

Тазовая хирургия И ОНКОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Pelvic Surgery
and Oncology

*Влияние микробиоты человека
на развитие колоректального
рака*

*Диагностическая ценность
применения номограмм
в прогнозировании
возникновения
несостоятельности
колоректального анастомоза*

*Отдаленные результаты
хирургического лечения
распространенного рака
яичников на этапе первичной
циторедукции*

3

ТОМ 9
2019

Журнал «Тазовая хирургия и онкология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.

Тазовая хирургия И ОНКОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://ok.abvpress.ru>

Целью журнала является поддержка непрерывного медицинского образования специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения колоректального рака, обобщение доступной информации в области онкопроктологии и публикация ее на русском языке, публикация и анализ результатов отечественных исследований в этой области.

В журнале обзревается наиболее важные научные события, публикуются выводы и постановления крупных конференций и съездов. Обобщенные современные данные по узким тематикам специальности предоставляются в разделе «Обзор литературы». Формат издания также предполагает публикацию клинических наблюдений редких форм заболеваний и применения нестандартных лечебных методик.

В журнале публикуются результаты как фундаментальных, так и клинических исследований, а также освещаются вопросы, связанные с работой врачей смежных специальностей, которые могут быть значимы для профессиональной подготовки кадров.

3 ТОМ 9
'19

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

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

Редактор А.В. Лукина
Координатор В.Е. Бугаёв
Корректор Т.Н. Помилуйко

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС 77-76541
от 09 августа 2019 г.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Тазовая хирургия
и онкология» обязательна.**

**Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**

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

ISSN: 2686-9594 (Print)
ISSN: 2686-7435 (Online)

Тазовая хирургия и онкология.
2019. Том 9.
№ 3. 1–64

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 3000 экз.

[http://ok.abvpress.ru/](http://ok.abvpress.ru)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Барсуков Юрий Андреевич, д.м.н., профессор, обладатель гранта Президента РФ (2007 г.), лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники (2004 и 2013 гг.), Почетный председатель Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР), с 2003 по 2013 г. заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тамразов Расим Ильхамович, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гордеев Сергей Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь РОСКР (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аглуллин Ильдар Рауфович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Казань, Россия)

Алиев Вячеслав Афандиевич, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Башанкаев Бадма Николаевич, заместитель генерального директора по хирургии, GMS Clinics and Hospitals, ассистент кафедры хирургии института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Геворкян Юрий Артушевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением общей онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Герштейн Елена Сергеевна, д.б.н., профессор кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Деньгина Наталья Владимировна, к.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ГУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Малихова Ольга Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мамедли Заман Заурович, к.м.н., заведующий отделением хирургическим № 3 (проктологическим) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председатель РОСКР (Москва, Россия)

Моисеенко Фёдор Владимирович, д.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением № 1 ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., заместитель главного врача клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры хирургических болезней Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Обнинск, Россия)

Первошиков Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела радиационной онкологии и радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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 Российской Федерации (Москва, Россия)

Федянин Михаил Юрьевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Балясникова Светлана Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения рентгенологии по патологиям желудочно-кишечного тракта, The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания)

Гоцадзе Илья Давидович, к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической медицины, доктор медицины, академик Медицинской академии Грузии (Тбилиси, Грузия)

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

Кохнюк 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)

Наврзуов Саримбек Наврзуович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии Ташкентского института усовершенствования врачей, член Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO), Ассоциации колоректальных хирургов стран АСЕАН, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Европейской онкологической организации (ECCO) (Ташкент, Республика Узбекистан)

Парваиз Амжад, профессор, директор Европейской школы роботической колоректальной хирургии (EARCS), руководитель отделения лапароскопической и роботической колоректальной хирургии клиники Champalimud Foundation (Лиссабон, Португалия), руководитель отделения колоректальной хирургии клиники Poole General Hospital (Пул, Великобритания)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Фуад Шамильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Бердов Борис Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Долгушин Борис Иванович, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)

Карачун Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Рыбаков Евгений Геннадиевич, д.м.н., руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)

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

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ
www.cardio-expert

НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Акушерство
и гинекология **СЕГОДНЯ**
www.abvpress.ru

Ж У Р Н А Л Ы

ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕЙ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Тазовая хирургия
и онкология**
ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака

**ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ

**АНДРОЛОГИЯ
И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ | Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://umo.abvpress.ru/jour>

РУССКИЙ
ЖУРНАЛ **ДЕТСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО
ПАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

О П У Х О Л И
**ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ** | ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ | ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**МЕДИЦИНСКИЙ
ТУРИЗМ**
ЖУРНАЛ О ДОСТИЖЕНИЯХ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ
И ЛОГИСТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

**Российский
Биотерапевтический
Журнал** | Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**THE JOURNAL OF THE ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN COLORECTAL CANCER SOCIETY"**



The journal "Pelvic Surgery and Oncology" is put on the Higher Attestation Commission list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

Pelvic Surgery and Oncology

THE JOURNAL
is intended for specialists
involved in the diagnosis and
treatment of colorectal cancer

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.abvpress.ru>

The aim of the journal is to support the continuous medical education of specialists involved in the diagnosis and treatment of colorectal cancer, a synthesis of available information in the field of oncoproctology and publication in Russian, publication and analysis of results of domestic research in this area.

The journal surveyed the most important scientific events, publishes the conclusions and resolutions of major conferences and congresses. Summarized current data on narrower topics of the specialty are provided in the section "Literature Review". The format of the publication also involves the publication of clinical cases of rare forms of diseases and use of unconventional treatment methods.

The journal publishes results of fundamental and clinical research, and addresses issues related to the work of allied professions, which can be important for professional training.

FOUNDED IN 2010

3 VOL. 9
'19

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe Shosse,
Moscow, 115478. Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to S.S. Gordeev,
Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478
or e-mail: info@oncoproct.ru

Editor **A.V. Lukina**
Coordinating Editor **V.E. Bugayov**

Proofreader **T.N. Pomiluyko**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.A. Prokofieva**

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
A.G. Prilepskaya +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

Technologies, and Mass Media
PI № FS 77-76541 dated
09 August 2019.

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Pelvic Surgery and
Oncology".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN: 2686-9594 (Print)
ISSN: 2686-7435 (Online)

Pelvic Surgery and Oncology.
2019. Vol. 9. No. 3. 1-64.

© PH "ABV-Press", 2019

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mediacolor LLC

3000 copies

<http://ok.abvpress.ru/>

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 and 2013), Honorary Chairman of the Russian Colorectal Cancer Society (RCCS), since 2003 till 2013 – Head of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Tamrazov Rasim I., MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gordeev Sergey S., MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Executive Secretary of RCCS (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Agliullin Ildar R., MD, PhD, Professor in the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine at the Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

Aliev Vyacheslav A., MD, PhD, Senior Researcher in the Surgical Department No. 3 (Colorectal Oncology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Artamonova Elena V., MD, PhD, Leading Researcher in the Department of Novel Antitumor Drugs at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ayupov Rustem T., MD, PhD, Deputy Chief Physician at the Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Bashankaev Badma N., Deputy Director for Surgery at GMS Clinics and Hospitals; Assistant in the Department of Surgery at the Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gevorkyan Yuriy A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Oncology at the Rostov Research Institute of Oncology, Rosmedtechnologies (Rostov-on-Don, Russia)

Gershtein Elena S., PhD, Professor in the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Leading Researcher in the Laboratory of Clinical Biochemistry at the Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dengina Natalya V., MD, PhD, Head of the Radiotherapy Division at Ulyanovsk Regional Clinical Oncologic Dispensary; Associate Professor in the Department of Diagnostics Radiology and Oncology at the Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Malikhova Olga A., MD, PhD, Senior Researcher of the Endoscopic Division at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mamedli Zaman Z., MD, PhD, Head of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Chairman of RCCS (Moscow, Russia)

Moiseenko Fedor V., MD, PhD, Head of the Chemotherapy Division No. 1 at the Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nevolskikh Aleksey A., MD, PhD, Deputy Chief Physician in the Clinical Radiology Department at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Professor in the Department of Surgery at the Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – a branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) (Obninsk, Russia)

Perevoschikov Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Leading Researcher in the Department of Human Tumors Pathological Anatomy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pravosudov Igor V., MD, PhD, Professor, Leading Researcher in the Department of Coloproctology at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the International Society of University Colon and Rectal Surgeons from East European Countries and Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Principal Researcher in the Department of Radiation Oncology and the Department of Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists; Member of the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy at Moscow Scientific Society of Roentgenologists and Radiologists, Laureate of the Russian Government Award (Moscow, Russia)

Fedyanin Mikhail Yu., MD, PhD, Senior Researcher in the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Chuprik-Malinovskaya Tatyana P., MD, PhD, Head of the Division of Radiation Therapy at the Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Balyasnikova Svetlana S., MD, PhD, Researcher in the Department of Gastrointestinal Radiology at the Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (London, United Kingdom)

Gotsadze Ilya D., MD, PhD, Research Institute of Clinical Medicine, Academician of the Medical Academy of Georgia (Tbilisi, Georgia)

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

Kokhnyuk Victor T., MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Research and Clinical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)

Navruzov Sarimbek N., MD, PhD, Professor of Department of Oncology and Radiology, Tashkent Institute of Advanced Medical Education, Member of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO), ASEAN Society of Colorectal Surgeons, European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Cancer Organization (ECCO) (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Parvaiz Amjad, Professor, Director of the European Academy of Robotic Colorectal Surgery (EARCS), Head of the Laparoscopic and Robotic Colorectal Surgery Unit at the Champalimaud Clinical Centre (Lisbon, Portugal), Head of the Colorectal Surgery Unit at Poole General Hospital (Poole, United Kingdom)

EDITORIAL COUNCIL

Aliev Fuad Sh., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery at the Tumen State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tumen, Russia)

Berdov Boris A., MD, PhD, Professor, Head of the Division of Radiotherapy and Surgical Treatment of Abdominal Tumors at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Dolgushin Boris I., MD, PhD, Professor, Director of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology; Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)

Karachun Aleksey M., MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department for Abdominal Oncology at N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Rybakov Evgeniy G., MD, PhD, Head of the Oncoproctology Department at A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)

Khatkov Igor E., MD, PhD, Director of Moscow Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Faculty Surgery No. 2 at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Board Member of the Russian Society of Endoscopic Surgeons; Member of the Association of Hepatologists Surgeons of Russia; Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), the European Society of Surgical Oncology (ESSO), International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)

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

Содержание

От редакции 10

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.О. Кочкина, С.С. Гордеев, З.З. Мамедли
Влияние микробиоты человека на развитие колоректального рака. 11

А.О. Атрощенко, С.В. Поздняков, А.В. Тетерин
Профилактика осложнений колпроктэктомии с формированием тонкокишечного J-образного резервуара . . . 18

М.В. Алексеев, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков
Диагностическая ценность применения номограмм в прогнозировании возникновения несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы). 27

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, А.Г. Первозицков, Н.Д. Олтаржевская, О.А. Власов, В.А. Алиев, М.А. Коровина
Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации в сочетании с короткими курсами неoadъювантной лучевой терапии. 34

М.Н. Секерская, С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.С. Шевчук, Р.И. Тамразов, В.А. Алиев
Отдаленные результаты хирургического лечения распространенного рака яичников на этапе первичной циторедукции 46

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Н. Колбашова, Д.В. Афанасьев, С.Ю. Философов, В.В. Бурцев
Гигантская кондилома Бушке—Левенштейна (клиническое наблюдение) 54

О.А. Малихова, И.А. Карасев, В.В. Лозовая, В.В. Верещак
Эндоскопическая диагностика и лечение больного с синхронными нейроэндокринными опухолями прямой кишки (клиническое наблюдение) 59

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 63

Contents

Editorial	10
LITERATURE REVIEW	
<i>S.O. Kochkina, S.S. Gordeev, Z.Z. Mamedli</i> Role of human microbiota in the development of colorectal cancer	11
<i>A.O. Atroschenko, S.V. Pozdnyakov, A.V. Teterin</i> Prevention of complications for colproctectomy with J-pouch reservoir	18
<i>M.V. Alekseev, Yu.A. Shelygin, E.G. Rybakov</i> The diagnostic value of using nomograms in predicting the occurrence of colorectal anastomosis leakage (a literature review)	27
ORIGINAL REPORT	
<i>Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, Z.Z. Mamedli, S.S. Gordeev, A.G. Perevoshchikov, N.D. Oltarzhevskaya, O.A. Vlasov, V.A. Aliev, M.A. Korovina</i> Combination treatment of rectal cancer using polyradiomodification and short courses of neoadjuvant radiotherapy	34
<i>M.N. Sekerskaya, S.O. Nikogosyan, V.V. Kuznetsov, A.S. Shevchuk, R.I. Tamrazov, V.A. Aliev</i> Long-term outcomes of surgical treatment of common ovarian cancer at the stage of primary debulking	46
CASE REPORT	
<i>Yu.N. Kolbashova, D.V. Aphanasyev, S.Yu. Philosophov, V.V. Burtsev</i> Buschke–Löwenstein tumor: a case report.	54
<i>O.A. Malikhova, I.A. Karasev, V.V. Lozovaya, V.V. Vereshchak</i> Endoscopic diagnosis and treatment of a patient with synchronous rectal neuroendocrine tumors (a case report)	59
INFORMATION FOR AUTHORS	63

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

В ваших руках – первый номер «Тазовой хирургии и онкологии». Наш журнал развивается, и ему сложно оставаться в пределах одной узкой специальности.

Наиболее сложные и интересные для обсуждения клинические ситуации часто выходят за рамки онкологической колопроктологии. Для образования и развития специалистов важна возможность посмотреть на проблему под новым углом. Ярким примером является опубликованная в этом году еще в «Онкологической колопроктологии» статья, посвященная хирургической анатомии параметрия. Это область анатомии, прекрасно знакомая любому колоректальному хирургу, но насколько по-новому она может выглядеть с позиции онкогинеколога! Тазовые нервные сплетения превращаются в часть параметрия, который единой соединительнотканной прослойкой распространяется во все отсеки малого таза. Помимо мезоректальной фасции открывается взгляд на окружающие соединительнотканное пространства, знание каждого из которых может стать решающим при распространении опухолевого процесса за пределы стандартных анатомических областей. И именно статья наших коллег-онкогинекологов является первой в этом журнале, открывающей путь для новой тематики публикаций. Статья М.Н. Секерской и соавт. посвящена вопросам хирургического лечения распространенного рака яичников. Благодаря слаженной работе мультидисциплинарной бригады с участием онкогинекологов и онкопроктологов возможно достижение высоких отдаленных результатов в группе пациентов с исходно тяжелой клинической ситуацией. Мы надеемся привлечь и других специалистов, которые смогут обмениваться взглядами на общие проблемы и обсуждать их на страницах нашего нового журнала.

Вернее, журнал не совсем новый. «Тазовая хирургия и онкология» имеет знакомое оформление и знакомый (немного расширенный) коллектив редакторов. Мы постарались сохранить все узнаваемые черты нашего издания, в том числе открытость и доступность для общения с авторами. И мы будем рады как развитию новых направлений, так и поддержанию устоявшихся связей с нашими коллегами.

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Влияние микробиоты человека на развитие колоректального рака

С.О. Кочкина, С.С. Гордеев, З.З. Мамедли

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

Контакты: Софья Олеговна Кочкина sofia.kochkina@yandex.ru

В статье представлен обзор литературы о влиянии микробиома организма на развитии онкологических заболеваний. Приведены данные о наиболее часто встречающихся бактериях у больных раком толстой кишки: *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* и некоторых штаммов *Escherichia coli*. Трансплантация фекальной микробиоты — это экспериментальный новый подход, включающий обмен кишечной микробиотой между людьми. Идентификация онкогенных штаммов бактерий значительно расширит наши возможности в диагностике и предотвращении развития злокачественных образований толстой кишки.

Ключевые слова: колоректальный рак, воспалительные заболевания кишечника, микробиом, трансплантация фекальной микробиоты

Для цитирования: Кочкина С.О., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Влияние микробиоты человека на развитие колоректального рака. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(3):11–7.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-3-11-17

Role of human microbiota in the development of colorectal cancer

S.O. Kochkina, S.S. Gordeev, Z.Z. Mamedli

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

This literature review analyzes the role of human microbiome in cancer development. We provide the data on the most common bacteria found in patients with colon cancer: *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, and some strains of *Escherichia coli*. Fecal microbiota transplantation is a new experimental method of introducing healthy bacterial flora into a recipient with intestinal diseases. The identification of oncogenic bacterial strains will significantly enhance our ability to diagnose and prevent colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, inflammatory bowel disease, microbiome, fecal microbiota transplantation

For citation: Kochkina S.O., Gordeev S.S., Mamedli Z.Z. Role of human microbiota in the development of colorectal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(3):11–7.

Введение

Исследователи предполагают, что в развитии онкологических заболеваний, помимо экологических и генетических факторов риска, также играют важную роль микробы, обитающие в организме человека. Наиболее яркими примерами таких микроорганизмов являются *Helicobacter pylori*, участвующий в развитии рака желудка, и вирус папилломы человека, связанный с развитием рака шейки матки [1]. Взаимодействие микроорганизмов и их хозяев чрезвычайно сложное, существует множество молекулярных механизмов, с помощью которых они влияют на онкогенез, прогрессию опухоли и реакцию на противоопухолевую терапию [2–5]. Бактерии могут повреждать ДНК хозяина непосредственно с помощью генотоксинов, таких как колибактин, продуцируемый некоторыми штаммами *Escherichia coli*, или косвенно, генерируя реактивные окислительные вещества [2, 3].

В настоящее время широко распространено мнение о том, что воспаление или воспалительные заболевания кишечника тесно связаны с колоректальным раком (КРР), а именно раком толстой кишки, ассоциированным с колитом [6]. Воспалительные заболевания кишечника включают 2 основных клинических подтипа: язвенный колит и болезнь Крона, каждый из которых увеличивает риск возникновения ассоциированного с этими заболеваниями КРР до 20 % [7–9]. Повышенный уровень встречаемости КРР у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника зависит от тяжести заболевания, продолжительности и вида лечения. Воспаление, кишечная микробиота, специфические генетические мутации и другие триггеры окружающей среды — все это рассматривается как этиологические факторы рака толстой кишки. Однако молекулярные механизмы, с помощью которых микробиота опосредует хроническое воспаление

с последующим развитием КРР, до конца не изучены. В этом обзоре будет рассмотрена роль микробиома человека в развитии рака толстой кишки.

