфинктерная брюшно-анальная резекция прямой кишки по поводу нижнеампулярного рака с трансанальным удалением препарата, формированием толстокишечного J-образного резервуара и колоанального анастомоза. Эндоскопическая хирургия 2014;20(1):42–7. [Rasulov A.O., Mamedli Z.Z., Kulushev V.M. et al. Laparoscopic intersphincter abdominoanal resection of rectum for rectal lower ampulla cancer with transanal resection of surgical specimen, formation of colonic J-pouch and coloanal anastomosis. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery* 2014;20(1):42–7. (In Russ.)].
42. Benoist S., Panis Y., Boleslawski E. et al. Functional outcome after coloanal versus low colorectal anastomosis for rectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 1997;185(2):114–9.
43. Hiranyakas A., Ho Y.H. Laparoscopic ultralow anterior resection versus laparoscopic pull-through with coloanal anastomosis for rectal cancers: a comparative study. *Am J Surg* 2011;202(3):291–7.

Валидация и первые результаты клинического применения модуля EORTC QLQ PRT-23 для оценки качества жизни больных лучевым ректитом

О.Э. Луцевич¹, Е.С. Лытасова², М.П. Толстых^{1,3}, В.Г. Ширинский^{1,3}, В.В. Варясин³

¹Кафедра факультетской хирургии № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; Россия, 129128, Москва, ул. Будаиская, 2;

²НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «Российские железные дороги»; Россия, 129128, Москва, ул. Будаиская, 2;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3

Контакты: Евгения Сергеевна Лытасова slamp4ka@mail.ru

Цель исследования — провести языковую адаптацию и апробацию в клинической практике модуля EORTC QLQ PRT-23 — метода оценки качества жизни, разработанного нами совместно с Группой оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака (European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire group, EORTC QLQ group).

Материалы и методы. Выполнено инициативное исследование по языковой адаптации модуля EORTC QLQ PRT-23. Разработанный опросник апробирован в клинической практике. Критериями включения пациентов ($n = 176$) в исследование послужили: успешно проведенная радикальная противоопухолевая терапия, срок давности лучевой терапии (ЛТ) на органы малого таза не менее 3 мес, клинически (0–IV стадии по шкале RTOG/EORTC (Radiation therapy oncology group — Радиологическая онкологическая группа)) и эндоскопически подтвержденные признаки развившегося лучевого ректита (0–IV стадии по М.С. Бардычеву), отсутствие рецидива основного заболевания за все время наблюдения, исполнение пациентом предложенного протокола исследования и доступность больного для наблюдения.

Результаты. Диапазон проведенной ЛТ у больных, включенных в протокол исследования: 61 (34,6 %) пациент — суммарная очаговая доза ЛТ не выше уровня толерантных значений для слизистой оболочки прямой кишки (от 60 до 70 Гр); у 115 (65,4 %) больных диапазон лучевой нагрузки составил от 70 до 80 Гр. От момента завершения указанного радикального лечения до включения в наше исследование прошло не менее 3 мес.

При использовании модуля QLQ PRT-23 различия между RTOG/EORTC 0 и группами RTOG/EORTC II–IV: $p_{0-II} < 0,02$; $p_{0-III} < 0,0001$; $p_{0-IV} < 0,0006$. При использовании опросников EORTC QLQ C-30 и QLQ PRT-23 в группе RTOG/EORTC III ($n = 7$) и в группе RTOG/EORTC 0: $p_{0-III} < 0,002$.

При оценке совместно базовым опросником QLQ C-30 и разработанным модулем QLQ PRT-23, сопоставлении больных по RTOG/EORTC I, II, IV стадий с RTOG/EORTC 0 между группами не наблюдается статистически значимой разницы: $p_{0-I} < 0,81$; $p_{0-II} < 0,07$; $p_{0-IV} < 0,07$ соответственно.

При использовании только модуля QLQ PRT-23 получены достоверно различные результаты между группой пациентов без хронического лучевого ректита (стадия 0) и пациентами с эндоскопическими проявлениями лучевого ректита III и IV стадий выраженности ($p_{0-III} < 0,0006$; $p_{0-IV} < 0,0004$). Значения опросников EORTC QLQ C-30 и QLQ PRT-23 статистически достоверно отличались у больных с эндоскопически подтвержденным лучевым ректитом от пациентов без лучевого ректита ($p_{0-I} < 0,03$; $p_{0-II} < 0,02$; $p_{0-III} < 0,0016$; $p_{0-IV} < 0,00009$).

Выводы. Опросник EORTC QLQ C-30, дополненный модулем QLQ PRT-23, может применяться у больных хроническим лучевым ректитом для оценки показателя качества жизни, определения интегральных значений в динамике (до, в процессе и после лечения), для информированного вовлечения больного в процесс лечения и оценки его удовлетворенности проводимой терапией. Но этот метод оценки нельзя применять для стадирования хронического лучевого ректита.

Ключевые слова: качество жизни, модуль EORTC QLQ PRT-23, опросник EORTC QLQ C-30, лучевые ректиты, комбинированное лечение, комплексное лечение

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-2-36-40

Validation and the first results of clinical use of an EORTC QLQ PRT-23 module to assess quality of life in patients with radiation-induced rectitis

O.E. Lutsevich¹, E.S. Lytasova², M.P. Tolstykh^{1,3}, V.G. Shirinsky^{1,3}, V.V. Varyasin³

¹Faculty Surgery Department One, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 2 Budaiskaya St., Moscow, 129128, Russia;

²N.A. Semashko Central Clinical Hospital Two, ОАО "Russian Railways"; 2 Budaiskaya St., Moscow, 129128, Russia;

³City Clinical Hospital Fifty-Two; 3 Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia

Objective: to make the language adaptation and testing of an EORTC QLQ PRT-23 module, a method to assess quality of life, which has been elaborated in conjunction with the European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire group (EORTC QLQ group), in clinical practice.

Subjects and methods. An initiative study of the language adaptation of the EORTC QLQ PRT-23 module was completed. The elaborated questionnaire was tested in clinical practice. The criteria for including patients ($n = 176$) in the study were successful radical antitumor therapy; at least three months' duration of small pelvic radiotherapy (RT); clinical Stage 0–IV according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and EORTC; and endoscopically verified signs of developed radiation-induced proctitis (Stages 0–IV after M.S. Bardychev); no recurrence of the underlying disease throughout the follow-up; patient compliance; availability of a patient to be followed.

Results. The range of performed RT in the patients included in the study protocol was as follows: 61 (34.6 %) patients had a total focal dose of RT, which was not higher than the tolerance values for the rectal mucosa (from 60 to 70 Gy); 115 (65.4 %) patients had a radiation dose range of 70 to 80 Gy. At least 3 months passed from the completion of the given RT to the study inclusion.

With the EORTC QLQ PRT-23 module, the differences between RTOG/EORTC 0 and RTOG/EORTC II–IV groups were as follows: $p_{0-II} < 0.02$, $p_{0-III} < 0.0001$, and $p_{0-IV} < 0.0006$. When the EORTC QLQ C-30 and QLQ PRT-23 in RTOG/EORTC III group ($n = 7$) and the RTOG/EORTC 0 group, this was $p_{0-III} < 0.002$.

Assessment of the QLQ C-30 and QLQ PRT-23 modules and comparison of patients with RTOG/EORTC Stages I, II, and IV and those with RTOG/EORTC stage 0 revealed no statistically significant group difference: $p_{0-I} < 0.81$, $p_{0-II} < 0.07$, and $p_{0-IV} < 0.07$, respectively.

The use of the QLQ PRT-23 module only yielded significantly different results between the patients without chronic radiation-induced proctitis (Stage 0) and those with the endoscopic manifestations of Stages III and IV radiation-induced proctitis ($p_{0-III} < 0.0006$; $p_{0-IV} < 0.0004$). The values of the EORTC QLQ C-30 and QLQ PRT-23 questionnaires were statistically significantly different in the patients with endoscopically verified radiation-induced proctitis and in those without this condition ($p_{0-I} < 0.03$; $p_{0-II} < 0.02$; $p_{0-III} < 0.0016$; $p_{0-IV} < 0.00009$).

Conclusion. The EORTC QLQ C-30 and QLQ PRT-23 questionnaires may be used in the patients with chronic radiation-induced proctitis for assessment of the quality-of-life index, for determination of the integral values over time (before, during, and after treatment), for informed involvement of a patient during treatment, for estimation of patient satisfaction with the therapy performed. The EORTC QLQ C-30 questionnaire supplemented by the QLQ PRT-23 module is a subjective method. Our study provided support for the fact that the QLQ C-30 and QLQ PRT-23 questionnaires for staging chronic radiation-induced proctitis must be used in combination with any third questionnaire.

Key words: quality of life, EORTC QLQ PRT-23 module, EORTC QLQ C-30 questionnaire, radiation-induced proctitis, combined treatment, combination treatment

Введение

Одно из ведущих мест в комбинированном и комплексном лечении больных злокачественными новообразованиями органов малого таза занимает лучевая терапия (ЛТ), при этом проведение ее неизбежно сопровождается специфическими реактивными изменениями кожи, мягких тканей, органов малого таза [1, 2]. Клинические проявления, связанные с развитием лучевого ректита/колита (тенезмы, боли в области заднего прохода, выделения слизи и/или крови из прямой кишки и т. д.), несмотря на выздоровление по основному (онкологическому) заболеванию, приводят к изменению привычного для пациента качества жизни (КЖ). Трудности в изложении жалоб, специфика необратимых поздних лучевых изменений, рецидивирующее (несмотря на проводимую терапию) течение хронического лучевого ректита/колита, — все это затрудняет своевременную диагностику и лечение [3].

Радиационный гастроэнтерит и колит (K52.0), согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в настоящий момент рассматриваются как отдельная нозология, требующая специальной подготовки и клинического опыта врача, определенного подхода к лечению, в том числе к оценке показателя КЖ и проч. [4].

В настоящий момент модуль EORTC QLQ PRT-23 находится на IV этапе клинического международного исследования, в ходе которого планируется провести его

апробацию с участием большего количества пациентов в целях выполнения психометрического анализа и окончательной культурной адаптации модуля. Опросник EORTC QLQ C-30 [5–7], дополненный модулем QLQ PRT-23, в будущем позволит врачам-клиницистам более точно дифференцировать и конт-ролировать побочные эффекты, оценивать хронические лучевые проктиты, связанные с проведением ЛТ на органы малого таза на этапе противоопухолевого лечения [8, 9].

Материалы и методы

На этапе валидации модуля EORTC QLQ PRT-23 в соответствии с требованиями, изложенными в 3-м издании руководства “Manual by the EORTC Quality of life Group” (2009), нами проведено инициативное исследование совместно с Группой оценки КЖ при Европейской организации исследования и лечения рака (European organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire group, руководитель проекта D. Kuliš). Проведение инициативного исследования было согласовано с Межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола № 02-13 Межвузовского комитета по этике от 21.02.2013). После обобщения полученных данных пошагового процесса перевода, пилотного исследования и обсуждения с координаторами EORTC QLQ-группы модуль EORTC QLQ PRT-23 был признан адаптированным для опроса больных острым и хро-

Таблица 1. Оценка влияния клинических проявлений лучевого ректита на КЖ пациентов

Опросник	Стадии выраженности лучевого ректита согласно шкале RTOG/EORTC (вероятность, p_{0-x})				
	0 (n = 89)	I (n = 56)	II (n = 20)	III (n = 7)	IV (n = 4)
QLQ C-30	54,9 ± 11,5 (–)	56,5 ± 8,5 (0,89)	61,8 ± 5,7 (0,19)	76,7 ± 14,0 (0,03*)	73,0 ± 22,0 (0,3)
QLQ PRT-23	34,22 ± 6,02 (–)	38,0 ± 9,0 (0,75)	43,67 ± 4,72 (0,02*)	54,6 ± 4,9 (0,0001*)	52 ± 3 (0,0006*)
QLQ C-30 + QLQ PRT-23	89,1 ± 17,46 (–)	94,5 ± 17,5 (0,81)	105,44 ± 10,32 (0,07)	131,3 ± 15,2 (0,002*)	125 ± 20 (0,07)

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$.

ническим лучевым проктитом. Нами был составлен подробный отчет культурной адаптации модуля EORTC QLQ PRT-23, который был направлен координаторам EORTC QLQ-группы. В последующем по согласованию и с разрешения исследовательской группы разработанный и апробированный модуль был включен в наше исследование как метод оценки КЖ больных лучевым ректитом.

Главным критерием включения в исследование была успешно проведенная радикальная противоопухолевая терапия, приводившая к условию «выздоровление» (отсутствие рецидива основного заболевания за все время наблюдения). Также критериями отбора к участию в исследовании явились: срок давности проведенной ЛТ на органы малого таза не менее 3 мес, эндоскопически подтвержденные признаки развившегося лучевого ректита, исполнение пациентом предложенного протокола исследования и доступность больного для наблюдения.

Пациенты, находившиеся в стационаре на этапе лечения или контрольном обследовании, были проинформированы о проведении клинического исследования по анализу эффективности применения модуля EORTC QLQ PRT-23. В целях последующей валидации и интерпретации полученных данных состояние всех принявших участие в исследовании больных рассматривали с помощью Шкалы оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC (Late radiation morbidity scoring schema the Radiation therapy oncology group and European organisation for research and treatment of cancer) на основании жалоб пациентов. Для объективного выявления и стадирования позднего лучевого ректита было проведено инструментальное исследование (ректороманоскопия/фиброколоноскопия). Анкетирование выполняли с помощью только опросника EORTC QLQ C-30, характеризующего КЖ и предназначенного для онкологических больных, или сочетая его с модулем оценки проявлений лучевого ректита EORTC QLQ PRT-23.

Результаты

В период с 2010 по 2013 г. на базе НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» в рамках комбинированного/комплексного лечения 339 пациентам была

проведена ЛТ органов малого таза. Критерию «выздоровление» соответствовали 176 пациентов, из них 49 (27,8 %) составили мужчины и 127 (72,2 %) – женщины. Медиана возраста больных – 26–81 год. Временной интервал с момента окончания ЛТ до появления признаков хронического лучевого ректита варьировал от 3 до 48 мес.

На этапе специального противоопухолевого лечения 21 (11,9 %) больному была проведена ЛТ; 113 (64,2 %) пациентов перенесли комбинированное лечение (ЛТ + оперативное вмешательство); комплексная терапия (ЛТ + оперативное вмешательство + гормонотерапия) была назначена 10 (5,68 %) больным; другому комплексному лечению (ЛТ + оперативное вмешательство + химиотерапия) подвергли 7 (3,97 %) пациентов; специальное лечение в объеме ЛТ + гормонотерапия и ЛТ + химиотерапия получили 21 (11,9 %) и 4 (2,27 %) больных соответственно. Диапазон проведенной ЛТ у больных, включенных в протокол исследования: 61 (34,6 %) пациент – суммарная очаговая доза ЛТ не выше уровня толерантных значений для слизистой оболочки прямой кишки (от 60 до 70 Гр); у 115 (65,4 %) больных – от 70 до 80 Гр. От момента завершения указанного радикального лечения до включения в наше исследование прошло не менее 3 мес.

Из 176 больных, получивших ЛТ на органы малого таза по радикальной программе, у 89 (50,57 %) пациентов показатели, на которых базируется шкала RTOG/EORTC, отсутствовали: эти пациенты были отнесены к 0 стадии выраженности клинических проявлений по RTOG/EORTC. Симптомокомплекс, характерный для I–IV стадии по шкале RTOG/EORTC, отмечен у 87 (49,43 %) пациентов. Полученные результаты были преобразованы в базу данных, статистически обработаны, проанализированы и представлены в табл. 1.

При использовании только модуля оценки КЖ QLQ PRT-23 получены достоверно различные результаты между группой клинически здоровых пациентов (стадия 0) и группами пациентов с клинически значимыми проявлениями лучевого ректита RTOG/EORTC (II–IV стадии) ($p_{0-II} < 0,02$; $p_{0-III} < 0,0001$; $p_{0-IV} < 0,0006$).