Для изучения микрофлоры человека применяются бактериоскопический, бактериологический и генетический (полимеразная цепная реакция, ПЦР), являющийся наиболее точным, методы. Появление секвенирования нового поколения и современной биоинформатики привело к значительному увеличению исследований взаимосвязей между микробиомом кишечника, развитием рака и ответом на лечение [10, 11]. Такие исследования трудно интерпретировать без экспериментальных данных *in vivo* [12–14], но эти трудности можно преодолеть с помощью улучшенных методов изоляции и культивирования микроорганизмов [15, 16].

Микробиом при колоректальном раке

Микробиота кишечника – сложное сообщество более чем 100 трлн микробных клеток, включающее преимущественно виды *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Actinobacteria* [17, 18]. Кишечная микробиота выполняет целый ряд функций, полезных для хозяина, от защиты от патогенов, иммунной модуляции и снабжения питательными веществами до участия в процессах метаболизма [19]. Из-за разнообразия бактерий, которые могут колонизировать кишечную стенку, эмпирически сложно определить состав здоровой или связанной с заболеванием кишечной микробиоты, но все больше данных свидетельствуют о том, что изменения в составе кишечной микробиоты могут вносить вклад в здоровую или патологическую среду кишечника [20].

Около 90 % всей микробиоты составляют бактерии родов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, преимущественно представленные труднокультивируемыми облигатными анаэробами. В европейской популяции наиболее часто встречающимися и многочисленными представителями *Firmicutes* являются *Faecalibacterium prausnitzii* и бактерии родов *Blautia*, *Dorea*, *Roseburia*, *Coprococcus*, к основным представителям кишечных *Bacteroidetes* относятся бактерии родов *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Odoribacter*, *Barnesiella* и *Alistipes* [5, 10]. Единично в кишечной микрофлоре взрослых людей встречаются бактерии типов *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [5, 11], еще меньшую часть составляют *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, а также метаногенные археи типа *Euryarchaeota* [5, 12].

В исследованиях ассоциаций метагенома (MGWAS), в которых сравнивали кал здоровых людей и пациентов с тубулярной аденомой толстой кишки или КРР, выявлены микробные гены и штаммы, характерные для рака толстой кишки [21, 22]. Опухоли толстой кишки также несут в себе значительно более высокую концентрацию *Proteobacteria* и более низкую концентрацию *Bacteroidetes* [48].

С КРР ассоциированы различные штаммы бактерий, такие как *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* и некоторые штаммы *Escherichia coli* [23, 24].

Fusobacterium nucleatum может способствовать прогрессии опухоли с вовлечением различных прямых и опосредованных через воспалительную реакцию механизмов. В частности, взаимодействие адгезина FadA данных бактерий с поверхностным белком E-кадгерином запускает каскад β -катенинзависимых онкогенных и провоспалительных сигналов [25].

G. Nakatsu и соавт. в своем исследовании оценивали микробные сообщества в образцах слизистой оболочки кишечника человека на разных стадиях опухолевого процесса [26]. Авторы наблюдали связь КРР с определенным микробиомом, в котором преобладают *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli*, а также другие потенциально патогенные оральные таксоны и новые бактерии, такие как *Gemella* или *Peptostreptococcus*.

J. Ahn и соавт. в своем исследовании типа «случай – контроль» продемонстрировали снижение бактериального разнообразия в кале, истощение популяции грамположительных бактерий рода *Clostridia* и увеличение *Fusobacterium nucleatum* и *Porphyromonas* у больных КРР [27]. K.S. Viljoen и соавт. также обнаружили, что опухоль толстой кишки была связана с присутствием *Fusobacterium nucleatum*, энтеротоксигенных *Bacteroides fragilis* и энтеропатогенной *Escherichia coli*. *Fusobacterium* были самыми распространенными бактериями, обнаруженными в 82 % образцов с опухолями, а также единственными бактериями, встречаемость которых была значительно выше в опухоли по сравнению с нормальными образцами [28].

Выявлено увеличение экспрессии *Fusobacterium nucleatum* в опухолевой ткани как при дисплазии высокой степени, так и при установленном КРР, и, что особенно важно, у пациентов с низким уровнем экспрессии *Fusobacterium nucleatum* отмечена лучшая выживаемость [29]. Эти бактерии также были связаны с увеличением CD3⁺-Т-клеток в опухолевой ткани [30]. Используя ПЦР-диагностику биоптатов слизистой оболочки кишки, K. Mima и соавт. выявили *Fusobacterium nucleatum* в 76 (13 %) из 598 образцов КРР (стадии I–IV) в рамках известных когортных исследований США в 19 (3,4 %) из 558 проанализированных случаев [30]. Ученые из Японии K. Noshо и соавт. в своем когортном исследовании 2016 г. продемонстрировали наличие *Fusobacterium nucleatum* у 8,6 % больных КРР [31]. Ряд исследователей пытались принять оценку бактерий в фекалиях в качестве нового биомаркера для неинвазивной диагностики КРР. Действительно, комбинация определенных бактериальных штаммов может выступать в качестве нового неинвазивного диагностического маркера, особенно в сочетании с иммунохимическим анализом кала на скрытую кровь. Таким образом, улучшенные

диагностические характеристики определения только бактерий *Fusobacterium nucleatum* (чувствительность 92,8 %, специфичность 79,8 %) и 4 видов бактерий: *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides clarus*, *Roseburia intestinalis*, *Clostridium hathewayi* (чувствительность 92,8 %, специфичность 81,5 %) были достигнуты в сочетании с иммунохимическим анализом кала на скрытую кровь для выявления КРР [32, 33].

Bacteroides fragilis – другие бактерии человека, обнаруживаемые в кишечнике большинства людей. Токсин *Bacteroides fragilis* (BFT) вызывает диарею [34, 35]. В исследовании S. Wu и соавт. была подтверждена роль энтеротоксигенных *Bacteroides fragilis* (ETBF) в развитии колита и рака толстой кишки у мышей. При этом преобладали воспалительные Т-клетки, а нейтрализация IL-17 и IL-23 снижала воспаление и образование опухолей [34]. Другими бактериями, ассоциированными с КРР, являются *Escherichia coli*, некоторые штаммы которых могут вызывать воспаление кишечника через продукцию токсинов, таких как колибактин, обладающий онкогенным потенциалом [36]. Ассоциированные с выработкой слизи *Escherichia coli* значительно чаще встречаются в ткани опухоли толстой кишки, коррелируют со стадией опухоли и прогнозом [37]. A. Cougnoux и соавт. в своем исследовании *in vitro* и *in vivo* (модель ксенотрансплантата) с использованием кишечных эпителиальных клеток, инфицированных *Escherichia coli* или изогенным мутантом, *Escherichia coli* отрицательным, показали, что колибактинэкспрессирующая кишечная палочка усиливает рост опухоли как в ксенотрансплантате, так и в моделях рака толстой кишки на мышах [38]. Этот эффект был вызван колибактином, вызывающим клеточное старение, и сопровождался продукцией фактора роста гепатоцитов. Роль *Escherichia coli* в развитии КРР также была подтверждена Q. Feng и соавт. при помощи ПЦР в исследовании с участием 148 пациентов (47 больных раком толстой кишки, 44 пациента с прогрессирующими аденомами и 57 здоровых лиц в контрольной группе): 11 % образцов от больных раком толстой кишки содержали более 20 % *Escherichia coli* (2 образца от здоровых лиц из контрольной группы, 2 от пациентов с аденомами, 5 из группы больных раком толстой кишки) [22].

Методы определения микробиома

Культуральные методы в микробиологии остаются важными для изучения микробного разнообразия, для селективного выделения представителей основных функциональных групп, в том числе патогенных микроорганизмов. Минусами являются их трудоемкость, длительность, высокая стоимость.

Масс-спектрометрия – метод идентификации молекул путем измерения отношения их массы к заряду в ионизированном состоянии. Программное обеспечение прибора оценивает время пролета частиц

и преобразует эту информацию в спектр молекулярных масс (масс-спектр). Масс-спектр сравнивается со спектрами из базы данных, происходит идентификация микроорганизмов на основании сведений о массах характеристических белков. Таким образом, мы получаем достоверную идентификацию до уровня подвидов, автоматическую идентификацию клинических изолятов в течение нескольких минут, универсальный единый протокол пробоподготовки для всех микроорганизмов.

MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization) – ионизация вещества с помощью матрицы и лазерного излучения. На подложку масс-спектрометра наносят биоматериал из колонии бактерий, он смешивается с раствором матрицы, и при испарении растворителя образуется совместный кристалл из них. Образец помещают в прибор, в котором создается вакуум, и подвергают воздействию лазерных импульсов, в результате чего кристаллы матрицы испаряются, а содержимое микробных клеток ионизируется. Под действием электрического поля ионизированные белки движутся к детектору с ускорениями, обратно пропорциональными их атомным массам.

Молекулярно-генетические методы. При проведении ПЦР одновременно происходят амплификация, детекция и количественное определение специфической последовательности ДНК в образце, автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов.

Наиболее распространенными методиками определения микробиома организма являются секвенирование генов 16S рибосомной РНК (рРНК) и секвенирование всего генома (WGS). Секвенирование – общее название физико-химических методов определения аминокислотных остатков в белках и последовательности нуклеотидов в нуклеиновых кислотах. Секвенирование гена 16S рРНК использует данные о нуклеотидных последовательностях выделенных чистых культур. Ген 16S рРНК выбран как универсальный маркер для видовой идентификации: он имеется в геномах всех прокариот и обладает относительно малой изменчивостью.

Прочтение последовательности осуществляется с помощью постановки ПЦР с праймерами под ген 16S рРНК с последующей очисткой ДНК и секвенированием. Далее последовательность сравнивается с компьютерной базой данных с использованием алгоритма BLAST.

Анализ результатов секвенирования библиотек 16S рРНК и метагеномов бактериальных популяций, населяющих кишечник здоровых людей разных возрастов, показал высокий уровень встречаемости целого ряда умеренно представленных новых бактериальных филотипов, относящихся в основном к 3 филумам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* [39]. Метод секвенирования гена 16S рРНК является «золотым стандартом» точности видовой идентификации бактерий.

Механизмы влияния микробиоты на канцерогенез

Важную роль в развитии КРР играет хроническое воспаление. Предположительно существуют следующие способы, с помощью которых бактерии способствуют развитию КРР:

- 1) потеря барьерной функции поверхностного эпителия при КРР приводит к индуцированию комменсальными бактериями воспаления, способствующего образованию опухолей;
- 2) патогенные бактерии способствуют возникновению воспаления толстой кишки и канцерогенезу;
- 3) бактерии, несущие генотоксические маркеры, способствуют накоплению генетических повреждений в эпителиальных клетках кишечника;
- 4) изменения в составе бактерий или метаболизме регулируют процесс развития опухоли толстой кишки [40].

Энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis* являются одними из наиболее частых анаэробов, вызывающих заболевания кишечника человека [41]. Их специфическим фактором вирулентности является токсин *Bacteroides fragilis*, который расщепляет Е-кадгерин на эпителии кишечника, повышает проницаемость эпителия и вызывает диарею и воспалительные заболевания кишечника [41, 42]. Отмечена частая встречаемость *Bacteroides fragilis* и его токсина в опухолевых тканях, что свидетельствует о худшем прогнозе заболевания [42–45]. На модели канцерогенеза толстой кишки было показано, что заражение мышей человеческими энтеротоксигенными *Bacteroides fragilis* вызывает колит и ускоряет развитие опухолей в зависимости от индукции IL-17A. Энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis* индуцируют выработку IL-17 как в клетках Th17, так и в $\gamma\delta$ -Т-клетках [46]. Секретируемые энтеротоксигенными *Bacteroides fragilis* частицы стимулируют кишечный эпителий к образованию экзосомоподобных наночастиц, содержащих повышенные уровни сфингозин-1-фосфата, CCL20 и простагландина E2 (PGE2) [47]. CCL20 и PGE2 необходимы для рекрутирования и пролиферации клеток Th17, которые, в свою очередь, способствуют развитию рака толстой кишки, секретируя IL-17 и родственные цитокины [47]. IL-17A поддерживает рост и устойчивость трансформированных эпителиальных клеток толстой кишки и способствует накоплению моноцитарных миелоидных клеток-супрессоров (MDSC), которые экспрессируют аргиназу-1 и NOS2 и подавляют пролиферацию Т-клеток [48–50]. Токсин *Bacteroides fragilis* также стимулирует сперминоксидазу (SMO) в эпителиальных клетках толстой кишки, что приводит к SMO-зависимой генерации АФК и индукции повреждения ДНК [51]. Обработка мышей ингибитором SMO снижает EТBF-индуцированный онкогенез толстой кишки [51]. Регуляторные Т-клетки (Treg)

усиливают воспалительные реакции и, как правило, ингибируют канцерогенез, но в случае канцерогенеза, индуцированного энтеротоксигенными *Bacteroides fragilis*, они способствуют развитию рака [52, 53]. Клетки Treg ограничивают вызванный энтеротоксигенными *Bacteroides fragilis* колит, но также способствуют размножению клеток Th17 и сверхэкспрессии промотирующего опухоль IL-17, ограничивая доступность IL-2 в опухолевой среде [53]. Снижение опухолевой нагрузки коррелирует со снижением продукции IL-17A, которая может быть восстановлена с помощью блокады IL-2 [53].

Fusobacterium nucleatum являются анаэробными грамположительными комменсалами и связаны с периодонтитом, неблагоприятными исходами беременности, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ревматоидным артритом, воспалительными заболеваниями кишечника и КРР [54]. При сравнении тканей КРР с подобранными нормальными тканями было обнаружено, что *Fusobacterium nucleatum* преобладают в тканях тубулярных аденом и рака толстой кишки [28, 44, 55–57]. Имеются данные о том, что присутствие *Fusobacterium* в тканях КРР свидетельствует о худшем прогнозе заболевания у пациентов [43, 58]. Наличие *Fusobacterium* при КРР также коррелирует с повышенной экспрессией IL-17A и TNF- α , которые способствуют канцерогенезу [55]. FadA-адгезиновый белок из *Fusobacterium nucleatum* избирательно связывается с Е-кадгерином и активирует передачу сигналов β -catenin в эпителиальных клетках толстой кишки [59]. Это взаимодействие усиливает экспрессию онкогенов и провоспалительных генов как у мышей, так и у людей, больных раком толстой кишки [59]. Кроме того, белок *Fusobacterium nucleatum* Fap2 связывается с иммуоингибирующим рецептором TIGIT, ингибируя активацию Т-клеток и опосредованное НК-клетками уничтожение опухолевых клеток [60].

Peptostreptococcus anaerobius являются грамположительными анаэробными бактериями, которые входят в состав кишечной флоры полости рта и кишечника. Количество бактерий *Peptostreptococcus anaerobius* значительно выше в кале у пациентов с КРР по сравнению со здоровыми пациентами из контрольной группы [60]. *Peptostreptococcus anaerobius* активируют TLR2 и TLR4 на эпителиальных клетках толстой кишки и повышают внутриклеточную выработку реактивных окислительных веществ, которые способствуют синтезу холестерина и пролиферации клеток [60].

Другие потенциальные бактерии, влияющие на развитие рака, включают сульфидогенные бактерии, которые связаны с продукцией сероводорода и повышенным риском возникновения язвенного колита и КРР [61].

В дополнение к этим патогенным бактериям, которые вызывают воспаление тканей и КРР, патогенная сальмонеллезная инфекция у людей также

может быть хронической и способствовать развитию колит-ассоциированного рака [62]. Заражение мышей сальмонеллой индуцирует передачу сигналов β -catenin и способствует возникновению рака толстой кишки [62]. Развитие колитассоциированного рака зависит от белка сальмонеллы AvrA и коррелирует с активацией факторов транскрипции STAT3 в опухолевых клетках [63].

Это свидетельствует о том, что патогенные бактерии способствуют возникновению КРР путем индукции воспаления толстой кишки. Хроническое воспаление вызывает повторные циклы повреждения и регенерации тканей и генерирует окислительный стресс, который приводит к накоплению повреждений ДНК в эпителиальных клетках, что в конечном итоге вызывает развитие опухоли в кишечнике.

Enterococcus faecalis — грамположительные кишечные комменсалы, которые продуцируют внеклеточный супероксид. Совместное культивирование *Enterococcus faecalis* приводило к образованию анеуплоидии, тетраплоидии и γ -H2AX в клетках рака толстой кишки и эпителиальных клетках [64]. Инфекция *Enterococcus faecalis* индуцирует выработку в макрофагах супероксида, который повреждает ДНК в эпителиальных клетках. Супероксид также действует на макрофаги и усиливает экспрессию COX-2 в этих клетках, что приводит к увеличению числа генетических мутаций в совместно культивируемых клетках млекопитающих.

Адгезивно-инвазивная кишечная палочка также способствует выработке активных форм кислорода клетками рака толстой кишки [64]. Геномный остров поликетидсинтазы (pks), который кодирует продукцию колибактина в *Escherichia coli*, обуславливает прямую генотоксическую роль *Escherichia coli* в возникновении КРР. Инфицирование мышей *Escherichia coli*, имеющей остров pks, вызывает повреждение ДНК в энтероцитах мышей [65]. Остров pks участвует в канцерогенезе в кишечнике, но не в воспалении стенки кишки [65, 66]. Колибактин, генотоксичный метаболит, генерируемый генами, кодируемыми pks, способствует СУМО-конъюгации с белком-супрессором опухолей p53 и старению клеток, за которым следует продуцирование HGF и усиление пролиферации опухолевых клеток [67]. Фармацевтическое ингибирование ClbP уменьшало повреждение ДНК на эпителиальных клетках толстой кишки и вызванный *Escherichia coli* онкогенез [67]. Интересно, что хроническое воспаление, вызванное снижением уровня IL-10 у мышей, изменяет состав микробиоты в просвете кишечника и избирательно увеличивает популяцию бактерий семейства *Enterobacteriaceae* [66, 68]. Увеличение популяции штаммов pks + *Escherichia coli* также обнаружено у пациентов с воспалительными заболеваниями

кишечника и КРР и соответствует худшим прогнозам течения заболевания [66, 68, 69].