Таблица 2. Оценка влияния эндоскопических проявлений лучевого ректита на КЖ пациентов

Опросник	Стадии лучевого ректита согласно классификации М.С. Бардычева (вероятность, p_{0-x})				
	0 ($n = 105$)	I ($n = 18$)	II ($n = 15$)	III ($n = 35$)	IV ($n = 3$)
QLQ C-30	44,2 ± 6,6 (–)	67,75 ± 8,8 (0,01*)	61,6 ± 6,9 (0,01*)	58,75 ± 6,3 (0,03*)	81,0 ± 2,7 (0,0002*)
QLQ PRT-23	29,2 ± 3,04 (–)	41,0 ± 7,0 (0,08)	40,8 ± 8,24 (0,06)	45,8 ± 1,5 (0,0006*)	52,0 ± 2,7 (0,0004*)
QLQ C-30 + QLQ PRT-23	73,4 ± 7,68 (–)	108,75 ± 14,25 (0,03*)	102,4 ± 15,12 (0,02*)	104,5 ± 7,5 (0,0016*)	133 ± 4,67 (0,00009*)

При использовании опросников QLQ C-30 и QLQ PRT-23 у пациентов, соответствовавших III стадии RTOG/EORTC ($n = 7$), выявлено достоверно значимое отличие от группы больных 0 стадии ($p_{0-III} < 0,002$). Если сравнивать по опросникам QLQ C-30 и QLQ PRT-23 результаты оценки КЖ больных с выраженностью лучевого ректита I, II, IV стадий по RTOG/EORTC с результатами у больных без проявлений лучевого ректита (0 стадия), то между группами не наблюдается какой-либо статистически значимой разницы ($p_{0-I} < 0,81$; $p_{0-II} < 0,07$; $p_{0-IV} < 0,07$ соответственно).

Клинические проявления подтвердились результатами ректороманоскопии/фиброколоноскопии: 105 (59,7 %) из 176 больных, получавших ЛТ на органы малого таза (как этап противоопухолевого лечения), слизистая прямой кишки была интактна; заболевание этих пациентов классифицировалось как 0 стадия позднего лучевого ректита по М.С. Бардычеву (1985). Данные, полученные при оценке КЖ больных ($n = 71$) с эндоскопически подтвержденным хроническим лучевым ректитом опросником QLQ C-30 отдельно и в сочетании с модулем QLQ PRT-23 статистически обработаны, проанализированы и представлены в табл. 2.

При использовании только модуля QLQ PRT-23 получены достоверно различные результаты между группой пациентов без хронического лучевого ректита (стадия 0) и пациентами с эндоскопическими проявлениями лучевого ректита III и IV стадий ($p_{0-III} < 0,0006$; $p_{0-IV} < 0,0004$). Значения опросников EORTC QLQ C-30 и QLQ PRT-23 статистически достоверно отличались у больных с эндоскопически подтвержденным лучевым ректитом как при начальных (катаральных), так и при ярко выраженных (эрозивно-десквамативной, язвенной и свищевой) формах, от пациентов без лучевого ректита ($p_{0-I} < 0,03$; $p_{0-II} < 0,02$; $p_{0-III} < 0,0016$; $p_{0-IV} < 0,00009$).

Обсуждение

Шкала RTOG/EORTC является субъективным, но общепризнанным методом оценки клинических проявлений постлучевых изменений. Результаты анкетирования пациентов с разной степенью выражен-

ности клинических проявлений хронического лучевого ректита по RTOG/EORTC, проведенного только с помощью опросника QLQ C-30, в группах достоверно не отличались, так как он изначально интегрально характеризует физическое, психологическое, социальное и эмоциональное состояние пациента. Результаты опроса пациентов с использованием модуля QLQ PRT-23 выявили достоверные отличия в группах пациентов с 0 стадией (клинически здоровые пациенты) и II–IV стадиями позднего лучевого ректита по RTOG/EORTC. Достоверной разницы между 0 и I стадиями при опросе с помощью модуля QLQ PRT-23 выявлено не было. Согласно требованиям Рабочей группы, оценка КЖ больных лучевым ректитом должна производиться опросником QLQ C-30 и одновременно модулем QLQ PRT-23. При анализе результатов данных модулей QLQ C-30 и QLQ PRT-23 выявлено, что полученные значения не зависят от стадии хронического ректита по RTOG/EORTC. Результаты распределения пациентов по стадиям RTOG/EORTC оказались нереперентными для оценки разработанного нами модуля оценки КЖ, что, вероятно, связано с преобладанием у больных общего эмоционального дискомфорта, «статуса больного» (оценивается опросником QLQ C-30 отдельно) над проявлениями лучевого ректита.

Однако результаты анкетирования с применением модулей QLQ PRT-23 и QLQ C-30 (отдельно или вместе) достоверно коррелировали с наличием эндоскопических признаков хронического лучевого ректита. При этом модуль QLQ PRT-23 оказался менее чувствительным у больных с катаральной и эрозивно-десквамативной стадиями лучевого ректита. Специфичность модуля QLQ PRT-23 в ходе исследования нами не оценивалась.

Опросники EORTC QLQ C-30 и QLQ PRT-23 могут применяться у больных хроническим лучевым ректитом для оценки показателя КЖ, определения интегральных значений в динамике (до, в процессе и после лечения), для информированного вовлечения больного в процесс лечения и оценки удовлетворенности больного проводимой терапией. Но этот метод оценки нельзя применять для стадирования хронического лучевого ректита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Чиссова. М.: Медицина, 1989. 560 с. [Combined and multimodality therapy of patients with malignancies. Guideline for physicians. Ed. by V.I. Chissova. Moscow: Meditsina, 1989. 560 p. (In Russ.)].
2. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985. С. 193–208. [Bardychev M.S., Tsyb A.F. Local radiolesions. Moscow: Meditsina, 1985. Pp. 193–208. (In Russ.)].
3. Denton A.S., Andreyev H.J., Forbes A., Maher E.J. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. *Br J Cancer* 2002;87(2):134–43.
4. Бурковская В.А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2013;3–4:18–24. [Burkovskaya V.A. Radiation (ray) intestinal lesions. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of Saint Petersburg* 2013; 3–4:18–24. (In Russ.)].
5. Aaronson N.K., Cull A., Kaasa S., Sprangers M. The European organisation for research and treatment cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology. *Int J Ment Health* 1994;23:75–96.
6. Aaronson N.K., Meyerowitz B.E., Bard M. et al. Quality of life research in oncology. Past achievements and future priorities. *Cancer* 1991;67(3 Suppl):839–43.
7. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organisation for Research and Treatment Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365–75.
8. Spry N., Halkett G., Aoun S. et al. Development of a European organization for research and treatment of cancer module to assess the quality of life of patients with proctitis after pelvic radiotherapy for malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):522–8.
9. Halkett G., Aoun S., Hayne D. et al. EORTC radiation proctitis-specific quality of life module – pretesting in four European countries; EORTC Quality of Life Group. *Radiother Oncol* 2010;97(2):294–300.

Абдоиносакральная резекция в хирургическом лечении рака прямой кишки

А.М. Карачун, Г.И. Гафтон, Д.В. Самсонов, Е.А. Петрова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Алексей Михайлович Карачун dr.a.karachun@gmail.com

Единственным потенциально радикальным методом лечения местно-распространенных и рецидивных опухолей прямой кишки, инвазирующих в крестцовые позвонки, является хирургический. Однако выбор лечебной тактики в отношении данной категории больных остается трудной задачей. Несмотря на то, что химиолучевая терапия приносит хорошие результаты, дифференцировать поствлучевые изменения и резидуальную опухоль чрезвычайно сложно; непосредственные результаты комбинированных хирургических вмешательств, сопровождающихся резекцией крестца, остаются неудовлетворительными, что ограничивает их применение в рутинной практике, а количество нерадикальных операций и частота развития местных рецидивов по-прежнему высоки.

Оптимизация результатов абдоиносакральной резекции (АСР) у больных раком прямой кишки требует соблюдения определенных принципов. Главная задача лечения — выполнение радикальной операции — решается путем резекции крестца, а также (по показаниям) других органов, вплоть до тотальной эвисцерации таза. Согласно современным представлениям, лучевая терапия является обязательным компонентом комбинированного лечения, повышающим радикализм операции. Однако ее влияние на результаты АСР пока недостаточно изучено. Тщательный отбор пациентов, подлежащих хирургическому вмешательству, обуславливает высокие требования к методам предоперационной визуализации опухоли. В связи с технической сложностью выполнять данную операцию рекомендуется только в специализированных онкологических центрах, располагающих возможностями комбинированного лечения колоректального рака.