Трансплантация фекальной микробиоты

Трансплантация фекальной микробиоты — это новый экспериментальный подход, включающий обмен кишечной микробиотой между людьми. До настоящего времени трансплантация фекальной микробиоты использовалась только для лечения инфекции *Clostridium difficile* и проходила исследования при лечении воспалительных заболеваний кишечника и ожирения у людей [70, 71]. Кроме того, трансплантация фекальной микробиоты успешно использовалась в клиническом пилотном исследовании для лечения заболеваний кишечника типа «трансплантат против хозяина», возникающих после трансплантации аллогенных стволовых клеток [72]. Доклинические исследования на мышах позволили предположить, что трансплантация фекальной микробиоты может снизить риск возникновения КРР [73], однако остается неясным, способна ли она уменьшить канцерогенез и прогрессирование онкологических заболеваний у людей. По сравнению с другими манипуляциями с микробиомом трансплантация фекальной микробиоты обладает важным преимуществом: она обеспечивает передачу всей сбалансированной экосистемы, что увеличивает вероятность получения долгосрочного микробиома.

Заключение

В современных исследованиях продемонстрированы различные причины возникновения рака толстой кишки, такие как генетика, иммунные реакции, пищевой рацион и микробиом. Микробиом играет ключевую роль в формировании иммунной системы и поддержании здоровья хозяина. Действительно, бактерии могут инициировать воспаление и канцерогенез на восприимчивом генетическом фоне, доказывая свою роль в развитии КРР в испытаниях на животных. Хроническое воспаление имеет решающее значение как для дисбиоза, так и для развития опухолей. Остается неясным, является ли дисбиоз у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника или КРР причиной или следствием. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль бактерий в развитии КРР. Идентификация онкогенных штаммов бактерий значительно расширит наши возможности в диагностике и предотвращении развития злокачественных образований толстой кишки.

В настоящее время перспективным направлением для изучения профилактики КРР является трансплантация фекальной микробиоты, демонстрирующая в исследованиях на мышах снижение риска возникновения рака.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- de Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
- Garrett W.S. Cancer and the microbiota. *Science* 2015;348:80–6.
- Gagnaire A., Nadel B., Raoult D. et al. Collateral damage: insights into bacterial mechanisms that predispose host cells to cancer. *Nat Rev Microbiol* 2017;15:109–28.
- Roy S., Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2017;17:271–85.
- Zitvogel L., Daillère L., Roberti M.P. et al. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol* 2017;15:109–28.
- Lasry A., Zinger A., Ben-Neriah Y. Inflammatory networks underlying colorectal cancer. *Nat Immunol* 2016;7(3):230–40.
- Dalal S.R., Chang E.B. The microbial basis of inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest* 2014;24(10):4190–6.
- Tamboli C.P., Neut C., Desreumaux P., Colombel J.F. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53(1):1–4.
- Kaiko G.E., Stappenbeck T.S. Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends Immunol* 2014;5(11):538–48.
- Gilbert J.A., Quinn R.A., Debelius J. et al. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease. *Nature* 2016;535:94–103.
- Zitvogel L., Ayyoub M., Routy B., Kroemer G. Microbiome and anticancer immunosurveillance. *Cell* 2016;165:276–87.
- Nakatsu G., Li X., Zhou H. et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat. Commun* 2015;6:8727.
- Yu G., Gail M.H., Consonni D. et al. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. *Genome Biol* 2016;17(1):163.
- Guerrero-Preston R., Godoy-Vitorino F., Jedlicka A. et al. 16S rRNA amplicon sequencing identifies microbiota associated with oral cancer, human papilloma virus infection and surgical treatment. *Oncotarget* 2016;7:51320–34.
- Hieken T.J., Chen J., Hoskin T.L. et al. The microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. *Sci Rep* 2016;6:30751.
- Rahbar A., Peredo I., Solberg N.W. et al. Discordant humoral and cellular immune responses to cytomegalovirus (CMV) in glioblastoma patients whose tumors are positive for CMV. *Oncoimmunology* 2015;4:e982391.
- O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7(7):688–93.
- Hakansson A., Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients* 2011;3(6):637–82.
- Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C. et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21(29):8787–803.
- Guinane C.M., Cotter P.D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Ther Adv Gastroenterol* 2013;6(4):295–308.
- Wang J., Jia H. Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2016;14(8):508–22.
- Feng Q., Liang S., Jia H. et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun* 2015;6:6528.
- Kostic A.D., Gevers D., Pedamallu C.S. et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012;22:292–8.
- Castellarin M., Warren R.L., Freeman J.D. et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012;22:299–306.
- Leung A., Tsoi H., Yu J. *Fusobacterium* and *Escherichia*: models of colorectal cancer driven by microbiota and the utility of microbiota in colorectal cancer screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(5):651–7.
- Nakatsu G., Li X., Zhou H. et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat Commun* 2015;6:8727.
- Ahn J., Sinha R., Pei Z. et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1907–11.
- Viljoen K.S., Dakshinamurthy A., Goldberg P., Blackburn J.M. Quantitative profiling of colorectal cancer-associated bacteria reveals associations between *Fusobacterium* spp., enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) and clinicopathological features of colorectal cancer. *PLoS One* 2015;10:e0119462.
- Flanagan L., Schmid J., Ebert M. et al. *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1381–90.
- Mima K., Sukawa Y., Nishihara R. et al. *Fusobacterium nucleatum* and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015;1:653–61.
- Nosho K., Sukawa Y., Adachi Y. et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22:557–66.
- Liang Q., Chiu J., Chen Y. et al. Fecal bacteria act as novel biomarkers for noninvasive diagnosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:2061–70.
- Ai L., Tian H., Chen Z. et al. Systematic evaluation of supervised classifiers for fecal microbiota-based prediction of colorectal cancer. *Oncotarget* 2017;8:9546–56.
- Wu S., Rhee K.J., Albesiano E. et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nature Med* 2009;15:1016–22.
- Sears C.L., Geis A.L., Housseau F. *Bacteroides fragilis* subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest* 2014;124:4166–72.
- Denizot J., Desrichard A., Agus A. et al. Diet-induced hypoxia responsive element demethylation increases CEACAM6 expression, favouring Crohn's disease-associated *Escherichia coli* colonisation. *Gut* 2015;64:428–37.
- Bonnet M., Buc E., Sauvanet P. et al. Colonization of the human gut by *Escherichia coli* and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res* 2014;20:859–67.
- Cougnoux A., Dalmasso G., Martinez R. et al. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut* 2014;63:1932–42.
- Wylie K.M., Truty R.M., Sharpton T.J. et al. Novel bacterial taxa in the human microbiome. *PLoS One* 2012;7(6):e35294.
- Kang M., Martin A. Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development. *Seminars in immunology*. Academic Press, 2017. Vol. 32. Pp. 3–13.
- Goulas T., Arolas J.L., Gomis-Ruth F.X. Structure: function and latency regulation of a bacterial enterotoxin potentially derived from a mammalian adamalysin/ADAM xenolog. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(5):1856–61.
- Purcell R.V., Pearson J., Aitchison A. et al. Colonization with enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* is associated with early-stage colorectal neoplasia. *PLoS One* 2017;12(2):pe0171602.
- Wei Z., Cao S., Liu S. et al. Could gut microbiota serve as prognostic biomarker associated with colorectal cancer patients' survival? A pilot study on relevant mechanism. *Oncotarget* 2016;7(29):46158–72.
- Kasai C., Sugimoto K., Moritani I. et al. Comparison of human gut microbiota in control subjects and patients with colorectal carcinoma in adenoma: terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing analyses. *Oncol Rep* 2016;35(1):325–33.
- Bolej A., Hechenbleikner E.M., Goodwin A.C. et al. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. *Clin Infect Dis* 2015;60(2):208–15.
- Housseau F., Wu S., Wick E.C. et al. Redundant innate and adaptive sources of IL17 production drive colon tumorigenesis. *Cancer Res* 2016;76(8):2115–24.

47. Deng Z., Mu J., Tseng M., Wattenberg B. et al. Enterobacteria-secreted particles induce production of exosome like S1P-containing particles by intestinal epithelium to drive Th17-mediated tumorigenesis. *Nat Commun* 2015;6:6956.
48. Wang K., Kim M.K., di Caro G. et al. Interleukin-17 receptor signaling in transformed enterocytes promotes early colorectal tumorigenesis. *Immunity* 2014;41(6):1052–63.
49. Chae W.J., Gibson T.F., Zelterman D. et al. Ablation of IL-17A abrogates progression of spontaneous intestinal tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(12):5540–4.
50. Hyun Y.S., Han D.S., Lee A.R. et al. Role of IL-17A in the development of colitis-associated cancer. *Carcinogenesis* 2012;33(4):931–6.
51. Goodwin A.C., Destefano Shields C.E., Wu S. et al. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(37):15354–9.
52. Irrazabal T., Martin A. T-regulatory cells gone bad: an oncogenic immune response against enterotoxigenic *B. fragilis* infection leads to colon cancer. *Cancer Discov* 2015;5(10):1021–3.
53. Geis A.L., Fan H., Wu X. et al. Regulatory T-cell response to enterotoxigenic bacteroides fragilis colonization triggers IL17-dependent colon carcinogenesis. *Cancer Discov* 2015;5(10):1098–9.
54. Han Y.W. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. *Curr Opin Microbiol* 2015;23:141–7.
55. Ye X., Wang R., Bhattacharya R. et al. *Fusobacterium nucleatum* subspecies animalis influences pro-inflammatory cytokine expression and monocyte activation in human colorectal tumors. *Cancer Prev Res (Phila)* 2017;10(7):398–409.
56. Yu J., Chen Y., Fu X. et al. Invasive *Fusobacterium nucleatum* may play a role in the carcinogenesis of proximal colon cancer through the serrated neoplasia pathway. *Int J Cancer* 2016;139(6):1318–26.
57. Kostic A.D., Chun E., Robertson L. et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microb* 2013;14(2):207–15.
58. Mima K., Nishihara R., Qian Z.R. et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut* 2016;65(12):1973–80.
59. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W. et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesion. *Cell Host Microb* 2013;14(2):195–206.
60. Tsoi H., Chu E.S.H., Zhang X. et al. *Pep-tostreptococcus anaerobius* induces intracellular cholesterol biosynthesis in colon cells to induce proliferation and causes dysplasia in mice. *Gastroenterology* 2017;152(6):1419–33.
61. Yazici C., Wolf P.G., Kim H. et al. Race-dependent association of sulfidogenic bacteria with colorectal cancer. *Gut* 2017;66(11):1983–94.
62. Lu R., Wu S., Zhang Y.G. et al. Enteric bacterial protein AvrA promotes colonic tumorigenesis and activates colonic beta-catenin signaling pathway. *Oncogenesis* 2014;3:e105.
63. Lu R., Wu S., Zhang Y.G. et al. Salmonella protein AvrA activates the STAT3 signaling pathway in colon cancer. *Neoplasia* 2016;18(5):307–16.
64. Elatrech I., Marzaioli V., Boukemara H. et al. *Escherichia coli* LF82 differentially regulates ROS production and mucin expression in intestinal epithelial T84 cells: implication of NOX1. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(5):1018–26.
65. Tomkovich S., Yang Y., Winglee K. et al. Locoregional effects of microbiota in a preclinical model of colon carcinogenesis. *Cancer Res* 2017;77(10):2620–32.
66. Arthur J.C., Perez-Chanona E., Mühlbauer M. et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012;338(6103):120–3.
67. Cougnoux A., Delmas J., Gibold L. et al. Small-molecule inhibitors prevent the genotoxic and protumoural effects induced by colibactin-producing bacteria. *Gut* 2016;65(2):278–85.
68. Arthur J.C., Gharaibeh R.Z., Mühlbauer M. et al. Microbial genomic analysis reveals the essential role of inflammation in bacteria-induced colorectal cancer. *Nat Commun* 2014;5:4724.
69. Bonnet M., Buc E., Sauvanet P. et al. Colonization of the human gut by *Escherichia coli* and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res* 2014;20(4):859–67.
70. McKenney P.T., Pamer E.G. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell* 2015;163:1326–32.
71. Moayyedi P., Surette M.G., Kim P.T. et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:102–9.
72. Kakhana K., Fujioka Y., Suda W. et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft versus-host disease of the gut. *Blood* 2016;128:2083–8.
73. Bel S., Elkis Y., Elifantz H. et al. Reprogrammed and transmissible intestinal microbiota confer diminished susceptibility to induced colitis in TMF^{-/-} mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;11:4964–9.

ORCID авторов/ORCID of authors

C.C. Гордеев/S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

З.З. Мамедли/Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Профилактика осложнений колпроктэктомии с формированием тонкокишечного J-образного резервуара

А.О. Атрощенко, С.В. Поздняков, А.В. Тетерин

Отделение колопроктологии ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 107150 Москва, ул. Лосиноостровская, 45

Контакты: Андрей Олегович Атрощенко Dr.atroshchenko@gmail.com

В статье на основании обобщения данных литературы проанализированы методологические аспекты предоперационного планирования и технические хирургические приемы для предупреждения интра- и послеоперационных осложнений при выполнении колпроктэктомии с формированием тазового тонкокишечного резервуара. Знание данных особенностей позволяет уменьшить количество осложнений и улучшить функциональные результаты хирургического лечения.

Ключевые слова: колпроктэктомия, осложнения тонкокишечного резервуара

Для цитирования: Атрощенко А.О., Поздняков С.В., Тетерин А.В. Профилактика осложнений колпроктэктомии с формированием тонкокишечного J-образного резервуара. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(3):18–26.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-3-18-26

Prevention of complications for colproctectomy with J-pouch reservoir

A.O. Atroschenko, S.V. Pozdnyakov, A.V. Teterin

Department of Coloproctology, Clinical Hospital of the Presidential Administration of Russian Federation; 45 Losinoostrovskaya St., 107150 Moscow, Russia

On the basis of the literature the article analyzes the methodological aspects of preoperative planning and surgical techniques for the prevention intra- and postoperative complications for colproctectomy with J-pouch reservoir. Knowledge of these features can reduce the number of complications and improve the functional results of surgical treatment.

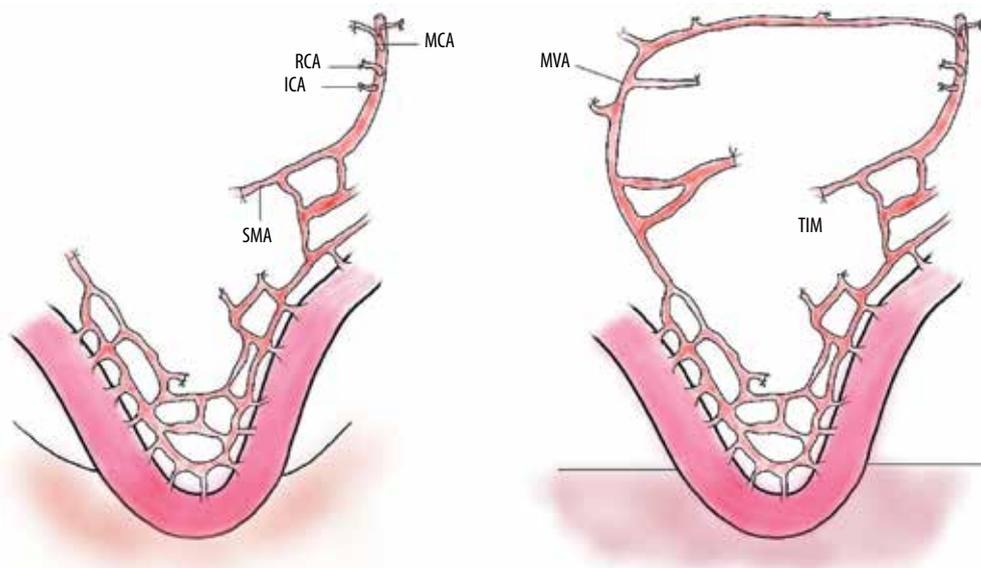
Key words: colproctectomy, J-pouch reservoir complications

For citation: Atroschenko A.O., Pozdnyakov S.V., Teterin A.V. Prevention of complications for colproctectomy with J-pouch reservoir. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(3):18–26.

Введение

Первая колпроктэктомия с формированием тазового тонкокишечного резервуара была описана хирургами A.G. Parks и R.J. Nicholls в 1978 г. [1]. В первоначальном варианте колпроктэктомия выполнялась с демукозацией анального канала, а тонкокишечный резервуар формировался вручную из 3 петель подвздошной кишки — S-образный резервуар. С тех пор техника была оптимизирована и претерпела ряд важных изменений. В настоящий момент демукозация анального канала не выполняется, поскольку в этой области находится рецепторный аппарат, отвечающий за ряд важных функций в процессе анальной континенции. В современном исполнении для формирования резервуаро-анального анастомоза оставляют 2,5–3,0 см слизистой оболочки над зубчатой линией для обеспечения оптимального функционального результата. Претерпела изменение и методика формирования тонкокишеч-

ного резервуара: если первый резервуар формировался из 3 петель подвздошной кишки (S-образный), то в настоящий момент предпочтение отдают J-образному резервуару, сформированному из 2 петель подвздошной кишки. Преимущество J-образного резервуара заключается в технической простоте его формирования наряду с высоким функциональным результатом [2, 3]. Тем не менее это вмешательство сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений. Нарушение функционирования тазового резервуара, а также присоединение инфекции являются грозными осложнениями, значительно ухудшающими качество жизни пациента. Хирурги, выполняющие данный вид операций, вынуждены сталкиваться с рядом интра- и послеоперационных осложнений, которые требуют повторных вмешательств. Успешное выполнение колпроктэктомии с формированием тазового тонкокишечного резервуара зависит от тщательного предоперационного планиро-



Методика перевязки терминальных ветвей верхней брыжеечной артерии с сохранением аркадного кровотока для устранения натяжения брыжейки подвздошной кишки. MCA – средняя колитическая артерия, RCA – правая колитическая артерия, ICA – подвздошно-ободочная артерия, SMA – верхняя брыжеечная артерия, MVA – краевая артерия, соединяющая правую ветвь средней колитической артерии с аркадой артерией подвздошной кишки, TIM – краевая аркада артерий подвздошной кишки

The technique of ligation of terminal branches of the superior mesenteric artery with preservation of arcade blood flow to eliminate tension of the ileal mesentery. MCA – middle colic artery, RCA – right colic artery, ICA – ileocolic artery, SMA – superior mesenteric artery, MVA – marginal vascular arcade (marginal artery connecting the right branch of the middle colic artery with the arcade of the ileal arteries), TIM – terminal ileum mesentery (marginal arcade of the ileal arteries)

вания, опыта хирурга, профилактики интра- и послеоперационных осложнений.

В настоящее время колпроктэктомия с формированием тазового тонкокишечного резервуара является стандартом хирургического лечения язвенного колита и семейного аденоматозного полипоза. Эта операция позволяет повысить качество жизни пациентов, избавляя их от необходимости формирования постоянной илеостомы, улучшая психоэмоциональную, социальную и физическую реабилитацию больных. Тем не менее колпроктэктомия с формированием тазового резервуара является технически сложной операцией, имеющей ряд серьезных осложнений. Одним из таких осложнений является дисфункция тазового резервуара, обусловленная инфицированием, механическим нарушением пассажа кишечного содержимого (спайки, стриктуры и др.), проявлениями болезни Крона. Поэтому очень важно на предоперационном этапе проводить тщательное планирование, обследование пациентов и разъяснять им все особенности операции и последующей реабилитации.

Цель данной работы – обзор осложнений колпроктэктомии с формированием тазового тонкокишечного резервуара, с которыми сталкиваются пациенты и хирурги в своей практике, и методов их профилактики.

Интраоперационные технические сложности при формировании тазового резервуара

Одной из важнейших интраоперационных проблем при формировании тазового резервуара является мобилизация подвздошной кишки с сохранением ее

кровоснабжения, чтобы резервуар свободно, без натяжения достигал полости малого таза, где формируется резервуаро-анальный анастомоз.

Натяжение при формировании резервуаро-анального анастомоза. Формирование резервуаро-анального анастомоза должно выполняться при отсутствии натяжения, поскольку оно может привести к несостоятельности анастомоза с последующим развитием стриктуры, свищей. Критически важным показателем в данной ситуации является длина верхней брыжеечной артерии. Оптимально, когда резервуар свободно низводится в полость малого таза с сохранением адекватного кровоснабжения стенки кишки. В момент формирования тазового резервуара определить достаточность длины низводимого кондуита в полость таза можно с помощью простого приема: нижний полюс резервуара должен свободно достигать точки, расположенной на 6 см дистальнее лобкового симфиза [4]. Чаще всего данная ситуация возникает при формировании тазового резервуара ручным способом [5]. Чтобы избежать натяжения в данном случае, можно использовать следующие технические приемы:

- мобилизация медиального листка брюшины подвздошной кишки в направлении к связке Трейтца;
- формирование послабляющих поперечных разрезов брыжейки подвздошной кишки в лестничном порядке (позволяет удлинить верхнюю брыжеечную артерию на 1–2 см);
- пересечение терминальных тонкокишечных ветвей верхней брыжеечной артерии с сохранением аркадного кровотока (возможно удлинение артерии на 2–5 см) [6–8] (см. рисунок).

Технические сложности при формировании тонкокишечного резервуара с помощью сшивающих аппаратов. Наиболее популярная техника формирования тонкокишечного резервуара – сшивание 2 петель подвздошной кишки по типу «бок в бок» с помощью линейного 2- или 3-рядного сшивающего аппарата, который осуществляет надежное соединение 2 фрагментов кишки и прорезание ткани между линиями аппаратного шва [9–11]. В данном случае аппарат может «недожать» скрепки или прорезать ткань из-за несоответствия ее толщины и глубины закрытия скрепок. После формирования резервуара обязательно проводят контроль швов на герметичность, а также контроль гемостаза по линии аппаратного шва. Герметичность швов проверяют с помощью введения в полость резервуара раствора бетадина, при выявлении кровотечения из линии аппаратного шва находят источник кровотечения (как правило, небольшой сосуд, расположенный в подслизистом слое кишки). Кровотечение останавливают обвивным швом викрилом на атравматической игле 3–0. После формирования резервуара обязательно выполнение серозно-мышечных укрепляющих швов в месте пересечения аппаратной линии шва и у края аппаратного шва (верхушка резервуара).

Также технические проблемы могут возникнуть при пересечении культи прямой кишки на уровне мышц тазового дна: нередко сшивающие аппараты «недозакрывают» скрепки или скрепки могут прорезаться, что приводит к появлению негерметичности в культе. Поскольку аппарат накладывается в самой низкой точке прямой кишки, и переложить его не представляется возможным, в данной ситуации приходится прибегать к наложению ручного обвивного шва на культю прямой кишки. После формирования резервуаро-анального анастомоза циркулярным сшивающим аппаратом необходимо проведение 2-го контроля на герметичность – воздушной пробы и водной пробы с раствором бетадина. Если при проведении теста отмечаются признаки негерметичности линии анастомоза, следует дополнительно герметизировать его ручными узловыми серозно-мышечными швами для профилактики развития несостоятельности и стриктуры анастомоза.

Вовлечение стенки влагалища в резервуаро-анальный анастомоз. У женщин при формировании резервуаро-анального анастомоза необходимо четко контролировать переднюю стенку анастомоза во избежание ее попадания в линию шва задней стенки влагалища. Если в процессе формирования соустья произошел захват задней стенки влагалища, необходимо разобщить анастомоз, восстановить целостность задней стенки влагалища и вновь сформировать резервуаро-анальный анастомоз.

Послеоперационные осложнения

Кровотечение. После формирования резервуара необходимо еще раз оценить линию аппаратного шва.

При выявлении кровотечения нужно прошить данный участок. Кровотечение из резервуара в послеоперационном периоде можно остановить орошением резервуара гемостатическими растворами или холодным физиологическим раствором через установленный катетер Фолея. При повторяющихся кровотечениях из резервуара необходимо выполнить эндоскопический осмотр резервуара и оросить его холодным физиологическим раствором с добавлением адреналина – этот прием, как правило, позволяет остановить кровотечение [12]. Также при неэффективности описанных методов можно использовать точечную электрокоагуляцию сосуда во время эндоскопического исследования резервуара. Если кровотечение не удастся остановить, необходимо выполнить повторную операцию с остановкой кровотечения путем прошивания ручным швом зоны кровотечения.

Тонкокишечная непроходимость. Развитие тонкокишечной непроходимости – одно из самых частых послеоперационных осложнений после колпроктэктомии с формированием тазового тонкокишечного резервуара, составляет порядка 10–25 % всех послеоперационных осложнений [13, 14]. В большинстве наблюдений оно поддается консервативному лечению, которое заключается в назогастральной интубации, инфузионной терапии с коррекцией водно-электролитных нарушений, выполнении очистительных клизм через илеостому. Однако примерно в 25 % случаев приходится прибегать к повторному оперативному лечению [14]. Большинство случаев тонкокишечной непроходимости в послеоперационном периоде связано с наличием спаек [14, 15]. При необходимости хирургического лечения адгезиолизис необходимо проводить крайне прецизионно, чтобы не повредить тазовый резервуар, в противном случае это может привести к развитию несостоятельности анастомоза.

Крайне редко развитие тонкокишечной непроходимости может быть вызвано перегибом приводящей петли тонкой кишки к резервуару или ее инвагинацией в полость резервуара. Это осложнение можно диагностировать при помощи эндоскопического исследования резервуара [16]. В данной ситуации можно прибегнуть к попытке эндоскопической дилатации приводящей петли тонкой кишки. В случае неэффективности баллонной дилатации необходимо выполнение повторного хирургического лечения, которое заключается в резекции участка перегиба тонкой кишки или фиксации приводящей петли и резервуара к передней брюшной стенке для профилактики рецидива инвагинации.

Тазовый абсцесс. Тазовый абсцесс диагностируют в 6–18 % случаев после формирования тонкокишечного резервуара [17]. Причиной чаще всего является несостоятельность резервуаро-анального или тонкокишечного анастомоза. Гнойно-септические осложнения – наиболее частая причина дисфункции

тазового резервуара и необходимости его удаления. У пациентов с развитием тазового сепсиса отмечаются следующие симптомы: выраженные боли в нижних отделах живота, часто отдающие в поясницу или крестцовую область, нарушение мочеиспускания (чаще задержка), гектическая лихорадка, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, водно-электролитные и белково-энергетические нарушения. В редких случаях симптомы могут быть «смазаны» на фоне проводимой инфузионной и антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде и проявляться в виде частого жидкого стула или отсутствием стула. Наибольшую диагностическую ценность в диагностике тазового абсцесса имеют компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, которые помогают визуализировать абсцесс полости таза и способны выявить несостоятельность межкишечного анастомоза.

Лечение тазового абсцесса заключается в его дренировании: либо транскутанно под ультразвуковым или рентгенологическим наведением, либо хирургическим путем выполняется установка дренажа в полость абсцесса. Пациенту назначают антибактериальную и инфузионную терапию. В полость тонкокишечного резервуара необходимо установить дренажную трубку для его адекватной санации. По возможности следует избегать дренирования полости абсцесса через промежность или влагалище, так как это может привести к формированию хронических тазовых свищей.

Выбор методики хирургического лечения пациентов с несостоятельностью резервуарного анастомоза и тазовым абсцессом зависит от их общего состояния. Вариантами лечения могут быть малоинвазивное дренирование под ультразвуковым наведением через переднюю брюшную стенку либо эндоскопическое дренирование или экстирпация резервуара (при тотальной несостоятельности швов резервуара или резервуаро-анального анастомоза). Абсцесс может самопроизвольно дренироваться в полость резервуара, что создает высокий риск развития стриктуры в этой области, что требует регулярного наблюдения за пациентом в послеоперационном периоде и проведения неоднократного эндоскопического бужирования стриктуры. Раннее выявление тазового абсцесса, своевременное и полноценное лечение в большинстве наблюдений позволяют сохранить тазовый резервуар и его функцию. Позднее выявление приводит к развитию рубцового процесса и промежностных свищей, что с высокой вероятностью потребует экстирпации резервуара [17]. Тяжелое состояние пациента с нестабильной гемодинамикой и явлениями сепсиса диктует необходимость повторного хирургического вмешательства, предусматривающего ревизию органов брюшной полости, ее санацию и дренирование, а также формирование петлевой илеостомы, отключающей резервуар

от пассажа по тонкой кишке. При этом частота экстирпации резервуара может достигать 40 % [18].

Неполные внутренние резервуарные свищи. Данные осложнения встречаются в 2–8 % случаев и связаны с несостоятельностью анастомоза, что, в свою очередь, приводит к формированию слепого затека [19–22]. Неполные внутренние свищи резервуара могут протекать бессимптомно, быть случайной находкой при рентгенологическом исследовании резервуара или проявляться болевым синдромом, нарушением функции резервуара, возникновением абсцесса.

Большинство свищей закрываются самостоятельно на фоне отключающей илеостомы. При диагностировании слепого затека, связанного с резервуаром, приходится откладывать закрытие илеостомы на срок до 6 мес. Через 6 мес илеостома может быть закрыта, если свищевой ход не определяется по данным рентгенологического исследования с контрастным веществом или его размеры не увеличились за это время. Считается, что при наличии слепого свищевого хода через 6 мес вокруг него образуется плотная фиброзная капсула, и закрытие илеостомы не приведет к развитию тазового абсцесса и сепсиса. Также при выявлении слепого свищевого хода в ходе эндоскопического исследования резервуара можно выполнить его абляцию и увеличить время до закрытия илеостомы [19, 20, 23]. Если у пациента не удастся закрыть слепой свищевой ход из резервуара и после закрытия илеостомы диагностируется тазовый абсцесс, следует рассмотреть возможность повторного хирургического вмешательства с переформированием резервуара.

Воспаление резервуара и слизистой оболочки анального канала. Развитие воспаления, обусловленного обострением язвенного колита, в остатке слизистой оболочки прямой кишки (1–2 см) встречается в 2–6 % случаев после колпроктэктомии с формированием тазового резервуара [24, 25]. Развитие воспаления в резервуаре наблюдается чаще при воспалении остатка слизистой оболочки прямой кишки [26].

Лечение воспаления слизистой оболочки прямой кишки заключается в назначении микроклизм с преднизолоном или препаратов 5-аминосалициловой кислоты, хотя иногда встречается и рефрактерное к лекарственному лечению течение и требуется хирургическое вмешательство [27]. В таком случае хирургическое лечение будет заключаться в демуккозации анального канала [28].

Неспецифическое воспаление тонкокишечного резервуара при отсутствии несостоятельности анастомоза, стриктуры или абсцесса встречается в 40–70 % случаев в отсроченном послеоперационном периоде [29–32]. Частота данного осложнения увеличивается со временем наблюдения за пациентом. Причиной данного воспаления в большинстве случаев является синдром избыточного бактериального роста в результате ретроградного заселения флорой

из анального канала и перианальной области [32–34]. Диагностические критерии неспецифического воспаления слизистой тонкокишечного резервуара включают клинические симптомы (учащение дефекации в дневное и ночное время, тенезмы, появление прожилок крови в стуле, боли в области промежности и нижних отделах живота, учащенное мочеиспускание, субфебрильная температура, общая слабость) и эндоскопические проявления (рыхлая, легко травмируемая воспаленная слизистая оболочка резервуара, усиление сосудистого рисунка, бактериальные пленки на стенках резервуара), подтвержденные морфологическим исследованием [35]. Гистологическое исследование может выявить атрофию ворсинок, явления острого или хронического воспаления, наличие крипт – абсцессов, изъязвление слизистой оболочки. С целью оценки выраженности воспаления используют специальную шкалу Pouchitis Disease Activity Index, включающую клинические проявления, эндоскопические и гистологические характеристики [36].

Лечение резервуарита заключается в назначении антибактериальных препаратов (ципрофлоксацин 250 мг 2 раза в день и метронидазол 500 мг 3 раза в день) в течение 10 дней. При персистирующем течении назначают внутрь амоксициллина клавуланат, препараты 5-аминосалициловой кислоты и местно – микроклизмы с преднизолоном (30 мг преднизолона 2 раза в день) [37]. Также возможно назначение пробиотиков и гастропротектора ребамипида, но их применение должно быть длительным – 2–3 мес [38, 39]. Примерно 40 % острых резервуаритов протекают без рецидива воспаления, но в 60 % случаев воспаление носит рецидивирующий характер и проявляется несколько раз в год; у 10–30 % пациентов развивается хронический персистирующий резервуарит [40, 41]. К счастью, большинство пациентов с хроническим персистирующим резервуаритом хорошо отвечают на антибактериальную терапию цiproфлоксацином, местную инфузионную терапию стероидными препаратами, иммуносупрессивную терапию [42–44]. При резистентном к лекарственной терапии резервуарите изредка приходится прибегать к удалению резервуара.

Воспаление в приводящей тонкой кишке встречается в 1–4 % случаев. Лечение также заключается в назначении антибактериальных препаратов (ципрофлоксацин, метронидазол) сроком от 4 до 6 нед. При неэффективности антибактериальной терапии к лечению добавляют короткий курс стероидных препаратов или биологическую терапию [44].

Синдром раздраженного резервуара. Данный синдром является редким функциональным нарушением, напоминающим своим течением синдром раздраженного кишечника [45]. Он характеризуется увеличением частоты стула, тенезмами, болями в нижних отделах живота, но при обследовании не соответствует

критериям резервуарита и воспаления слизистой оболочки анального канала. Такие симптомы, как тошнота, рвота, потеря массы тела, прожилки крови в стуле, гипертермия, анемия, не соответствуют синдрому раздраженного резервуара.

Лечение синдрома раздраженного резервуара заключается в подборе диеты с низким содержанием жиров, углеводов, отказом от молочных продуктов, в назначении антибактериальных и спазмолитических препаратов, противодиарейных средств, в особых случаях – антидепрессантов [46].

Стриктура резервуаро-анального анастомоза. Данное осложнение встречается в 10–17 % случаев и проявляется через 6–9 мес после формирования резервуаро-анального анастомоза [47, 48]. Ручное формирование резервуара без использования сшивающих аппаратов приводит к увеличению числа стриктур [48]. Разница в диаметре циркулярного аппаратного анастомоза (28–29 мм против 31–33 мм) не влияет на частоту развития стриктур [49]. Нефиброзные стриктуры (за счет отека) хорошо лечатся с помощью бужирования. Фиброзные стриктуры часто связаны с осложнениями в послеоперационном периоде (несостоятельность, тазовый абсцесс, свищи) и в большинстве случаев требуют повторных хирургических вмешательств. При наличии стриктуры самого резервуара следует исключить у пациента болезнь Крона.

Мягкие стриктуры лечатся с помощью повторных сеансов бужирования [50], рефрактерные к бужированию и фиброзные стриктуры – путем иссечения рубцовой ткани и закрытия дефекта перемещенным лоскутом слизистой оболочки. Иногда приходится прибегать к трансанальному переформированию циркулярного резервуаро-анального анастомоза [51]. Также для стриктуропластики можно применить метод трансанальной пластики по Heineke–Mikulicz [52]. Иногда приходится проводить интубацию резервуара для его санации от кишечного содержимого. В запущенных случаях выполняют экстирпацию резервуара с формированием постоянной илеостомы.

Выпадение слизистой оболочки резервуара. Пропалс и выпадение слизистой оболочки резервуара являются редким осложнением (0,3 % случаев) и не имеют predisposing факторов. Чаще они наблюдаются в течение первых 2 лет после формирования резервуара [54]. Пациенты предъявляют жалобы на затруднение дефекации, боли в области ануса, чувство инородного тела в перианальной области.

Выпадение слизистой оболочки лечится путем местного ее иссечения. При полнослойном пролапсе (выпадении всей стенки резервуара) чаще требуется хирургическое лечение с фиксацией резервуара к передней брюшной стенке или фиксацией его полипропиленовой сеткой к крестцу [55].

Резервуаро-влагалищный свищ. Данное осложнение является редким и встречается в 3,3–15,8 % случаев

всех послеоперационных осложнений. Чаще всего его причинами становятся формирование абсцесса/гематомы между резервуаром и стенкой влагалища, болезнь Крона в резервуаре, тазовый сепсис или техническая ошибка в момент формирования анастомоза – втягивание задней стенки влагалища [56–58]. Наиболее характерными симптомами являются дискомфорт, рецидивирующие вагинальная и мочевого инфекции, выделение кишечного содержимого из влагалища. Диагностика данного осложнения заключается в выполнении резервуарографии с водорастворимым контрастным препаратом. В диагностике помогают трансвагинальное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография малого таза или фистулография.