Ключевые слова: рак прямой кишки, местно-распространенный рак, рецидивные опухоли таза, абдоиносакральная резекция, комбинированные операции, радикальная операция, эвисцерация таза, предоперационная визуализация, оптимизация результатов лечения

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-2-41-44

Abdominosacral resection in the surgical treatment of rectal cancer

A.M. Karachun, G.I. Gafton, D.V. Samsonov, E.A. Petrova

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68a Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg, 197758

Surgery is the only potentially radical treatment option for locally advanced and recurrent rectal tumors invading the sacral vertebrae. However, the choice of tactics for this patient category remains a difficult task. In spite of the fact that chemoradiation therapy yields good results, it is very difficult to differentiate postradiation changes and residual tumor; the immediate results of combined surgical interventions accompanied by sacral resection remain unsatisfactory, which restricts their use in routine practice and the frequency of unradical operations and local recurrences remains high.

Optimization of the results of abdominosacral resection in patients with rectal cancer requires that the definite principles should be adhered to. The chief task of treatment (radical surgery) is fulfilled via resection of the sacrum and, if indicated, other organs even to the extent of performing total pelvic evisceration. In the present view, radiotherapy is a compulsory component of combined treatment that enhances surgical radicalism. However, its impact on the results of this intervention type has been inadequately studied so far. Careful selection of patients to undergo abdominosacral resection determines high requirements for preoperative tumor imaging techniques. Due to their technical complicity, it is recommended that this operation should be made only by specialized cancer centers having capacities for performing combined treatment for colorectal cancer.

Key words: rectal cancer, locally advanced cancer, recurrent pelvic tumors, abdominosacral resection, combined operations, radical surgery, pelvic evisceration, preoperative imaging, optimization of treatment results

Введение

Исторически лечение больных с истинным или предполагаемым врастанием местно-распространенных и рецидивных опухолей прямой кишки в крестец рассматривалось как паллиативное. Частота послеоперационных осложнений и уровень летальности

у таких пациентов сохранялись высокими. Кроме того, неутешительными оставались отдаленные результаты лечения — с высоким уровнем местного рецидивирования и низкой отдаленной выживаемостью [1].

Однако современные исследования показали, что в отношении указанной категории больных при тща-

тельном отборе оперируемых возможно радикальное лечение. Это значит, что паллиативные вмешательства не должны рассматриваться как единственный вариант терапии данной когорты больных. Радикальность проведенной операции является важнейшим прогностическим фактором как для местно-распространенных, так и для рецидивных опухолей прямой кишки и достоверно коррелирует с частотой развития местного рецидива [2–4]. В настоящее время, по данным разных авторов, в 52–76 % случаев возможно выполнение радикальной (R0) абдоминосакральной резекции (АСР) [1, 5, 6].

Существенные успехи, достигнутые в области предоперационной визуализации опухоли, позволили проводить более тщательный отбор пациентов и точнее планировать вмешательства, что сыграло важную роль при выполнении АСР.

Большинство авторов, описывающих собственный опыт проведения АСР при раке прямой кишки (РПК), указывают, что их пациенты получали те или иные варианты предоперационной и/или интраоперационной лучевой терапии (ЛТ), однако ее режимы часто разнятся [7–9].

В настоящее время отсутствует единое мнение о допустимом уровне резекции крестца. Ряд исследователей считают поражения на уровне 2-го крестцового позвонка и выше нерезектабельными, указывая в качестве причин высокий риск нарушений мочеиспускания, аноректальной дисфункции, половых расстройств, патологии функции нижних конечностей, а также истечение цереброспинальной жидкости [10]. Правда, авторы подобных публикаций не ссылаются на контролируемые рандомизированные исследования и не проводят какой-либо статистической оценки рисков осложнений. Другие исследователи считают такие операции допустимыми, указывая в качестве аргумента собственный опыт их выполнения [11].

АСР является высокотравматичным вмешательством. По данным современных публикаций, средняя продолжительность ее выполнения колеблется от 6,5 до 11 ч, интраоперационная кровопотеря – от 3500 до 5500 мл (порой достигая 10 000–11 000 мл) [1, 6, 9]. Такая массивная хирургическая травма сопряжена с высоким риском развития осложнений.

Анализ опубликованных исследований

Хотим заметить, что исследования результатов АСР демонстрируют значительно разнящиеся, порой даже противоречащие друг другу данные. Так, по разным источникам, размах колебаний частоты послеоперационных осложнений находится в пределах 14–82 % [1, 2, 6, 12]. Наиболее частыми ранними послеоперационными осложнениями являются: нагноение промежностной раны, тазовый абсцесс, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, спаечная кишечная непроходимость, сепсис [4]. Послеопераци-

онная летальность относительно невысока и колеблется в пределах 0–8 %, что, по мнению большинства авторов, является приемлемым, учитывая травматичность вмешательства [1, 2, 4, 6, 12, 13].

По данным А. Bhangu и соавт., частота послеоперационных осложнений при резекции крестца на уровне 1/2-го позвонков была значительно выше и достигала 60 %; резекция на уровнях 3-го и 4/5-го позвонков сопровождалась осложнениями в 27 и 29 % случаев соответственно [3]. Стоит отметить, что число пациентов, включенных в указанное исследование, было невелико.

Одним из наиболее распространенных поздних осложнений АСР является промежностная грыжа, которая развивается в 8–14 % случаев [4]. Указанные значения сопоставимы с приводимой в литературе частотой встречаемости промежностных грыж у пациентов, перенесших брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки (5–10 %) [14].

Описанная общая 5-летняя выживаемость больных РПК после перенесенной АСР, по данным разных публикаций, колеблется на уровне 20–60 % [4, 5, 12, 13]. Частота возникновения местного рецидива в течение 5 лет после операции у разных авторов оценивается по-разному и варьирует от 4,7 до 85 % [1, 12].

Имеются сообщения об улучшении качества жизни больных, которым была проведена паллиативная АСР, обусловленное регрессом местной симптоматики, однако число таких пациентов недостаточно для формулирования обоснованных выводов [9].

Представленные в современной литературе исследования характеризуются небольшим количеством наблюдений. Значительным опытом проведения АСР, выполненных по поводу РПК, обладают специалисты клиники Royal Prince Alfred Hospital (Сидней, Австралия). С 1998 по 2012 г. они провели 79 подобных операций. Согласно опубликованным данным, R0-резекция была достигнута в 72 % случаев [15]. Частота послеоперационных осложнений составила 74 %, общая 5-летняя выживаемость – 38 %, безрецидивная – 30 %, послеоперационной летальности не отмечено.

Другим относительно крупным опубликованным исследованием является опыт проведения 86 АСР, выполненных за период с 1994 по 2012 г. в клинике Catharina Hospital (Эйндховен, Нидерланды) [4]. Уровень R0-операций достиг 55,9 %; частота послеоперационных осложнений у больных с местно-распространенным раком не превышала 7,1 %, с рецидивными опухолями – 36,1 %; послеоперационная летальность – 7 и 3 % соответственно; общая 5-летняя выживаемость – 24 и 28 % соответственно. Правда, количество больных с первичными опухолями было невелико.

Клиническое наблюдение

Наш опыт выполнения АСР пока представлен лишь одним случаем.

Пациентка У., 63 года, была госпитализирована в хирургическое отделение абдоминальной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 30.09.2014 с диагнозом: РПК рТхNxM0. Состояние после обструктивной резекции прямой кишки 08.02.2011. Прогрессирование заболевания отмечено в октябре 2011 г.: рецидив в области культи прямой кишки. 25.10.2011 была проведена экстирпация культи прямой кишки, курс пролонгированной химиолучевой терапии с суммарной очаговой дозой 40 Гр. В 2013 г. возник рецидив опухоли в малом тазу. Больная перенесла 7 циклов монокимиотерапии в режиме, рекомендованном клиникой Mayo, после чего наступила стабилизация опухолевого процесса.