Метод лечения зависит от уровня внутреннего отверстия свищевого хода, наличия рубцовой ткани, предыдущих хирургических вмешательств. Свищи, появляющиеся через несколько лет после формирования тазового резервуара, чаще имеют короткий ход канала, открываются на передней поверхности циркулярного резервуаро-анального анастомоза в области скрепочного шва и обусловлены медленным прорезыванием скрепок [59]. Лечение при коротком свищевом ходе с низким расположением внутреннего отверстия лучше всего проводить с использованием методики перемещенного лоскута как трансанальным, так и трансвагинальным доступом. При наличии признаков активного воспаления вокруг свища или наличии небольшого абсцесса рекомендуется выполнить установку через свищевой ход дренажа – сетона. В последующем после стихания воспалительных изменений сетон удаляют и применяют методику перемещенного лоскута для устранения свища. Одним из вариантов лечения трансфинктерных свищей может быть перевязка свищевого хода в межфинктерном пространстве – LIFT (ligation of intrasphincteric fistula tract). При наличии септического состояния пациенту назначают антибактериальную, инфузионную дезинтоксикационную терапию. В тяжелых клинических ситуациях приходится формировать отключающую илеостому для уменьшения воспалительных изменений в резервуаре и контроля септического состояния пациента [50]. Реконструкция резервуара может быть использована в качестве запасного варианта при неэффективности вышеописанных методов лечения. Примерно у 50 % пациентов после успешного лечения резервуаро-влагалищных свищей в последующем наблюдается рецидив, что зачастую требует удаления резервуара и формирования постоянной или континентной илеостомы [60, 61].

Болезнь Крона тонкокишечного резервуара. У небольшой когорты пациентов после выполнения колпроктэктомии с формированием тазового тонкокишечного резервуара в последующем диагностируют болезнь Крона. При этом поражаться может как сам

резервуар, так и приводящая петля тонкой кишки и вышележащие отделы желудочно-кишечного тракта [62]. При высокой активности болезни Крона в резервуаре чаще всего развивается его дисфункция за счет рубцово-воспалительных изменений стенки [63]. Лечение данного осложнения заключается в назначении биологической иммуносупрессивной терапии, что позволяет сохранить функцию тонкокишечного резервуара [44, 64].

Развитие рака в тонкокишечном резервуаре. В остатке слизистой оболочки прямой кишки, с которой формируется резервуаро-анальный анастомоз, может происходить злокачественная трансформация. Это осложнение достаточно редкое, в литературе описано порядка 50 случаев [65]. Мукозэктомия не предотвращает развитие рака в данной анатомической области. Риск злокачественной трансформации увеличивается при наследственном анамнезе и хроническом воспалении слизистой оболочки прямой кишки в области резервуаро-анального анастомоза [66].

Неудовлетворительная функция тонкокишечного резервуара. Примерно у 2–5 % пациентов с тазовым резервуаром отмечается неудовлетворительная его функция [67]. Показания к **реконструкции анастомоза** можно разделить на 2 группы: механические и инфекционно-воспалительные. Механические причины включают слишком длинную эфферентную петлю кишки или маленький по объему резервуар, гипертоническую афферентную петлю тонкой кишки, что может приводить к закрытию просвета анастомоза, протяженный стеноз резервуара, деформацию резервуара или инвагинацию приводящей петли. Инфекционно-воспалительные причины включают воспаление оставленной слизистой оболочки прямой кишки, развитие неполных свищей. Чаще всего уменьшение размера резервуара связано с хроническим воспалением, тазовым сепсисом и другими гнойно-септическими осложнениями.

Перед оперативным лечением с реконструкцией резервуара необходимо провести тщательное планирование, изучить длину оставшейся тонкой кишки, оценить по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии состояние резервуара, окружающих органов и тканей. Пациенту следует объяснить возможные результаты и предупредить о вероятности формирования постоянной илеостомы. При развитии выраженного фиброза в полости малого таза перед операцией необходимо обсудить возможность установки мочеточниковых катетеров для предотвращения их повреждения в ходе вмешательства. При реконструкции следует выполнить тщательный, максимально аккуратный адгезиолизис. При выполнении мукозэктомии анального канала следует сохранять элементы сфинктерного аппарата и с максимальной аккуратностью использовать высокоэнергетические устройства с целью предотвращения развития анальной

инконтиненции, по возможности применять острый, «холодный» метод диссекции. Реконструкция резервуара должна всегда сопровождаться формированием превентивной илеостомы. У тщательно отобранных пациентов повторная операция с доскональным предоперационным планированием и высокой хирургической техникой позволяет сохранить хорошие функциональные результаты после реконструктивной операции [68].

При неудовлетворительной функции тонкокишечного резервуара и невозможности его реконструкции следует выполнять **формирование постоянной концевой илеостомы**. Если состояние тонкокишечного резервуара удовлетворительное, он может быть использован для формирования континентной илеостомы [69, 70].

У отдельных групп пациентов, находящихся в терминальном состоянии (тяжелый сепсис, полиорганная недостаточность, тяжелая сердечно-сосудистая или почечная недостаточность и др.), **резервуар может быть оставлен отключенным** от пассажа кишечного содержимого. При нефункционирующем в течение длительного времени резервуаре за пациентом устанавливают тщательное наблюдение в послеоперационном периоде, чтобы своевременно выявлять воспалительные изменения и злокачественную трансформацию.

Функциональные нарушения тазового тонкокишечного резервуара в отдаленном периоде. Среди отдаленных функциональных нарушений принято выделять учащение дефекации, анальную инконтиненцию разной степени тяжести, энкопрез, потребность в постоянном повседневном использовании прокладок в дневное и ночное время, а также в использовании противодиарейных препаратов.

Средняя частота стула составляет 6 ± 2 раза за световой день и 1 ± 1 раз за ночь. Необходимость в приеме противодиарейных препаратов и загустителей стула уменьшается с течением времени. Порядка 89 % пациентов имеют удовлетворительную функцию удержания стула и газов в течение дня, в вечернее время у 30 % отмечаются различные расстройства удержания стула и газов. Из этих пациентов порядка 94 % удовлетворены функцией резервуара и только 6 % хотели бы ее изменить [71].

Имеются различия в функциональном плане у пациентов с резервуаро-анальным анастомозом, сформированным аппаратно и вручную. Так, недержание

жидкого стула чаще отмечалось у пациентов с анастомозом, сформированным вручную — 29,4 % против 22,1 %. Энкопрез в дневное время имел место у 18,8 % пациентов, в ночное время — у 22,8 %. Подтекание каловых масс в ночное время отмечалось чаще у пациентов со сформированным вручную анастомозом — 29,8 % против 16,8 %. Также аноректальные физиологические измерения продемонстрировали при сформированных вручную анастомозах значительное уменьшение давления отдыха и давления сжатия до 13,4 и 14,4 мм рт. ст. соответственно.

При постоянном наблюдении в течение длительного времени общая удовлетворенность результатами и функциями резервуара в течение 5, 10, 15 и 20 лет составила 96, 93, 92 и 92 % соответственно. Увеличилась средняя частота стула в дневное время от 5–7 раз через 1 год до 6–4 раз через 20 лет, также она увеличилась ночью (от 1 до 2 раз за ночь). Частота дневного недержания увеличилась с 5 до 11 % в течение дня и с 12 до 21 % в ночное время. Качество жизни осталось неизменным: 92 % пациентов довольны результатами операции [72].

Методика выполнения хирургического вмешательства также влияет на отдаленные функциональные результаты. Аппаратное формирование анастомоза более распространено при лапароскопических операциях — 91,4 % против 54,9 %. Частота стула в дневное время более 6 раз встречается у 32,8 % пациентов, оперированных лапароскопическим способом, и у 49,4 % пациентов при открытых операциях. В ночное время частота стула более 2 раз отмечается у 13,8 % пациентов, оперированных лапароскопическим способом, и у 30,6 % оперированных открытым способом, что указывает на значительно лучшие результаты лапароскопических операций. Данные исследований показывают, что функциональные результаты при выполнении лапароскопических операций с аппаратным формированием резервуаро-анального анастомоза лучше по сравнению с открытыми операциями с формированием анастомоза вручную [73].

Заключение

Точное планирование на предоперационном этапе, знание техники формирования тонкокишечного резервуара позволяют значительно уменьшить количество периоперационных осложнений, достичь хороших функциональных результатов, а значит, и эффективной социальной реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Parks A.G., Nicholls R.J. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *BMJ* 1978;2(6130):85–8. DOI: 10.1136/bmj.2.6130.85.
2. Heald R.J., Allen D.R. Stapled ileo-anal anastomosis: a technique to avoid mucosal proctectomy in the ileal pouch operation. *Br J Surg* 1986;73(7):571–2.
3. Johnston D., Holdsworth P.J., Nasmyth D.G. et al. Preservation of the entire anal canal in conservative proctocolectomy for ulcerative colitis: a pilot study comparing end-

- to-end ileo-anal anastomosis without mucosal resection with mucosal proctectomy and endo-anal anastomosis. *Br J Surg* 1987;74(10):940–4. DOI: 10.1002/bjs.1800741020.
4. Smith L., Friend W.G., Medwell S.J. The superior mesenteric artery. The critical factor in the pouch pull-through procedure. *Dis Colon Rectum* 1984;27(11):741–4.
 5. Browning S.M., Nivatvongs S. Intraoperative abandonment of ileal pouch to anal anastomosis – the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg* 1998;186(4):441–5, discussion 445–6.
 6. Metcalf D.R., Nivatvongs S., Sullivan T.M., Suwanthanma W. A technique of extending small-bowel mesentery for ileal pouch-anal anastomosis: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2008;51(3):363–4.
 7. Thirlby R.C. Optimizing results and techniques of mesenteric lengthening in ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Surg* 1995;169(5):499–502.
 8. Uraiqat A.A., Byrne C.M., Phillips R.K. Gaining length in ileal-anal pouch reconstruction: a review. *Colorectal Dis* 2007;9(7):657–61. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01181.x.
 9. Mc Courtney J.S., Finlay I.G. Totally stapled restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1997;84(6):808–12.
 10. Kirat H.T., Remzi F.H., Kiran R.P., Fazio V.W. Comparison of outcomes after hand-sewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis in 3,109 patients. *Surgery* 2009;146(4):723–9, discussion 729–30. DOI: 10.1016/j.surg.2009.06.041.
 11. Martin S.T., Tevlin R., Heeney A. et al. How I do it: the stapled ileal J pouch at restorative proctocolectomy. *Tech Coloproctol* 2011;15(4):451–4. DOI: 10.1007/s10151-011-0757-6.
 12. Lian L., Serclova Z., Fazio V.W. et al. Clinical features and management of post-operative pouch bleeding after ileal pouch-anal anastomosis (IPAA). *J Gastrointest Surg* 2008;12(11):1991–4. DOI: 10.1007/s11605-008-0611-y.
 13. Erkek A.B., Remzi F.H., Hammel J.P. et al. Effect of small bowel obstruction on functional outcome and quality of life in patients with ileal pouch-anal anastomosis: 10-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(1):119–25. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04789.x.
 14. Fazio V.W., Ziv Y., Church J.M. et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222(2):120–7.
 15. Meagher A.P., Farouk R., Dozois R.R. et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998;85(6):800–3. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00689.x.
 16. Kirat H.T., Kiran R.P., Remzi F.H. et al. Diagnosis and management of afferent limb syndrome in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(6):1287–90. DOI: 10.1002/ibd.21503.
 17. Freeha K., Bo S. Complications related to J-pouch surgery. *Gastroenterol Hepatol* 2018;14(10):571–6.
 18. Scott N.A., Dozois R.R., Beart R.W.Jr. et al. Postoperative intra-abdominal and pelvic sepsis complicating ileal pouch-anal anastomosis. *Int J Colorectal Dis* 1988;3(3):149–52.
 19. Swain B.T., Ellis C.N. Fibrin glue treatment of low rectal and pouch-anal anastomotic sinuses. *Dis Colon Rectum* 2004;47(2):253–5.
 20. Ahmed Ali U., Shen B., Remzi F.H., Kiran R.P. The management of anastomotic pouch sinus after IPAA. *Dis Colon Rectum* 2012;55(5):541–8.
 21. Nyam D.C., Wolff B.G., Dozois R.R. et al. Does the presence of a pre-ileostomy closure asymptomatic pouch-anastomotic sinus tract affect the success of ileal pouch-anal anastomosis? *J Gastrointest Surg* 1997;1(3):274–7.
 22. Whitlow C.B., Opelka F.G., Gathright J.B.Jr., Beck D.E. Treatment of colorectal and ileoanal anastomotic sinuses. *Dis Colon Rectum* 1997;40(7):760–3.
 23. Akbari R.P., Madoff R.D., Parker S.C. et al. Anastomotic sinuses after ileoanal pouch construction: incidence, management, and outcome. *Dis Colon Rectum* 2009;52(3):452–5.
 24. Wu B., Lian L., Li Y. et al. Clinical course of cuffitis in ulcerative colitis patients with restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(2):404–10. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828100ed.
 25. Shen B., Achkar J.P., Lashner B.A. et al. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):972–7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05617.x.
 26. Hashimoto T., Itabashi M., Ogawa S. et al. Treatment strategy for preventing pouchitis as a postoperative complication of ulcerative colitis: the significance of the management of cuffitis. *Surg Today* 2014;44(9):1730–4. DOI: 10.1007/s00595-014-0974-5.
 27. Shen B., Lashner B.A., Bennett A.E. et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1527–31.
 28. Fazio V.W., Tjandra J.J. Transanal mucosectomy Ileal pouch advancement for anorectal dysplasia or inflammation after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37(10):1008–11.
 29. Hahnloser D., Pemberton J.H., Wolff B.G. et al. Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007;94(3):333–40. DOI: 10.1002/bjs.5464.
 30. Hurst R.D., Molinari M., Chung T.P. et al. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg* 1996;131(5):497–500, discussion 501–2. DOI: 10.1001/archsurg.1996.01430170043007.
 31. Meagher A.P., Farouk R., Dozois R.R. et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998;85(6):800–3. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00689.x.
 32. Penna C., Dozois R., Tremaine W. et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38(2):234–9. DOI: 10.1136/gut.38.2.234.
 33. Shen B., Remzi F.H., Brzezinski A. et al. Risk factors for pouch failure in patients with different phenotypes of Crohn's disease of the pouch. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(7):942–8. DOI: 10.1002/ibd.20409.
 34. Kuisma J., Järvinen H., Kahri A., Färkkilä M. Factors associated with disease activity of pouchitis after surgery for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(6):544–8. DOI: 10.1080/003655204100046668.
 35. Zezos P., Saibil F. Inflammatory pouch disease: the spectrum of pouchitis. *World J Gastroenterol* 2015;21(29):8739–52. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8739.
 36. Sandborn W.J., Tremaine W.J., Batts K.P. et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 1994;69(5):409–15. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)61634-6.
 37. Holubar S.D., Cima R.R., Sandborn W.J., Pardi D.S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD001176. DOI: 10.1002/14651858.CD001176.pub2.
 38. Gionchetti P., Rizzello F., Helwig U. et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124(5):1202–9.
 39. Gosselink M.P., Schouten W.R., van Lieshout L.M. et al. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum* 2004;47(6):876–84.
 40. Suzuki H., Ogawa H., Shibata C. et al. The long-term clinical course of pouchitis after total proctocolectomy and IPAA for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2012;55(3):330–6. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182417358.
 41. Madiba T.E., Bartolo D.C. Pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: incidence and therapeutic outcome. *J R Coll Surg Edinb* 2001;46(6):334–7.
 42. Navaneethan U., Shen B. Diagnosis and management of pouchitis and ileoanal pouch dysfunction. *Curr Gastroenterol*