Описанное лечение пациентка получала по месту жительства, откуда была направлена в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова для оказания высокотехнологичной медицинской помощи. При поступлении больная предъявляла жалобы на наличие гнойных выделений из влагалища.

Данные вагинального исследования: задняя стенка верхней трети влагалища и шейка матки фиксированы к неподвижному объемному образованию, расположенному в малом тазу; скудные гнойные выделения из влагалища; послеоперационный рубец в промежностной области без особенностей; паховые лимфатические узлы (ЛУ) не увеличены.

Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза: на фоне рубцовых изменений в пресакральной клетчатке определялось мягкотканное образование с признаками инвазии в заднюю стенку шейки матки и верхнюю треть влагалища, размеры опухолевого узла — не менее 34 × 39 × 53 мм (рис. 1, 2), признаков инвазии в магистральные сосуды не выявлено. Увеличения региональных ЛУ не зарегистрировано, структура костей неоднородна за счет дистрофических и, вероятно, постлучевых изменений.

При мультиспиральной компьютерной томографии груди и живота данных об отдаленных метастазах, гиперплазии абдоминальных и забрюшинных ЛУ не получено.

02.10.2014 больная была оперирована. В ходе вмешательства отдаленных метастазов не выявлено. Рецидивная опухоль локализовалась в малом тазу, инфильтрировала шейку матки и шейку мочевого пузыря, была неотделима от крестца на уровне 4-го позвонка. Наружные подвздошные сосуды свободны от опухоли, внутренние подвздошные

сосуды проходили в зоне опухолевой инфильтрации. Решение об объеме хирургического вмешательства было принято на интраоперационном консилиуме. Выполнена абдоиносакральная тотальная эвисцерация таза с гетеротопической пластикой мочевого пузыря по Брикеру и двусторонней глутеопластикой тазового дна (рис. 3–5). Резекция крестца проведена на уровне 3-го позвонка. Длительность оперативного вмешательства составила 545 мин, объем кровопотери 1800 мл.

Данные гистологического исследования операционного материала: метастаз РПК в стенку влагалища, фрагменты стенки мочевого пузыря с очаговой лимфоидной инфильтрацией, фрагменты костных балок крестцовой кости типового строения. Исследованные ЛУ и фрагмент мягких тканей внутренней подвздошной артерии без опухолевых клеток.

Послеоперационный период осложнился пролежнем в области крестца и тотальным нагноением промежностной раны. 13.10.2014 и 17.10.2014 пациентке выполнили некрэктомию и повторные хирургические обработки промежностной раны. 13.11.2014 после очищения раны и формирования грануляционной ткани (рис. 6) была проведена пластика раневого дефекта крестцовой области перемещенными кожно-жировыми лоскутами (рис. 7). В дальнейшем послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. 28.11.2014 г. пациентка была выписана под наблюдение онколога по месту жительства.

При контрольном обследовании в апреле 2015 г. данных о рецидиве заболевания не получено.

Заключение

Выполнение АСР при первичных местно-распространенных и рецидивных опухолях прямой кишки, инфильтрирующих крестец, допустимо и характеризуется относительно благоприятным клиническим результатом с приемлемыми уровнями послеоперационной летальности и отдаленной выживаемости. Адекватная предоперационная диагностика, неоадьювантная терапия и комбинированное радикальное вмешательство в настоящий момент являются слагаемыми успеха в лечении данной когорты больных, которое должно проводиться в специализированных онкологических центрах.

Рис. 1. МРТ-картина опухоли малого таза, поперечный срез

Рис. 2. МРТ-картина опухоли малого таза, сагиттальный срез

Рис. 3. Внешний вид операционного поля после удаления макропрепарата

Рис. 4. Двусторонняя глутеопластика тазового дна

Рис. 5. Внешний вид операционного поля после ушивания промежностной раны

Рис. 6. Очищение промежностной раны, формирование грануляционной ткани

Рис. 7. Послеоперационные рубцы после снятия вторичных швов

ЛИТЕРАТУРА

- Melton G.B., Paty P.B., Boland P.J. et al. Sacral resection for recurrent rectal cancer: analysis of morbidity and treatment results. *Dis Colon Rectum* 2006;49(8):1099–107.
- Akasu T., Yamaguchi T., Fujimoto Y. et al. Abdominal sacral resection for posterior pelvic recurrence of rectal carcinoma: analyses of prognostic factors and recurrence patterns. *Ann Surg Oncol* 2007;14(1):74–83.
- Bhangu A., Brown G., Akmal M., Tekkis P. Outcome of abdominosacral resection for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(10):1453–61.
- Bosman S.J., Vermeer T.A., Dudink R.L. et al. Abdominosacral resection: Long-term outcome in 86 patients with locally advanced or locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(6):699–705.
- Ferenschild F.T., Vermaas M., Verhoef C. et al. Abdominosacral resection for locally advanced and recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(11):1341–7.
- Mannaerts G.H., Rutten H.J., Martijn H. et al. Abdominosacral resection for primary irresectable and locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44(6):806–14.
- Kusters M., Holman F.A., Martijn H. et al. Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. *Radiother Oncol* 2009;92(2):221–5.
- Mirnezami R., Chang G.J., Das P. et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol* 2013;22(1):22–35.
- Wanebo H.J., Marcove R.C. Abdominal sacral resection of locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 1981;194(4):458–71.
- Kido A., Koyama F., Akahane M. et al. Extent and contraindications for sacral amputation in patients with recurrent rectal cancer: a systematic literature review. *J Orthop Sci* 2011;16(3):286–90.
- Dozois E.J., Privitera A., Holubar S.D. et al. High sacrectomy for locally recurrent rectal cancer: Can long-term survival be achieved? *J Surg Oncol* 2011;103(2):105–9.
- Bebenek M., Pudelfko M., Cisarz K. et al. Therapeutic results in low-rectal cancer patients treated with abdominosacral resection are similar to those obtained by means of anterior resection in mid- and upper-rectal cancer cases. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(3):320–3.
- Wanebo H.J., Antoniuk P., Koness R.J. et al. T Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes. *Dis Colon Rectum* 1999;42(11):1438–48.
- Martijnse I.S., Holman F., Nieuwenhuijzen G.A. et al. Perineal hernia repair after abdominoperineal rectal excision. *Dis Colon Rectum* 2012;55(1):90–5.
- Milne T., Solomon M.J., Lee P. et al. Sacral resection with pelvic exenteration for advanced primary and recurrent pelvic cancer: a single-institution experience of 100 sacrectomies. *Dis Colon Rectum* 2014;57(10):1153–61.

Клиническое наблюдение первично-множественных синхронных опухолей: аденокарциномы и гастроинтестинальной стромальной опухоли толстой кишки

А.О. Расулов, З.З. Мамедли, А.Б. Байчоров, А.Г. Перевошиков, О.А. Анурова, А.И. Сендерович
ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Аслан Борисович Байчоров baiaslan87@gmail.com

Синхронное возникновение опухолей ободочной кишки различной морфологической природы достаточно редко описаны в мировой литературе и не имеют между собой четкой этиологической связи. Данное обстоятельство является ключевым фактором для более детального изучения клинко-морфологических и молекулярно-генетических особенностей разных гистотипов синхронных опухолей. Появляется все больше публикаций и клинических наблюдений, посвященных синхронному существованию гастроинтестинальных стромальных опухолей и аденокарцином. В этих публикациях отдельное место отводится взаимодействию хирургов-онкологов с патоморфологами. На сегодняшний день для постановки правильного патоморфологического диагноза при синхронных опухолях различной биологической природы обязательным является проведение иммуногистохимического исследования. Данные о результатах лечения синхронных опухолей в обязательном порядке должны фиксироваться в канцер-регистрах, на основании которых в дальнейшем разрабатываются алгоритмы своевременной диагностики и правильной тактики лечения этой нозологии. Представленное клиническое наблюдение пациента А., 56 лет, демонстрирует редкое сочетание опухолей эпителиальной и неэпителиальной природы.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, аденокарцинома толстой кишки, синхронные опухоли желудочно-кишечного тракта, диагностика, иммуногистохимическое исследование

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-2-45-50

A case-report of synchronous adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor of the colon