- Rep 2010;12(6):485–94. DOI: 10.1007/s11894-010-0143-y.
43. Viscido A., Kohn A., Papi C., Caprilli R. Management of refractory fistulizing pouchitis with infliximab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8(5):239–46.
 44. Ferrante M., D’Haens G., Dewit O. et al. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn’s disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(2):243–9. DOI: 10.1002/ibd.21037.
 45. Bell A.J., Price A.B., Forbes A. et al. Pre-pouch ileitis: a disease of the ileum in ulcerative colitis after restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis* 2006;8(5):402–10. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.00954.x.
 46. Shen B., Fazio V.W., Remzi F.H., Lashner B.A. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2005;100(12):2796–807. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00278.x.
 47. Lewis W.G., Kuzu A., Sagar P.M. et al. Stricture at the pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37(2):120–5.
 48. Prudhomme M., Dozois R.R., Godlewski G. et al. Anal canal strictures after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46(1):20–3.
 49. Kirat H.T., Kiran R.P., Lian L. et al. Influence of stapler size used at ileal pouch-anal anastomosis on anastomotic leak, stricture, long-term functional outcomes, and quality of life. *Am J Surg* 2010;200(1):68–72. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.06.036.
 50. Shen B., Fazio V.W., Remzi F.H. et al. Endoscopic balloon dilation of ileal pouch strictures. *Am J Gastroenterol* 2004;99(12):2340–7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40604.x.
 51. Fazio V.W., Tjandra J.J. Pouch advancement and neoleoanal anastomosis for anastomotic stricture and anovaginal fistula complicating restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1992;79(7):694–6. DOI: 10.1002/bjs.1800790734.
 52. Lee S.W., Niec R., Melnitchouk N., Samdani T. Transanal anorectal stricturoplasty using the Heineke–Mikulicz principle: a novel technique. *Colorectal Dis* 2016;18(1):101–5. DOI: 10.1111/codi.13080.
 53. Joyce M.R., Fazio V.W., Hull T.T. et al. Ileal pouch prolapse: prevalence, management, and outcomes. *J Gastrointest Surg* 2010;14(6):993–7. DOI: 10.1007/s11605-010-1194-y.
 54. Ehsan M., Isler J.T., Kimmins M.H., Billingham R.P. Prevalence and management of prolapse of the ileoanal pouch. *Dis Colon Rectum* 2004;47(6):885–8. DOI: 10.1007/s10350-004-0511-5.
 55. Changchien E.M., Griffin J.A., Murday M.E., Bossart P.W. Mesh pouch pexy in the management of J-pouch prolapse. *Dis Colon Rectum* 2015;58(4):e46–8. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000337.
 56. Lee P.Y., Fazio V.W., Church J.M. et al. Vaginal fistula following restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1997;40(7):752–9. DOI: 10.1007/bf02055426.
 57. Shah N.S., Remzi F., Massmann A. et al. Management and treatment outcome of pouch-vaginal fistulas following restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2003;46(7):911–7. DOI: 10.1007/s10350-004-6684-0.
 58. Lolohea S., Lynch A.C., Robertson G.B., Frizelle F.A. Ileal pouch-anal anastomosis-vaginal fistula: a review. *Dis Colon Rectum* 2005;48(9):1802–10. DOI: 10.1007/s10350-005-0079-8.
 59. Burke D., van Laarhoven C.J., Herbst F., Nicholls R.J. Transvaginal repair of pouch-vaginal fistula. *Br J Surg* 2001;88(2):241–5. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2001.01663.x.
 60. Heriot A.G., Tekkis P.P., Smith J.J. et al. Management and outcome of pouch-vaginal fistulas following restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2005;48(3):451–8. DOI: 10.1007/s10350-004-0902-7.
 61. Johnson P.M., O’Connor B.I., Cohen Z., McLeod R.S. Pouch-vaginal fistula after ileal pouch-anal anastomosis: treatment and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2005;48(6):1249–53. DOI: 10.1007/s10350-004-0872-9.
 62. Garrett K.A., Remzi F.H., Kirat H.T. et al. Outcome of salvage surgery for ileal pouches referred with a diagnosis of Crohn’s disease. *Dis Colon Rectum* 2009;52(12):1967–74. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181b77d1e.
 63. Melton G.B., Fazio V.W., Kiran R.P. et al. Long-term outcomes with ileal pouch-anal anastomosis and Crohn’s disease: pouch retention and implications of delayed diagnosis. *Ann Surg* 2008;248(4):608–16.
 64. Shen B., Remzi F.H., Lavery I.C. et al. Administration of adalimumab in the treatment of Crohn’s disease of the ileal pouch. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(5):519–26. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03920.x.
 65. Selvaggi F., Pellino G., Canonico S., Sciaudone G. Systematic review of cuff and pouch cancer in patients with ileal pelvic pouch for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(7):1296–308. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000026.
 66. Bobkiewicz A., Krokowicz L., Paszkowski J. et al. Large bowel mucosal neoplasia in the original specimen may increase the risk of ileal pouch neoplasia in patients following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(9):1261–6. DOI: 10.1007/s00384-015-2271-1.
 67. Mathis K.L., Dozois E.J., Larson D.W. et al. Outcomes in patients with ulcerative colitis undergoing partial or complete reconstructive surgery for failing ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2009;249(3):409–13. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31819a697b.
 68. Sagar P.M., Dozois R.R., Wolff B.G., Kelly K.A. Disconnection, pouch revision and reconnection of the ileal pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1996;83(10):1401–5. DOI: 10.1002/bjs.1800831025.
 69. Lian L., Fazio V.W., Remzi F.H. et al. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2009;52(8):1409–14, discussion 4414–6. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181ab586b.
 70. Kiran R.P., Kirat H.T., Rottoli M. et al. Permanent ostomy after ileoanal pouch failure: pouch in situ or pouch excision? *Dis Colon Rectum* 2012;55(1):4–9. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182312a8a.
 71. Lovegrove R.E., Constantinides V.A., Heriot A.G. et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy a meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg* 2006;244(1):18–26. DOI: 10.1097/01.sla.0000225031.15405.a3.
 72. Hahnloser D., Pemberton J.H., Wolff B.G. et al. Results at up to 20 years after ileal pouch–anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007;94(3):333–40. DOI: 10.1002/bjs.5464.
 73. Baek Se-Jin, Lightner A.L., Boostrom S.Y. et al. Dozois functional outcomes following laparoscopic ileal pouch–anal anastomosis in patients with chronic ulcerative colitis: long-term follow-up of a case-matched study. *J Gastrointest Surg* 2017;21(8):1304–8. DOI: 10.1007/s11605-017-3411-4.

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

Статья поступила: 02.07.2019. **Принята к публикации:** 22.08.2019.
Article received: 02.07.2019. **Accepted for publication:** 22.08.2019.

Диагностическая ценность применения номограмм в прогнозировании возникновения несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы)

М.В. Алексеев^{1,2}, Ю.А. Шельгин^{1,2}, Е.Г. Рыбаков¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России;
 Россия, 123423 Москва, ул. Салыма Адилы, 2;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
 Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Михаил Владимирович Алексеев doctor-pro@mail.ru

Несостоятельность анастомоза — одно из самых грозных осложнений в хирургии рака прямой кишки, частота которого при выполнении низких передних резекций может превышать 20 %. Возникновение несостоятельности анастомоза приводит к увеличению послеоперационной летальности, длительности госпитализации, требует формирования временной или постоянной колостомы, что значительно ухудшает качество жизни пациентов. В последние годы некоторые авторы предлагают использовать номограмму — прогностический алгоритм в виде графического изображения, показывающего вероятность определенного исхода индивидуально для каждого пациента. В данном обзоре литературы представлен мировой опыт применения номограмм в прогнозировании возникновения несостоятельности колоректального анастомоза у больных раком прямой кишки.

Ключевые слова: несостоятельность анастомоза, номограмма, рак прямой кишки

Для цитирования: Алексеев М.В., Шельгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. Диагностическая ценность применения номограмм в прогнозировании возникновения несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы). Тазовая хирургия и онкология 2019;9(3):27–33.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-3-27-33

The diagnostic value of using nomograms in predicting the occurrence of colorectal anastomosis leakage (a literature review)

M.V. Alekseev^{1,2}, Yu.A. Shelygin^{1,2}, E.G. Rybakov¹

¹A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia;
 2 Salyama Adilya St., 123423 Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;
 Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

The anastomosis leakage is one of the most terrible complications of rectal cancer surgery. The anastomosis leakage rate after low anterior resection may exceed 20 %. The anastomosis leakage increases postoperative mortality, length of hospitalization, requires the formation of a temporary or permanent colostomy, which impairs the quality of life of patients. In recent years, some authors have suggested using a nomogram, a prognostic algorithm in the form of a graphic image showing the probability of a certain outcome individually for each patient. This review presents literature data on the use of nomograms in predicting the occurrence of colorectal anastomosis leakage after rectal cancer surgery.

Key words: anastomosis leakage, nomogram, rectal cancer

For citation: Alekseev M.V., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G. The diagnostic value of using nomograms in predicting the occurrence of colorectal anastomosis leakage (a literature review). Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(3):27–33.

Введение

Несостоятельность анастомоза (НА) — одно из самых грозных осложнений в хирургии рака прямой кишки, частота которого при выполнении низких передних резекций может превышать 20 % [1, 2]. Возникновение НА приводит к увеличению послеоперационной летальности, длительности госпитализации

и затрат на лечение [3]. НА требует формирования временной или постоянной колостомы, что значительно ухудшает качество жизни пациентов [4]. Кроме того, многие исследователи отмечают ухудшение онкологических результатов у пациентов с НА в виде увеличения частоты местных рецидивов и снижения раковоспецифической выживаемости [5].

Формирование превентивной стомы в хирургическом лечении рака прямой кишки – рутинная процедура, целью которой является предотвращение клинических проявлений НА, требующих серьезного лечения, вплоть до повторной операции [6]. Учитывая тот факт, что риск возникновения НА не превышает 25 % [7], в 75 случаях из 100 происходит перелечивание пациентов за счет неоправданного формирования превентивной стомы. Стоит отметить, что наличие стомы – это не только психологическая травма для пациента, но и источник осложнений, таких как дегидратация, электролитные нарушения, парастомальные грыжи и др. [8]. К тому же для ликвидации стомы требуется повторное оперативное вмешательство, которое также может приводить к осложнениям [9]. Выделение группы пациентов с низким риском формирования НА на дооперационном этапе может позволить снизить частоту формирования превентивных стом.

В настоящее время в литературе описано большое количество факторов риска НА, однако развитие данного осложнения у того или иного пациента достаточно сложно прогнозировать перед выполнением операции. В последние годы некоторые авторы предлагают использовать номограмму – прогностический алгоритм в виде графического изображения, показывающего вероятность определенного исхода индивидуально для каждого пациента. Так, в литературе встречаются номограммы, по которым можно определить степень риска возникновения НА у пациентов с расположением опухоли в ободочной кишке [10, 11], однако более актуальным выглядит создание номограмм, позволяющих определить риск развития НА у больных раком прямой кишки в связи с формированием низких колоректальных анастомозов, нередко на фоне перенесенной предоперационной лучевой терапии, т. е. при наличии факторов высокого риска НА.

Целью данного обзора литературы является оценка диагностической ценности применения номограмм в прогнозировании возникновения несостоятельности колоректального анастомоза у больных раком прямой кишки.

Анализ литературы проводили при помощи поиска в базе медицинской литературы PubMed. Ключевыми словами были «nomogram», «rectal cancer». НА классифицировали согласно рекомендациям Международной группы по изучению рака прямой кишки (ISREC) [12]. При этом под НА степени А подразумевали рентгенологическую НА, которая лишь у части пациентов требовала назначения консервативного лечения, под НА степени В – клинически симптомную НА, которая требовала активной тактики лечения с назначением антибиотиков, дренированием затеков в полости таза, под НА степени С – клинически выраженную НА, которая требовала проведения повторного оперативного вмешательства. В каждом исследовании был проведен уни- и многофакторный анализ факторов

риска возникновения НА с целью определения наиболее важных из них. Факторы, которые по данным многофакторного анализа статистически достоверно влияли на частоту НА, были включены в построение номограммы. С целью оценки качества модели перед построением номограммы авторы строили кривую ошибок (ROC-кривую) и определяли площадь под кривой (AUC) или индекс конкордантности (C-index). Для получения номограммы хорошего качества (достаточной прогностической ценности) AUC или C-index должны быть >0,7.

При построении номограммы в верхней ее части располагали вертикальную линию с балльной градацией. Каждому фактору риска назначали определенное количество баллов в зависимости от степени его влияния на частоту развития НА по данным многофакторного анализа. При анализе номограммы определяли общую сумму баллов у анализируемого пациента. В нижней части номограммы располагали 2 шкалы: сумму баллов и шкалу риска НА, сопоставив которые, можно спрогнозировать развитие НА у данного больного с определенной долей вероятности.

Было обнаружено 36 источников литературы, опубликованных с января 2011 г. по март 2019 г. При анализе данных публикаций обнаружено 5 статей [13–17], опубликованных с мая 2017 г. по ноябрь 2018 г. и посвященных созданию номограмм с целью прогнозирования развития НА у больных раком прямой кишки. Все 5 исследований проведены в разных странах, 3 носили ретроспективный характер, 2 – проспективный. В анализируемые исследования всего было включено 6856 больных раком прямой кишки, которым во время оперативного вмешательства сформирован колоректальный анастомоз.

Ретроспективные исследования. В исследование J. Klose и соавт. [16] включено 972 пациента, которым были выполнены традиционные открытые резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза. Превентивная стома была сформирована у 100 % пациентов. Общая частота НА составила 11 % (НА степени А – 14 %, степени В – 34 %, степени С – 52 %). Рентгенологическую НА выявляли с помощью проведения проктографии с водорастворимым контрастным веществом в первые 30 сут после операции. При проведении однофакторного анализа мужской пол, ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²), курение, хронические obstructивные заболевания легких, возникновение инфекции зоны операции, послеоперационное кровотечение, послеоперационная эвентрация и уровень общего белка плазмы крови <58 г/л ассоциировались с риском возникновения НА. По результатам многофакторного анализа независимыми факторами риска НА стали мужской пол, ожирение, курение, послеоперационное кровотечение, послеоперационная эвентрация и уровень общего белка плазмы крови <58 г/л. При

проведении анализа модели номограммы при построении ROC-кривой AUC составила 0,6864, что соответствует среднему качеству модели. Авторы посчитали, что данная модель имеет низкую прогностическую ценность, и отказались от построения номограммы.

В исследование С.Н. Kim и соавт. [13] вошло 736 пациентов, которым были выполнены лапароскопические резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза. В публикации не приводится частота формирования превентивной стомы. Общая частота НА составила 8,8 % (НА степени С – 82 %). При проведении

унивариантного анализа мужской пол, степень анестезиологического риска по ASA >2, расположение опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки, периоперационное переливание препаратов крови, длительность операции >240 мин ассоциировались с риском возникновения НА. По результатам многофакторного анализа подтверждено, что все эти факторы риска являются независимыми для возникновения НА. При проведении анализа модели номограммы индекс конкордантности составил 0,753, что соответствует хорошему качеству модели. Авторами была построена номограмма прогнозирования возникновения НА (рис. 1).

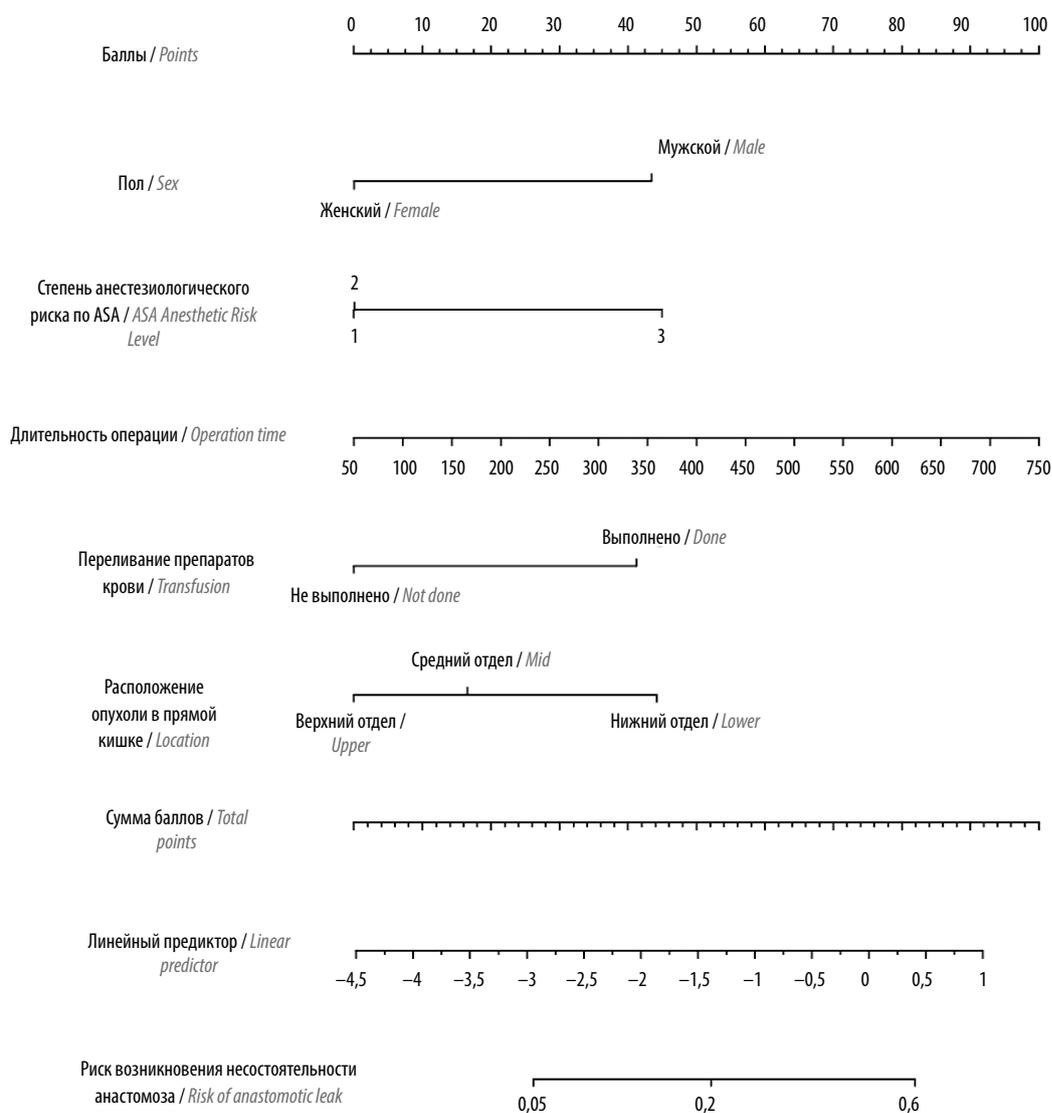


Рис. 1. Номограмма прогнозирования возникновения несостоятельности анастомоза по данным С.Н. Kim и соавт. [13]

Fig. 1. Nomogram for predicting the occurrence of anastomosis leakage according to С.Н. Kim et al. [13]