A.O. Rasulov, Z.Z. Mamedli, A.B. Baychorov, A.G. Perevoshchikov, O.A. Anurova, A.I. Senderovich

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Synchronous colonic tumors of different morphology are rarely described in the literature and do not have a clear ethiological connection. This fact is the key to a more detailed study of the clinical and morphological and molecular genetic features of different histotipov synchronous tumors. There is increasing publications and clinical observations of simultaneous coexistence of adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor. A separate and very valuable space is given interaction surgeons oncologists and pathologists. Today, for the correct pathological diagnosis of synchronous tumors of different biological nature, it is obligatory to conduct immunohistochemical study. Data on the results of treatment of synchronous tumors must necessarily be recorded in the cancer registries. Based on that, the developed algorithms timely diagnosis and proper treatment strategy in the cohort of patients. We present a case report of a 56 year old patient with a rare synchronous epithelial and non-epithelial colon tumors.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, colon adenocarcinoma, synchronous gastrointestinal tumors, diagnostics, immunohistochemical study

На сегодняшний день колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической смертности в мире. Наряду с ростом числа больных раком толстой кишки возрастает и доля пациентов с синхронными опухолями этой локализации. По данным ряда авторов, синхронные опухоли чаще всего обнаруживаются в толстой кишке [1, 2]. Наиболее распространенный гистологический тип – аденогенный рак (аденокарциномы различной степени дифференцировки), на его долю приходится до 85 % злокачественных новообразований толстой кишки.

Значительно реже – в 5% случаев – встречаются гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) данной локализации [3].

Термин «гастроинтестинальная стромальная опухоль» (gastrointestinal stromal tumor, GIST) впервые был предложен в 1983 г. американскими патоморфологами М.Т. Mazur и Н.В. Clark [4]. Ранее ГИСО не рассматривались как отдельный вид злокачественных новообразований: опухоли этого строения диагностировались как лейомиомы, лейомиосаркомы и шванномы. Следовательно, настоящая частота возникновения

ГИСО занижена [5, 6]. С появлением и активным внедрением иммуногистохимической (ИГХ) диагностики и электронной микроскопии ГИСО стали выделять как отдельную нозологическую единицу.

Существует мнение, что ГИСО возникает из интестинальных клеток Кахала, отвечающих за перистальтическую активность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако единичные случаи экстраорганных ГИСО, описанные в литературе, ставят под сомнение данную гипотезу [7–9]. После открытия мутаций в гене *c-kit*, экспрессирующего маркер CD117 в некоторых мезенхимальных и нейрогенных опухолях, ГИСО стали выделять как отдельную нозологическую единицу [10–12].

Чаще всего ГИСО локализуются в желудке (до 70 %) и тонкой кишке (25–35 %). Заболевания данной локализации характеризуются неблагоприятным прогнозом. Редко ГИСО выявляются в толстой кишке (до 5 % случаев), еще реже поражаются пищевод и аппендикс (менее 5 % случаев). Описаны ГИСО поджелудочной, предстательной железы, матки. Однако нет конкретного объяснения тому, почему ГИСО обнаруживаются вне ЖКТ. Особо выделяются экстраорганные ГИСО (extra-gastrointestinal stromal tumors, EGIST), чья локализация может быть самой разнообразной: забрюшинное пространство, сальник, брыжейка тонкой или толстой кишки [13, 14].

В отличие от рака ГИСО редко метастазируют в регионарные лимфатические узлы, в связи с чем проведение лимфодиссекций у пациентов с этой нозологией считается нецелесообразным [15].

ГИСО по своей гистологической структуре делятся на веретенноклеточные (70 %), эпителиоидные (20 %) и смешанные (10 %) [15].

Опухоли с высоким потенциалом злокачественности метастазируют в 90,0 % случаев, а с низким – в 7,6 %. Частота лимфогенного метастазирования при ГИСО составляет до 4,2 % случаев [16].

Клинические проявления ГИСО, макроскопические и гистологические характеристики неспецифичны и малоинформативны при дифференциальной диагностике. ГИСО характеризуются обязательной экспрессией CD117 и непостоянной экспрессией CD34. Следовательно, ИГХ-исследование является обязательным условием для постановки правильного диагноза и должно проводиться при выявлении всех мезенхимальных новообразований. При молекулярно-генетическом исследовании около 70–85 % мутаций выявляются в гене *c-kit*, наиболее часто в 9-м и 11-м экзонах [17].

Клиническая картина при ГИСО напрямую зависит от размеров и локализации опухоли. Часто заболевание может протекать бессимптомно. Большая часть больных предъявляет общие жалобы, характерные для многих онкологических заболеваний. ГИСО верхних отделов ЖКТ при наличии опухоли пищевода прояв-

ляются кровотечениями различной интенсивности и дисфагией, при локализации опухоли в толстой кишке появляются симптомы кишечной непроходимости. Однако перечисленные симптомы не являются строго патогномичными и могут быть присущи различным видам заболеваний ЖКТ.

Основное лечение ГИСО, как и многих других онкологических заболеваний, хирургическое. В случае выполнения резекций с положительным краем (R1) важно поставить вопрос о повторном хирургическом вмешательстве с удалением пораженных тканей [18]. Частота рецидивов после радикальных операций составляет 35 %, при местно-распространенном процессе достигает 90 %. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения варьирует от 35 до 65 % [19]. Основными факторами прогноза, влияющими на выживаемость при ГИСО, являются размеры первичной опухоли, митотический индекс, наличие распада опухоли или перфорации [20].

С внедрением в клиническую практику иматиниба результаты лечения ГИСО кардинально изменились. Общая эффективность лечения иматинибом при распространенных формах заболевания составляет 50–60 % [21, 22]. Применение иматиниба значительно повысило эффективность лечения ГИСО и увеличило общую выживаемость до 36 мес. Назначение иматиниба в адьювантном режиме позволяет уменьшить частоту рецидивов, а при неoadьювантной терапии возможно достижение стабилизации и уменьшение размеров первичной опухоли с дальнейшим выполнением радикальных (R0) хирургических вмешательств. При резистентности к иматинибу в качестве препарата 2-й линии терапии обычно назначают сунитиниб [23].

Ежегодно в мире выявляют 20–40 новых случаев ГИСО на 1 млн населения, из которых около 10 % являются неоперабельными. Пик заболеваемости (более 75 %) приходится на возраст 50–60 лет. Менее 20 % ГИСО встречаются у пациентов до 40 лет и очень редко в первые 20 лет жизни (с высокой частотой метастатического поражения) [24]. Несколько чаще ГИСО встречаются у мужчин.

Случаи синхронного рака толстой кишки и ГИСО крайне редки. В настоящее время существует проблема позднего выявления этого первично-множественного заболевания, допускаются диагностические и тактические ошибки на пути лечения этой когорты больных. Подавляющее большинство пациентов с осложнениями «запущенных» ГИСО поступают в больницы скорой помощи и оперируются по экстренным показаниям ввиду несвоевременности выявления. У 10–25 % таких больных на момент постановки диагноза определяются отдаленные метастазы. Довольно часто ГИСО остаются нераспознанными, случайно обнаруживаются интраоперационно или становятся находкой при патологоанатомическом вскрытии. Учитывая дан-

ные обстоятельства, многие ГИСО не регистрируются в национальных канцер-регистрах. По данным P. Finan и соавт., только 42 % синхронных опухолей толстой кишки диагностируют на дооперационном этапе, 24 % — во время проведения операции, 34 % выявляются как «случайная» находка при патоморфологическом исследовании операционного материала [25].

Приводим клиническое наблюдение, в котором описывается редкий случай синхронного рака ободочной кишки и ГИСО той же локализации.

Пациент А., 56 лет, обратился в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с направительным диагнозом: рак восходящей ободочной кишки cT3NxMx, вторичная анемия средней степени, токсико-анемический синдром.