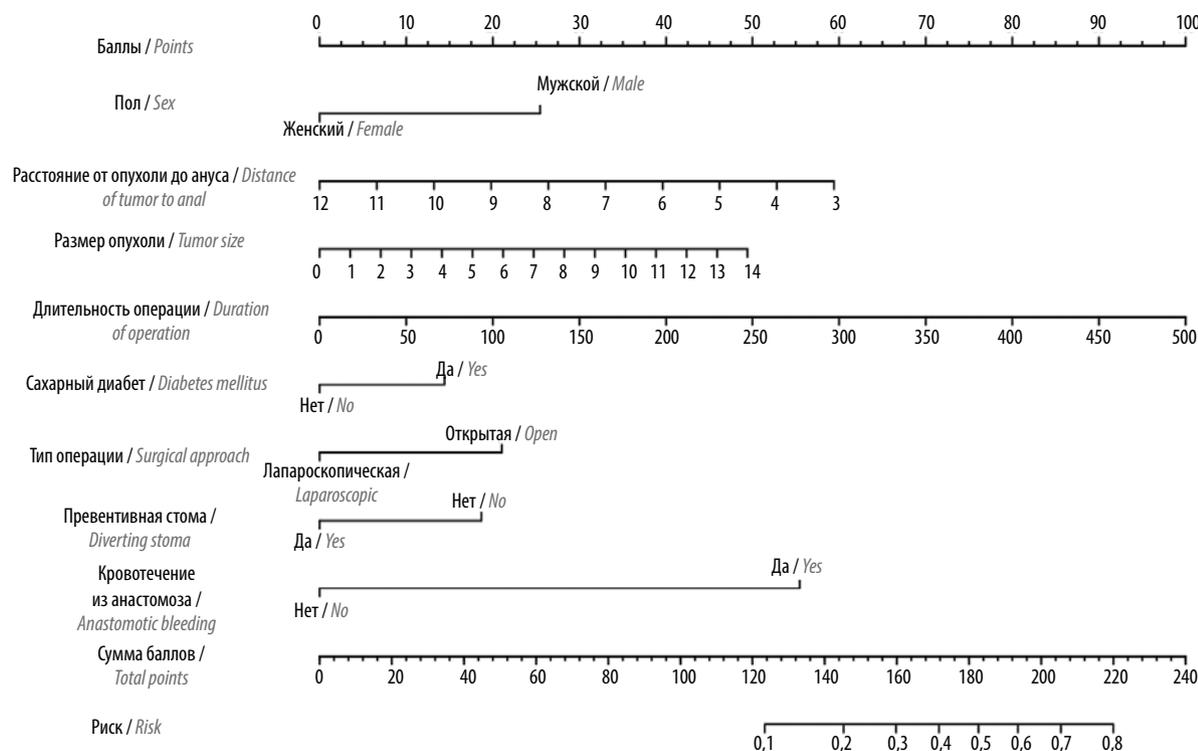


Рис. 2. Номограмма прогнозирования возникновения несостоятельности анастомоза по данным H. Zheng и соавт. [15]

Fig. 2. Nomogram for predicting the occurrence of anastomosis leakage according to H. Zheng et al. [15]

В исследование H. Zheng и соавт. [15] включено 2618 пациентов, которым были выполнены резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза. Превентивная стома была сформирована в 17 % наблюдений. Общая частота НА составила 9,3 % (НА степени А – нет данных, степени В – 68 %, степени С – 32 %). При проведении однофакторного анализа низкое расположение опухоли, размер опухоли, длительность операции, уровень гемоглобина перед операцией, объем кровопотери, мужской пол, сахарный диабет, стенозирующий характер опухоли, степень анестезиологического риска по ASA >2, открытая операция, кровотечение из анастомоза ассоциировались с риском возникновения НА. По результатам многофакторного анализа независимыми факторами риска НА стали низкое расположение опухоли, размер опухоли, длительность операции, мужской пол, сахарный диабет, отсутствие превентивной стомы, открытая операция, кровотечение из анастомоза. При проведении анализа модели номограммы при построении ROC-кривой AUC составила 0,723, что соответствует среднему качеству модели. Авторами была построена номограмма прогнозирования возникновения НА (рис. 2).

Перспективные исследования. В исследование N. Hoshino и соавт. [14] вошли 936 пациентов, которым были выполнены низкие передние резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза. Превентивная стома была сформирована

у 42 % пациентов. Общая частота НА составила 15,9 % (НА степени А – 19 %, степени В – 51 %, степени С – 30 %). Рентгенологическую НА выявляли с помощью проведения проктографии с водорастворимым контрастным веществом в первые 30 сут после операции. При проведении однофакторного анализа мужской пол, уровень альбумина <40 г/л, уровень С-реактивного белка >100 г/л (при возникновении НА), расположение опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, местно-распространенный характер опухоли (Т4), наличие пораженных регионарных лимфатических узлов (N1–2), продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря, интраоперационное переливание препаратов крови, открытая операция, латеральная лимфодиссекция, тотальная мезоректумэктомия, высокая перевязка нижней брыжечной артерии, размер опухоли, симультанная резекция других органов ассоциировались с риском возникновения НА. По результатам многофакторного анализа независимыми факторами риска НА стали мужской пол, уровень альбумина <40 г/л, расположение опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, размер опухоли, симультанная резекция других органов. При проведении анализа модели номограммы индекс конкордантности составил 0,72, что соответствует хорошему качеству модели. Авторами была построена номограмма прогнозирования возникновения НА (рис. 3).

В исследование M. Renpa и соавт. [17] вошло 1594 пациента, которым были выполнены лапароско-

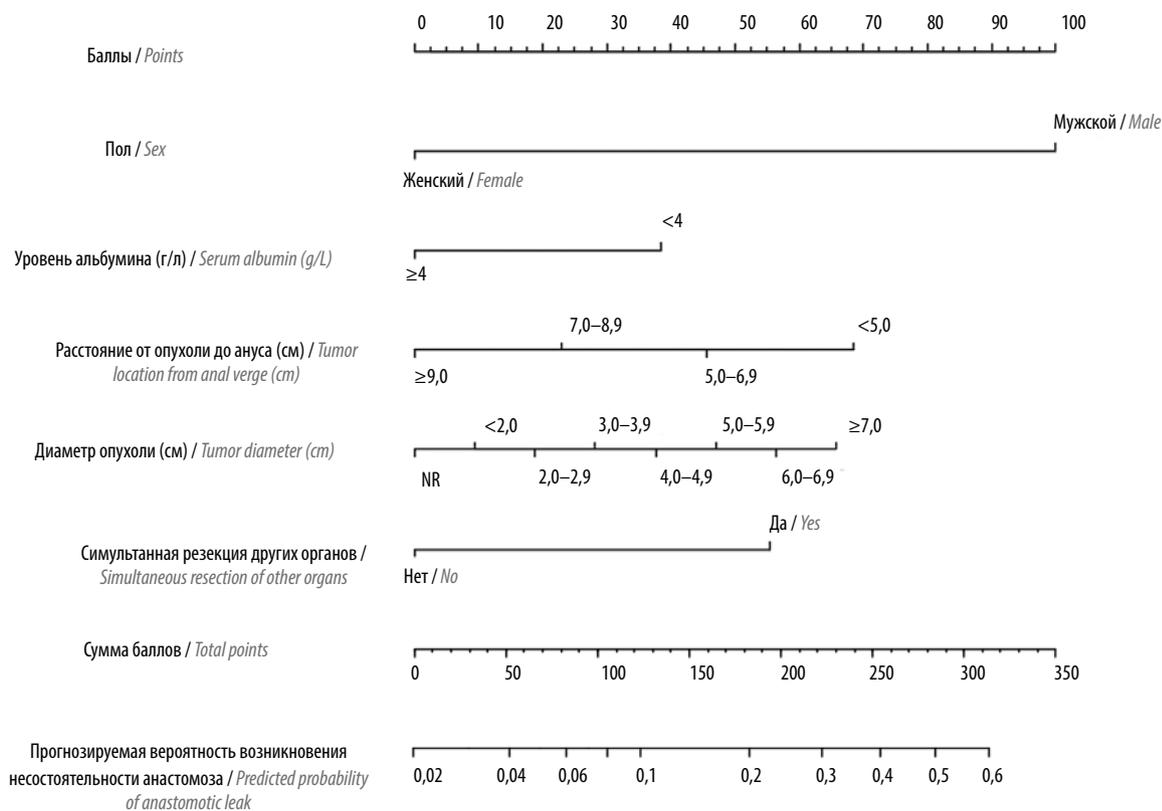


Рис. 3. Номограмма прогнозирования возникновения несостоятельности анастомоза по данным N. Hoshino и соавт. [14]

Fig. 3. Nomogram for predicting the occurrence of anastomosis leakage according to N. Hoshino et al. [14]

пические резекции прямой кишки с трансанальной тотальной мезоректумэктомией, при этом аппаратный колоректальный анастомоз был сформирован в 66 %, в остальных случаях был сформирован ручной анастомоз. Превентивная стома была сформирована у 88 % пациентов. Общая частота НА составила 15,9 % (НА степени А – 21 %, степени В – 61 %, степени С – 18 %). Рентгенологическую НА выявляли с помощью проведения проктографии с водорастворимым контрастным веществом в первые 30 сут после операции. При проведении однофакторного анализа мужской пол, ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²), курение, сахарный диабет, расположение опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки, размер опухоли >25 мм, степень анестезиологического риска по ASA >2, неоадьювантная химиолучевая терапия, отказ от наложения кисетного шва дистальнее опухоли, низкая локализация анастомоза, интраоперационная кровопотеря, чрезбрюшинное удаление препарата, ручной анастомоз, длительность промежностного этапа >1,5 ч ассоциировались с риском возникновения НА. По результатам многофакторного анализа независимыми факторами риска НА стали мужской пол, ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²), сахарный диабет, расположение опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки, размер опухоли >25 мм, интра-

операционная кровопотеря, ручной анастомоз, длительность промежностного этапа >1,5 ч. Авторы не проводили оценку качества модели номограммы с целью определения ее прогностической ценности и построили шкалу риска развития НА (рис. 4).

Несмотря на совершенствование хирургической техники, возникновение НА и ее прогнозирование остается нерешенной проблемой. Особые сложности у хирургов вызывают больные раком прямой кишки, во время хирургического лечения которых необходимо формировать низкий колоректальный анастомоз, при котором частота возникновения НА может составлять 20–25 % [1, 2]. Формирование стомы у данной категории пациентов строго рекомендовано, однако, с одной стороны, превентивная стома не предотвращает развития НА, а с другой – у 75–80 % пациентов является излишней. При этом формирование стомы инвалидизирует больного, может приводить к возникновению парастомальных осложнений. Также не стоит забывать о необходимости операции по ликвидации стомы, в результате которой у части больных могут возникнуть послеоперационные осложнения. Важность прогнозирования ожидаемого риска возникновения НА для каждого пациента основана на 2 концепциях: профилактике и раннем выявлении НА. Профилактика может быть достигнута

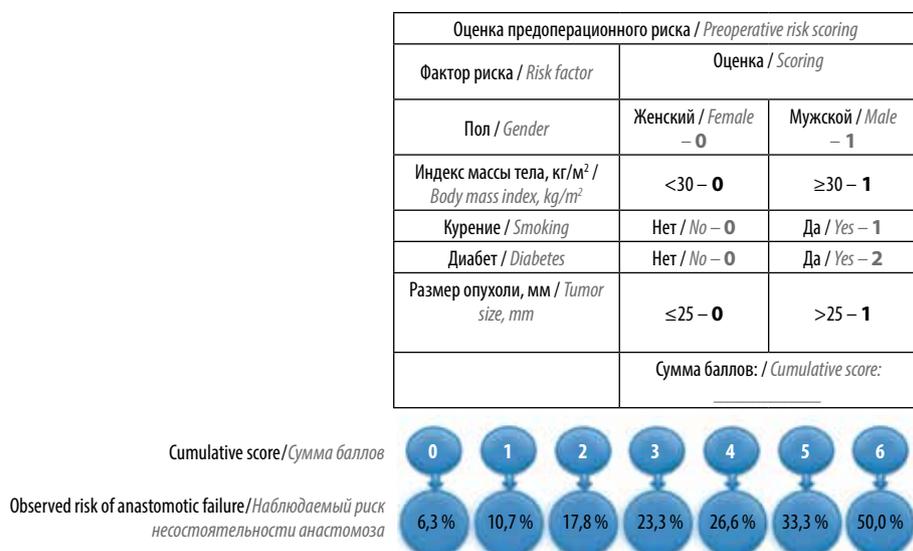


Рис. 4. Шкала риска возникновения несостоятельности анастомоза по данным M. Penna и соавт. [17]

Fig. 4. The scale of the risk of anastomosis leakage according to M. Penna et al. [17]

путем исправления существующих факторов риска – например, путем коррекции уровней гемоглобина и альбумина перед операцией. У пациентов с высоким риском НА также могут быть применены различные хирургические методики для предотвращения НА, такие как укрепление анастомоза дополнительными швами или формирование превентивной стомы для снижения клинических проявлений НА. Раннее выявление НА в группе пациентов высокого риска может позволить начать раннее лечение данного осложнения и избежать его тяжелых последствий.

Принятие хирургических решений – сложный процесс [18], на который, помимо знаний и опыта, влияют восприятие и толерантность к личному риску оперирующим хирургом, что вносит большую долю субъективизма [19]. При этом точность прогнозирования НА оперирующим хирургом у данного пациента на до- и интраоперационном этапе крайне низка и не превышает 50 % [20]. Создание номограммы – прогностического алгоритма, показывающего вероятность возникновения НА у каждого пациента, – возможно, позволило бы решить данную проблему. Так, в случае низкого риска возникновения НА оперирующий хирург мог бы вовсе отказаться от формирования временной стомы, а в случае высокого риска НА, особенно у пожилых пациентов, оправданным решением выглядит отказ от формирования анастомоза в пользу операции Гартмана.

В результате обзора литературы выявлено 5 публикаций, посвященных созданию номограмм с целью прогнозирования возникновения несостоятельности колоректального анастомоза. Следует отметить разнородность анализируемых факторов риска НА в этих исследованиях. Всего проанализировано более 100 факторов, из них 19 доказали свое влияние

на частоту НА при многофакторном анализе. Из этих 19 факторов только 4 достоверно влияли на частоту НА хотя бы в 3 и более исследованиях. Это мужской пол, интра- и послеоперационное кровотечение, локализация опухоли в нижеампулярном отделе и большой размер опухоли. Сочетание этих 4 факторов при построении номограммы встречается только в 1 проанализированном ретроспективном исследовании – Н. Zheng и соавт. [15], в которое было включено 2618 больных раком прямой кишки, у которых опухоль располагалась дистальнее 12 см от края ануса. Следует отметить, что по данным номограммы, полученной в рамках этого исследования, в случае сочетания вышеперечисленных 4 факторов сумма баллов составляет 150, и риск развития НА у такого пациента превышает 20 %. Данные параметры можно считать своеобразной точкой разделения групп пациентов низкого и высокого риска НА.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наиболее точной номограммой, прогнозирующей возникновение НА в послеоперационном периоде у больных раком прямой кишки, является номограмма Н. Zheng и соавт. [15]. По данным номограммы можно отнести пациента в группу низкого или высокого риска развития НА, что может позволить хирургу избежать формирования превентивной стомы или сделать выбор в пользу обструктивной резекции, а также привести к лучшему прогнозу.

К ограничениям данного обзора литературы стоит отнести малое количество найденных работ, а также тот факт, что наиболее точная и достоверная номограмма Н. Zheng и соавт. [15] построена на основе ретроспективного исследования. В связи с этим проведение научных изысканий по созданию номограммы, позволяющей прогнозировать возникновение

НА у больных раком прямой кишки, основанных на данных проспективных исследований, выглядит актуальным. При этом возможно включение в номограмму таких методов профилактики НА, как

укрепление анастомоза дополнительными швами и определение адекватности кровоснабжения анастомозируемых участков при помощи флуоресцентной ангиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Matthiessen P, Hallbook O., Rutegard J. et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007;246(2):207–14. DOI: 10.1097/sla.0b013e3180603024.
- Балкаров А.А., Рыбаков Е.Г., Пономаренко А.А. и др. Укрепление колоректального анастомоза как метод профилактики его несостоятельности. *Колопроктология* 2018;4(66):16–25. [Balkarov A.A., Rybakov E.G., Ponomarenko A.A. The reinforcement of colorectal anastomosis as method of prophylaxis of anastomotic leakage. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2018;4(66):16–25. (In Russ.)].
- Koperna T. Cost-effectiveness of defunctioning stomas in low anterior resections for rectal cancer: a call for benchmarking. *Arch Surg* 2003;138(12):1334–8. DOI: 10.1001/archsurg.138.12.1334.
- Kim M.J., Kim Y.S., Park S.C. et al. Risk factors for permanent stoma after rectal cancer surgery with temporary ileostomy. *Surgery* 2016;159(3):721–7. DOI: 10.1016/j.surg.2015.09.011.
- Lu Z.R., Rajendran N., Lynch A.C. et al. Anastomotic leaks after restorative resections for rectal cancer compromise cancer outcomes and survival. *Dis Colon Rectum* 2016;59(3):236–44. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000554.
- Ланцов И.С., Москалев А.И., Сушков О.И. Ликвидация двустольных илеостом (обзор литературы). *Колопроктология* 2018;2(64):102–10. [Lantsov I.S., Moskalev A.I., Sushkov O.I. Loop ileostomy closure (a literature review). *Koloproktologiya = Coloproctology* 2018;2(64):102–10. (In Russ.)].
- Tan W.S., Tang C.L., Shi L., Eu K.W. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96:462–72.
- Huser N., Michalski C.W., Erkan M. et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008;248:52–60. DOI: 10.1002/bjs.6594.
- Giannakopoulos G.F., Veenhof A.A., van der Peet D.L. et al. Morbidity and complications of protective loop ileostomy. *Colorectal Dis* 2009;11:609–12. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01690.x.
- Dekker J.W., Liefers G.J., de Mol V.O.J. et al. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J Surg Res* 2011;166(1):27–34. DOI: 10.1016/j.jss.2010.11.004.
- Frasson M., Flor-Lorente B., Rodriguez J.L. et al. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 patients. *Ann Surg* 2015;262(2):321–30. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000973.
- Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W. et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010;147(3):339–51. DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.012.
- Kim C.H., Lee S.Y., Kim H.R. et al. Nomogram prediction of anastomotic leakage and determination of an effective surgical strategy for reducing anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer surgery. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:4510561. DOI: 10.1155/2017/4510561.
- Hoshino N., Hida K., Sakai Y. et al. Nomogram for predicting anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer. *Int J Color Dis* 2018;33(4):411–8. DOI: 10.1007/s00384-018-2970-5.
- Zheng H., Wu Z., Wu Y. et al. Laparoscopic surgery may decrease the risk of clinical anastomotic leakage and a nomogram to predict anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2019;34(2):319–28. DOI: 10.1007/s00384-018-3199-z.
- Klose J., Tarantino I., von Fournier A. et al. A nomogram to predict anastomotic leakage in open rectal surgery—hope or hype? *J Gastrointest Surg* 2018;22(9):1619–30. DOI: 10.1007/s11605-018-3782-1.
- Penna M., Hompes R., Arnold S. et al. Incidence and risk factors for anastomotic failure in 1594 patients treated by transanal total mesorectal excision: results from the International TaTME Registry. *Ann Surg* 2019;269(4):700–11. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002653.
- Crebbin W., Beasley S.W., Watters D.A. Clinical decision making: how surgeons do it. *ANZ J Surg* 2013;83:422–8. DOI: 10.1111/ans.12180.
- Clavien P.A., Dindo D. Surgeon's intuition: is it enough to assess patients' surgical risk? *World J Surg* 2007;31:1909–11. DOI: 10.1007/s00268-007-9145-9.
- Karliczek A., Harlaar N.J., Zeebregts C.J. et al. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(5):569–76. DOI: 10.1007/s00384-009-0658-6.