Из анамнеза. Появление симптомов заболевания: дискомфорт в правых отделах живота, связанный с приемом пищи, чувство быстрого насыщения и отвращения к пище, отрыжку, чувство тяжести в верхней половине живота, общую слабость, потерю веса, анемию пациент отметил за полгода до обращения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Данные обследования. Колоноскопия: ободочная кишка осмотрена до уровня дистального отдела восходящей ободочной кишки, на границе перехода восходящей ободочной кишки в поперечную (зона печеночного изгиба) визуализируется инфильтративная опухоль протяженностью 6–7 см, циркулярно суживающая просвет кишки до 12–15 мм; по данным биопсии верифицирована умеренно дифференцированная аденокарцинома. В левой половине определяются единичные полипы в селезеночном изгибе до 20–22 мм на суженном основании. В сигмовидной кишке 2 полипа до 15 и 28 мм, в прямой кишке на уровне 8 см от анального края определяется аденоматозный полип на широком основании около 15 мм в диаметре.

Ирригоскопия: в области печеночного изгиба ободочной кишки определяется изъязвленная опухоль протяженностью около 7 см, суживающая просвет кишки до 6–8 мм.

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с контрастированием: справа в забрюшинном пространстве в брыжейке толстой кишки на уровне L2–L5 определяется опухолевый узел размером 7,2 × 5,7 см, тесно прилежащий к двенадцатиперстной кишке (дифференцировать ее стенку от опухоли не представляется возможным), с четкими бугристыми контурами, интенсивно накапливающий контрастное вещество, с утолщением стенок восходящей ободочной кишки до 1,2 см. В печени обнаружены множественные кисты: в S1 — 1,05 см, S2 — 0,5 см, S5 — 0,3 см.

Учитывая наличие полипов в области селезеночного изгиба, в сигмовидной кишке и ампуле прямой кишки, было решено выполнить эндоскопическую электроэксизию.

Данные гистологического исследования: в удаленном полипе селезеночного изгиба ободочной кишки выявлен злокачественный рост, представленный тубулярной аде-

номой тяжелой степени дисплазии с признаками внутриэпителиальной аденокарциномы в верхней области, ножка полипа без озлокачествления, оценка степени инвазии по классификации R.C. Haggitt и соавт. (1985) — T1, уровень 0 — интраэпителиальная карцинома.

На основании данных КТ больному выполнили тонкоигольную биопсию под ультразвуковым контролем. Результаты цитологического исследования: картина может соответствовать как мезенхимальной, так и веретенноклеточной опухоли.

После предоперационной подготовки больному было проведено хирургическое вмешательство в объеме расширенной правосторонней гемиколэктомии.

Из протокола операции. При ревизии брюшной полости канцероматоз не выявлен, метастазы в печени визуально и пальпаторно не определяются. В печеночном изгибе ободочной кишки распознается плотная, бугристая, подвижная опухоль диаметром до 7,0 см, которая распространяется по брыжейке поперечной ободочной кишки и тесно прилежит к головке поджелудочной железы и нисходящему колону двенадцатиперстной кишки. В ходе мобилизации опухоли данных о вращении в двенадцатиперстную кишку и головку поджелудочной железы не получено. Выполнена расширенная правосторонняя гемиколэктомия в едином блоке с окружающей клетчаткой и увеличенными регионарными ЛУ.

Патоморфологическое исследование послеоперационного материала:

- для макроскопического исследования взяли фрагмент подвздошной кишки, слепую кишку с червеобразным отростком и отрезок ободочной кишки (до границы дистальной трети поперечной ободочной кишки). В стенке ободочной кишки визуализируется циркулярная изъязвленная опухоль размером 5,5 × 4,0 см. Опухоль макроскопически прорастает все слои стенки кишки и врастает в окружающую жировую клетчатку, где определяется образование крупно- и мелкодольчатого вида размером 6,5 × 6,0 × 5,5 см с наличием кистозных полостей, заполненных жидким содержимым серого цвета. В периколярной клетчатке определяются множественные «узелки» плотной эластичной консистенции диаметром от 1 до 1,5 см, которые прилежат к опухолевому конгломерату;

- микроскопическое описание: края резекции толстой кишки — без признаков опухолевого роста, в стенке кишки наблюдается разрастание умеренно дифференцированной аденокарциномы, прорастающей все слои стенки и врастающей в периколярную клетчатку. Также в едином опухолевом конгломерате с аденокарциномой образование крупно- и мелкодольчатого вида из периколярной клетчатки, прилежащее к опухоли печеночного изгиба ободочной кишки, представлено веретенноклеточной опухолью мезенхимальной природы. В 1 из 7 регионарных ЛУ определяется метастаз аденокарциномы. Для окончательной гистологической верификации опухоли и определения ее степени злокачественности необходимо проведение ИГХ-исследования.

ИГХ-исследование послеоперационного материала. В опухолевых клетках выявлена экспрессия CD117 (c-kit) (+++), виментина (+++), S100 (++); слабая фокальная экспрессия SMA (+) и MSA (+). Экспрессия десмина, CD57, CD34, GFAP, Melan A, HMB 45 в исследованном препарате не определяется. Индекс пролиферации Ki-67 (индекс меченая MIB 1) опухолевых клеток 2%.

Учитывая гистологическую структуру, размеры опухоли (6,5 × 6,0 × 5,5 см), митотическую активность (6 митозов в 50 полях зрения при увеличении на 400), а также ИГХ-профиль, можно предположить наличие злокачественной ГИСО толстой кишки с экстраорганным характером роста (веретенчатый вариант по системе AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) прогностическая группа ба).

Результаты секвенирования: мутация в 11-м экзоне гена c-kit: p. V560D (с. 1679T>A).

На 8-е сутки послеоперационного периода у пациента проявилась клиника острого живота. При ультразвуковом исследовании брюшной полости обнаружена свободная жидкость в подпеченочной области. При обзорной рентгенограмме брюшной полости свободного газа не выявлено. По данным колоноскопии илеотрансверзоанастомоз состоятелен, дефектов в зоне анастомоза не выявлено.

С учетом клинической картины острого живота пациент экстренно оперирован.

Из протокола операции. При релапаротомии признаков распространенного перитонита не выявлено, илеотрансверзоанастомоз состоятелен. В подпеченочной области обнаружено небольшое количество желудочного содержимого, окрашенного желчью, культия большого сальника прилежит и рыхло спаяна с нисходящим колечком двенадцатиперстной кишки. При разделении спаек в стенке кишки выявлен дефект — прикрытая перфорация (до 5 мм), послужившая причиной симптомокомплекса острого живота. Проведено ушивание перфоративного отверстия двенадцатиперстной кишки 2-рядным кишечным швом и ее «отключение». Сформирован гастроэнтероанастомоз с «брауновским» межкисечным соустьем, выполнены санация и дренирование брюшной полости.

На 5-е сутки после экстренной операции удалены дренажи из брюшной полости, на 10-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

При выписке пациента был сформулирован диагноз: первично-множественный синхронный рак печеночного изгиба ободочной кишки pT3N1M0, рак селезеночного изгиба ободочной кишки pTisN0M0, ГИСО. Прикрытая перфорация стенки двенадцатиперстной кишки. Местный перитонит.

Учитывая результаты гистологического и ИГХ-исследований, рекомендовано проведение адьювантной

терапии иматинибом 400 мг/сут и 8 курсов монотерапии капецитабином 2500 мг/м²/сут в течение 1–14 сут с недельным перерывом (рекомендовано проведение монотерапии ввиду нецелесообразности назначения полихимиотерапии при наличии осложненного течения послеоперационного периода).

Пациент в течение 17 мес получает адьювантную терапию иматинибом и на протяжении 6 мес — монотерапию капецитабином, токсичности на фоне лечения не зафиксировано. При последнем контрольном обследовании через 1,5 года после операции данных о рецидиве и отдаленных проявлениях заболевания не выявлено. Продолжена терапия иматинибом в рекомендованной дозе.

Обсуждение

Сочетание ГИСО и колоректального рака является крайне редким, хотя в последние 5–7 лет отмечается увеличение числа публикаций клинических примеров синхронного колоректального рака и ГИСО различных локализаций [26–31]. При выявлении синхронных опухолей разной гистологической структуры важным является не только подбор тактики радикального хирургического лечения, но и правильный выбор режима адьювантной терапии. Так, в 2 клинических наблюдениях, где описывалось сочетание ГИСО (в одном случае с метастатическим поражением печени) и рака ободочной кишки IIIВ стадии, проводилась адьювантная терапия: на фоне иматиниба мезилата у пациентов, получавших стандартную схему FOLFOX (используемую при колоректальном раке в качестве 1-й линии химиотерапии), не было отмечено токсичности [32]. В нашем же наблюдении при IIIВ стадии рака ободочной кишки и ГИСО проведено 8 курсов адьювантной монотерапии капецитабином и продолжается терапия иматинибом мезилатом в дозе 400 мг/сут. Обоснованием для назначения монотерапии капецитабином в нашем случае стало осложненное течение послеоперационного периода и общее соматическое состояние больного.

Заключение

Лечение пациентов с синхронными злокачественными поражениями органов должно производиться в специализированных лечебных учреждениях с обязательным внесением данных о вариантах предоперационной диагностики и результатов лечения в канцер-регистры. Несмотря на достигнутые возможности предоперационной диагностики и планирования объема лечения, проблема раннего выявления и лечения синхронных опухолей остается нерешенной и требует мультидисциплинарного подхода к решению этого вопроса.

1. Кныш В.И., Владанов И.П., Царюк В.Ф., Коломин В.Г. Диагностика первично-множественного рака толстой кишки. Клиническая медицина 1988;7:118–122. [Knysh V.I., Vladanov I.P., Tsaryuk V.F., Kolomin V.G. Diagnostics of the multiple primary cancer of the colon. Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine 1988;7:118–122. (In Russ.)].
2. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение, закономерности развития). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994. 53 с. [Selchuk V.Yu. Multiple primary malignant neoplasms (clinical findings, treatment, development patterns). Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 1994. 53 p. (In Russ.)].
3. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. Pathology and genetics of tumours of the digestive system: World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, IARC Press: 2000.
4. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 1983;7(6):507–19.
5. Снигур П.В., Анурова О.А., Петровичев Н.Н., Сельчук В.Ю. Клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Вопросы онкологии 2003;49(6):705–10. [Snigur P.V., Anurova O.A., Petrovichev N.N., Selchuk V.Yu. Clinical and morphological peculiarities of gastrointestinal stromal tumors. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2003;49(6):705–10. (In Russ.)].
6. Снигур П.В. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта: клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. [Snigur P.V. Gastrointestinal stromal tumors: clinical findings, diagnostics, treatment. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2004. (In Russ.)].
7. Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol 1998;152(5):1259–69.
8. Reith J.D., Goldblum J.R., Lyles R.H., Weiss S.W. Extragastrintestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. Mod Pathol 2000;13(5):577–85.
9. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006;23(2):70–83.
10. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998;279(5350):577–80.
11. Negreanu L.M., Assor P., Mateescu B. et al. Interstitial cells of Cajal in the gut—a gastroenterologist's point of view. World J Gastroenterol 2008;14(41):6285–8.
12. Hirota S., Isozaki K. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. Pathol Int 2006;56(1):1–9.
13. Shinomura Y., Kinoshita K., Tsutsui S., Hirota S. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastrointestinal stromal tumors. J Gastroenterol 2005;40(8):775–80.
14. Gupta P., Tewari M., Shukla H.S. Gastrointestinal stromal tumor. Surg Oncol 2008;17(2):129–38.
15. Серяков А.П. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение). Практические рекомендации. М., 2008. 53 с. [Seryakov A.P. Gastrointestinal stromal tumors (diagnostics, treatment). Practical recommendations. Moscow, 2008. 53 p. (In Russ.)].
16. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: common approaches. Hum Pathol 2002;33(5):459–65.
17. Kang Y.N., Jung H.R., Hwang I. Clinicopathological and immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res Treat 2010;42(3):135–43.
18. Pihdorecky I., Cheney R., Kraybill W. et al. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. Ann Surg Oncol 2000;7(9):705–12.
19. Burkill G.J., Badran M., Al-Muderis O. et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors: distribution, imaging, features, and pattern of metastatic spread. Radiology 2003;226(2):527–32.
20. Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P. et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. Ann Oncol 2005;16(4):566–78.
21. Demetri G.D. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). Eur J Cancer 2002;38 (Suppl 5):S52–9.
22. Croom K.F., Perry C.M. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. Drugs 2003;63(5):513–22.
23. Reichardt P. Novel approaches to imatinib- and sunitinib-resistant GIST. Curr Oncol Rep 2008;10(4):344–9.
24. Cichoz-Lach H., Kasztelan-Szczerbińska B., Słomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epi-demiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. Pol Arch Med Wewn 2008;118(4):216–21.
25. Finan P.J., Ritchie J.K., Hawley P.R. Synchronous and 'early' metachronous carcinomas of the colon and rectum. Br J Surg 1987;74(10):945–7.
26. Efstathios P., Athanasios P., Papaconstantinou I. et al. Coexistence of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and colorectal adenocarcinoma: A case report. World J Surg Oncol 2007;5:96.
27. Masoodi I., Chalkoo M., Rashid A., Wani I.A. Extra luminal colonic gastrointestinal stromal tumor: a case report. Cases J 2009;2:7525.
28. Hsin-Hui C., Tai-Chien H., Yao-Wen L. et al. Synchronous Ileal Stromal Tumor (GIST) and Colonic Adenocarcinoma. Kuo General Hospital. Pathologyology 2009;20:260–263.
29. Adim S.B., Filiz G., Kanat O., Yerci O. Simultaneous occurrence of synchronous and metachronous tumors with gastrointestinal stromal tumors. Bratisl Lek Listy 2011;112(11):623–5.
30. Nemes C., Rogojan L., Surdea-Bлага T. et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) associated with synchronous colon adenocarcinoma. J Gastrointestin Liver Dis 2012;21(1):101–3.
31. Vasilakaki T., Skafida E., Arkoumani E. et al. Synchronous primary adenocarcinoma and ancient schwannoma in the colon: an unusual case report. Case Rep Oncol 2012;5(1):164–8.
32. Kumar K., Rowsell C., Law C., Ko Y.J. Coexistence of gastrointestinal stromal tumour and colorectal adenocarcinoma: Two case reports. J Gastrointest Oncol 2011;2(1):50–4.

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Онкологическая колопроктология», следует руководствоваться **обновленными правилами**:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.)**. Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование общепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится в **порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее **не более 20–25** источников, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15 либо по электронной почте на адрес редакции: info@oncoproct.ru с обязательным указанием названия журнала.

Контролируй ангиогенез Сохрани и продли достигнутый результат

Подтверждено в 13 клинических исследованиях при 6 типах опухолей¹⁻¹⁴

Опухоль
Молекулярный механизм действия Авастина при лечении опухолей заключается в блокировании ангиогенеза, то есть формирования новых кровеносных сосудов, питающих опухоль. В результате опухоль лишается основной питательной среды и постепенно погибает. Авастин блокирует ангиогенез, то есть образование новых кровеносных сосудов, питающих опухоль. В результате опухоль лишается основной питательной среды и постепенно погибает. Авастин блокирует ангиогенез, то есть образование новых кровеносных сосудов, питающих опухоль. В результате опухоль лишается основной питательной среды и постепенно погибает.

Эффективность
Авастин повышает выживаемость пациентов с различными типами опухолей, продлевая их жизнь. Авастин повышает выживаемость пациентов с различными типами опухолей, продлевая их жизнь. Авастин повышает выживаемость пациентов с различными типами опухолей, продлевая их жизнь.

Побочные действия
Авастин может вызывать побочные эффекты, такие как головная боль, усталость, снижение аппетита, тошнота, диарея и боль в спине. Авастин может вызывать побочные эффекты, такие как головная боль, усталость, снижение аппетита, тошнота, диарея и боль в спине.

Важно отметить, что Авастин не является лекарством от рака, а только помогает контролировать его рост. Авастин не является лекарством от рака, а только помогает контролировать его рост. Авастин не является лекарством от рака, а только помогает контролировать его рост.

1. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 2. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 3. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 4. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 5. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 6. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 7. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 8. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 9. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 10. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 11. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 12. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 13. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618. 14. Hainsley B et al. (2004) J Clin Oncol. 2004; 22(16):3611-3618.

ЗАО "Рош-Москва"
Официальный дистрибьютор
"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария)
Россия, 107031, Москва,
Трубная площадь, д.2
Бизнес-центр "Негловская Плаза"
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

102078 1/100-0000