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

Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации в сочетании с короткими курсами неoadъювантной лучевой терапии

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, А.Г. Перевошиков, Н.Д. Олтаржевская, О.А. Власов, В.А. Алиев, М.А. Коровина

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

ООО «Колетекс»; Россия, 115093 Москва, ул. Павловская, 21

Контакты: Юрий Андреевич Барсуков и barsukov@mail.ru

Цель исследования — улучшить результаты комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации в сочетании с короткими курсами неoadъювантной лучевой терапии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование, основанное на данных проспективно заполняемой базы данных, включено 905 больных, из которых у 241 проведено комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации, у 271 пациента ранее проведено комбинированное лечение с использованием только предоперационной лучевой терапии в монорежиме, и у 393 — только хирургическое лечение. Комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации включало проведение курса лучевой терапии в разовой очаговой дозе 5 Гр в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 25 Гр, внутривидеальной сверхвысокочастотной гипертермии в дни 3 и 5, введение биополимерной композиции, содержащей метронидазол в дозе 10 г/м², с экспозицией ее в прямой кишке в течение 5 ч в дни 3 и 5, а также проведение химиотерапии капецитабином в дозе 2 г/м² в дни 1–14 с последующим оперативным вмешательством в сроки от 4 до 6 нед. Анализировали частоту послеоперационных осложнений, 5-летнюю безрецидивную выживаемость, частоту рецидивов.

Результаты. Частота послеоперационных осложнений ППВ степени тяжести в группе комбинированного лечения с применением программы полирадиомодификации была ниже по сравнению с группой хирургического лечения ($p = 0,0023$) и группой комбинированного лечения без применения программы полирадиомодификации ($p = 0,0003$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе комбинированного лечения с применением программы полирадиомодификации составила 80,5 % по сравнению с 64,9 % в группе комбинированного лечения без использования полирадиомодификации ($p = 0,00315$) и 60,1 % в группе хирургического лечения ($p = 0,000001$). Частота рецидивов составила 0,4 %, 8,5 % ($p = 0,00001$) и 13,7 % ($p = 0,00001$) соответственно. Частота отдаленного метастазирования достоверно не различалась между группами.

Выводы. Созданный вариант комбинированного лечения с применением программы полирадиомодификации не приводит к увеличению общего количества осложнений и в рамках проведенного ретроспективного исследования обеспечивает более высокие показатели безрецидивной выживаемости за счет усиления локорегионарного контроля.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, полирадиомодификация, метронидазол

Для цитирования: Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З. и др. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации в сочетании с короткими курсами неoadъювантной лучевой терапии. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(3):34–45.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-3-34-45

Combination treatment of rectal cancer using polyradiomodification and short courses of neoadjuvant radiotherapy

Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, Z.Z. Mamedli, S.S. Gordeev, A.G. Perevoshchikov, N.D. Oltarzhetskaya, O.A. Vlasov, V.A. Aliev, M.A. Korovina

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;

24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

Koleteks LLC; 21 Pavlovskaya St., Moscow, 115093, Russia

Objective: to improve the outcomes of combination treatment of patients with rectal cancer using polyradiomodification and short courses of neoadjuvant radiotherapy.

Materials and methods. A total of 905 patients were included into this retrospective study based on the data retrieved from a prospective database. Of them, 241 patients underwent combination treatment with polyradiomodification (CT + PRM); 271 patients underwent combination treatment with preoperative radiotherapy alone (CT); 393 patients underwent surgical treatment only (ST). Combination treatment

with polyradiomodification included a course of radiotherapy with a total dose of 25 Gy delivered in 5 fractions (5 Gy each), rectal administration of biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² (5-h exposure in the rectum on days 3 and 5), and chemotherapy with capecitabine at a dose of 2 g/m² on days 1–14 followed by surgery within the next 4–6 weeks. We analyzed the incidence of postoperative complications, 5-year relapse-free survival, and frequency of relapses.

Results. The incidence of grade III/IV postoperative complications was significantly lower in patients who underwent combination treatment with polyradiomodification than in those who had surgery only ($p = 0.0023$) and those who had combination therapy without polyradiomodification ($p = 0.0003$). The 5-year relapse-free survival rate was 80.5 % in the group of CT + PRM compared to 64.9 % in the group of CT ($p = 0.00315$) and 60.1 % in the group of ST ($p = 0.000001$). The frequency of relapses was 0.4 %, 8.5 % ($p = 0.00001$), and 13.7 % ($p = 0.00001$) in the groups CT + PRM, CT, and ST respectively. There were no significant differences in the incidence of distant metastasis between the groups.

Conclusions. The developed variant of combination treatment with polyradiomodification did not increase the number of complications and ensured better relapse-free survival due to improved locoregional control.

Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, polyradiomodification, metronidazole

For citation: Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z. et al. Combination treatment of rectal cancer using polyradiomodification and short courses of neoadjuvant radiotherapy. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9(3):34–45.

Введение

Хирургический метод, являясь основным в лечении рака прямой кишки на рубеже XXI в., столкнулся с серьезной проблемой – отсутствием весомых успехов в улучшении отдаленных результатов лечения. Определенные надежды на улучшение результатов хирургического лечения (ХЛ) возлагались на использование комбинированного лечения (КЛ) с применением неoadъювантной лучевой терапии у больных с резектабельными формами рака прямой кишки, и эти надежды отчасти оправдались. Однако опубликованный N.N. Rahbari и соавт. метаанализ 17 проспективных рандомизированных исследований по оценке эффективности лечения 8568 пациентов, разделенных на 2 группы: получивших предоперационную лучевую терапию и получивших только ХЛ, не выявил улучшения отдаленных результатов, констатировав лишь снижение частоты возникновения локорегионарных рецидивов рака (отношение рисков (ОР) 0,53; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,39–0,72) [1].

Одним из возможных путей улучшения результатов КЛ является использование противоопухолевых препаратов в сочетании с неoadъювантной лучевой терапией. В настоящее время химиолучевой компонент в схемах КЛ рекомендован в качестве стандарта в лечении многих злокачественных новообразований, в том числе и рака прямой кишки, причем, учитывая значительную долю запущенных форм рака прямой кишки (T3N0M0 и T2–3N1–2M0), неoadъювантную лучевую терапию целесообразно проводить в режиме пролонгированных курсов облучения [2]. Однако данный вариант КЛ удлиняет период терапии и приводит у части пациентов к ее преждевременному окончанию вследствие развития лучевых реакций. Помимо этого, проведенный метаанализ 5 проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих применение предоперационной лучевой терапии и неoadъювантной химиолучевой терапии, не выявил улучшения

отдаленных результатов лечения, показав лишь снижение частоты локорегионарных рецидивов рака (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,39–0,72) [1].

Комбинированное лечение с использованием коротких курсов неoadъювантной лучевой терапии в разовой очаговой дозе 5 Гр в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 25 Гр является более удобным для пациентов и экономически выгодным по сравнению с пролонгированной лучевой терапией [2]. Однако попытки использовать в схемах КЛ предоперационную лучевую терапию в режиме коротких курсов, по мнению ряда авторов, не могут обеспечить заметного повреждения опухоли, а главное, стойкого подавления субклинических метастазов в зонах, не подлежащих оперативному вмешательству, и улучшить отдаленные результаты лечения [3]. В связи с предстоящей операцией прибегнуть к простому увеличению суммарной очаговой дозы при данном варианте облучения нельзя из-за опасности повреждения нормальных тканей. Поэтому одним из перспективных направлений, способных повысить эффективность КЛ в схемах лучевой терапии, особенно при использовании облучения в режиме коротких курсов, является применение различных химических и физических радиомодификаторов, направленных на селективное повышение радиочувствительности опухоли за счет гибели наиболее радиорезистентных (особенно гипоксических) клеток аденокарциномы. Повысив радиочувствительность опухоли таким образом, можно реально рассчитывать на повышение эффективности лучевой терапии, поскольку эффективность облучения во многом зависит именно от радиочувствительности опухоли [4].

Среди радиомодификаторов в схемах лучевой терапии наиболее часто используются локальная сверхвысокочастотная (СВЧ) гипертермия, электроноакцепторное соединение метронидазол (МЗ) и ряд противоопухолевых препаратов [5–8]. Однако

полученные первоначально обнадеживающие данные по применению таких радиомодификаторов, как, например, локальная СВЧ-гипертермия или МЗ, в схемах лучевой терапии в конечном итоге по отдельности не смогли обеспечить улучшения отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки [9, 10]. Среди причин, препятствующих прогрессу в улучшении результатов лучевой терапии при использовании данных радиомодификаторов, — невозможность обеспечить необходимый уровень радиосенсибилизации в течение длительного времени (например, при использовании МЗ) или вызвать выраженное повреждение опухоли (при использовании локальной СВЧ-гипертермии) и, таким образом, действительно повысить радиочувствительность опухоли.

Принципиально новый подход к повышению радиочувствительности опухоли и улучшению результатов лучевой терапии был предложен профессором С.П. Ярмоненко в 1982 г., который обосновал концепцию полирадиомодификации (ПРМ), основанную на одновременном или последовательном применении двух или нескольких разнонаправленных радиомодифицирующих агентов [11]. В основе концепции ПРМ лежат данные о супрааддитивном взаимодействии в процессе лучевой терапии радиомодифицирующих агентов, обладающих самостоятельными разнонаправленными векторами противоопухолевого действия. Именно суммация и взаимное усиление радиобиологических эффектов каждого из используемых радиомодификаторов обеспечивают усиление поражения наиболее радиорезистентных клеток опухоли [12]. Однако в настоящее время в клинической практике отсутствуют данные о применении ПРМ в сочетании с короткими курсами неoadъювантной лучевой терапии для улучшения отдаленных результатов в схемах КЛ больных раком прямой кишки.

Исходя из вышеизложенного, **целью работы** явилось изучение результатов КЛ больных раком прямой кишки с использованием программы ПРМ в сочетании с короткими курсами неoadъювантной лучевой терапии.

Материалы и методы

Представлен ретроспективный анализ проспективно собранной базы данных результатов лечения 905 больных раком прямой кишки, из которых у 241 пациента проведено КЛ с применением программы ПРМ (КЛ с ПРМ), у 271 — КЛ с использованием предоперационной лучевой терапии в монорежиме, у 393 — только ХЛ. Все пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1980 г. (наиболее ранний период — группа ХЛ) по 2013 г.

Для реализации программы ПРМ в схемах КЛ больных раком прямой кишки в сочетании с короткими курсами облучения использованы 3 разнонаправ-

ленных по механизму действия радиомодификатора: локальная СВЧ-гипертермия, препарат фторпиримидинового ряда капецитабин (кселода) и электроноакцепторное соединение МЗ. Однако с применением МЗ в качестве радиомодификатора возникли определенные трудности, поскольку ни один из способов его подведения не позволял реализовать все основные свойства данного радиомодификатора (радиосенсибилизацию, хемосенсибилизацию и синергизм радиосенсибилизирующих эффектов при совместном применении нескольких радиомодификаторов) за счет быстрой элиминации его из опухоли с током крови. Это послужило основанием для создания совместно с сотрудниками ООО «Колетекс» нового медицинского изделия, представляющего собой гидрогелевую биополимерную композицию с физически иммобилизованной в ней субстанцией МЗ для внутривидеальной подведения его к опухоли. В данном медицинском изделии используется гидрогель на основе биополимера альгината натрия с вязкостью 2,63 Па с добавлением 2 % раствора диметилсульфоксида и 9 % МЗ (патент РФ № 2352359 «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях», 2007 г.).

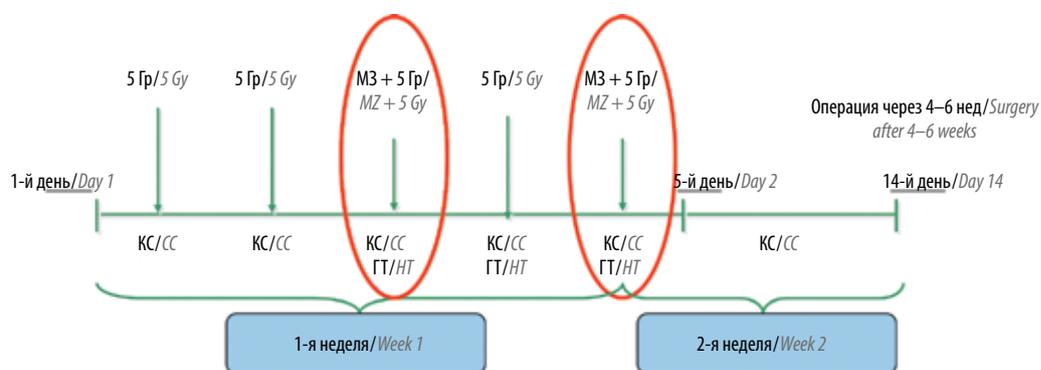
После создания биополимерной композиции и изучения фармакокинетики накопления МЗ в опухолях прямой кишки [9] в 2004 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России совместно с сотрудниками отделения радиологии был создан новый вариант КЛ больных раком прямой кишки с использованием в режиме короткого курса неoadъювантной лучевой терапии в разовой очаговой дозе 5 Гр в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 25 Гр, программы ПРМ, включавшей 3-кратное применение внутривидеальной СВЧ-гипертермии, 2-кратное внутривидеальное введение биополимерной композиции, содержащей МЗ в дозе 10 г/м², с экспозицией ее в прямой кишке в течение 5 ч и пероральный прием капецитабина в дозе 2 г/м² в течение 2 нед с последующим оперативным вмешательством в сроки от 4 до 6 нед (патент РФ № 2477641) (рис. 1).

В исследование включали пациентов с гистологически верифицированной аденокарциномой прямой кишки с клинической стадией cT2–3N0–2M0 вне зависимости от локализации опухоли в прямой кишке. Из исследования исключали пациентов младше 18 лет и старше 80 лет, а также пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями.

Для стадирования рака прямой кишки до 2012 г. использовали ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, компьютерную томографию малого таза.

Послеоперационные осложнения оценивали по классификации D. Dindo и соавт. [13].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета Statistica 8 (Stat



- 1) Предоперационная лучевая терапия в разовой очаговой дозе 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр; интервал до операции 4–6 нед./Preoperative radiotherapy with a total dose of 25 Gy divided into 5 Gy fractions; preoperative interval of 4–6 weeks.
- 2) Капецитабин (кселода) 2 г/м² per os 1–14-й дни./Capecitabine (xeloda) 2 g/m² per os on days 1–14.
- 3) Электроноакцепторное соединение метронидазол (10 г/м²) per rectum № 2./Electron acceptor metronidazole (10 g/m²) per rectum No. 2.
- 4) Сверхвысокочастотная гипертермия в 3, 4 и 5-й дни лучевой терапии./Microwave hyperthermia on days 3, 4, and 5 of radiotherapy.

Рис. 1. Схема комбинированного лечения рака прямой кишки с применением локальной сверхвысокочастотной гипертермии (ГТ), внутривенным подведением биополимерной композиции с метронидазолом (МЗ) и 14-дневным приемом капецитабина (КС) (патент РФ № 2477641)
Fig. 1. Scheme of combination treatment for rectal cancer using local microwave hyperthermia (HT), rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole (MZ), and 14-day course of capecitabine (CC) (patent of the Russian Federation No. 2477641)

Soft Inc., США). Использованы следующие статистические методы: таблицы 2×2 , критерий χ^2 , для малых выборок рассчитывали критерий Фишера, выживаемость оценивали по методу Kaplan–Meier (достоверными считали различия с вероятностью не менее 95 % или $p < 0,05$).

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

При анализе представленных данных установлено, что в группе КЛ с ПРМ было достоверно меньше больных с локализацией рака в нижеампулярном отделе прямой кишки, чем в группах ХЛ ($p = 0,0012$) и КЛ без ПРМ ($p = 0,006$), и достоверно больше больных с локализацией рака в среднеампулярном отделе прямой кишки по сравнению с группами ХЛ ($p = 0,00001$) и КЛ без ПРМ ($p = 0,0001$). При локализации рака в верхнеампулярном отделе между 3 группами пациентов достоверных различий не получено.

Пациентов со стадией заболевания T2N0M0 в группе КЛ с ПРМ было достоверно меньше, чем в группе ХЛ ($p = 0,0144$), а по сравнению с группой КЛ без ПРМ имеется лишь тенденция к достоверности ($p = 0,0633$).

Достоверных различий в числе пациентов со стадией заболевания T3N0M0 между группой КЛ с ПРМ и группами ХЛ и КЛ без ПРМ не отмечено ($p = 0,5795$ и $0,9703$ соответственно).

Пациентов со стадией заболевания T2–3N1–2M0 в группе КЛ с ПРМ было достоверно больше, чем в группе ХЛ ($p = 0,0075$), но без достоверных различий по сравнению с группой КЛ без ПРМ ($p = 0,1423$).

Таким образом, созданная программа КЛ с ПРМ реже применялась при лечении пациентов с локализованными формами рака (T2N0M0) и достоверно чаще – у пациентов с наличием регионарных метастазов (T2–3N1–2M0). По остальным характеристикам опухолевого процесса достоверных различий между 3 группами пациентов не получено.

В табл. 2 представлена структура послеоперационных осложнений по классификации D. Dindo и соавт. при различных вариантах лечения.

Из представленных данных видно, что общее количество осложнений при КЛ без ПРМ (34,3 %) достоверно ($p = 0,0503$) выше, чем при ХЛ (27,2 %). В то же время при использовании КЛ с ПРМ общее количество осложнений (14,5 %) достоверно меньше, чем при ХЛ ($p = 0,0002$) и КЛ без ПРМ ($p = 0,00001$). Это происходит, главным образом, за счет более низкой частоты осложнений IIIВ степени тяжести (7,9 %) по сравнению с 16,2 % при ХЛ ($p = 0,0023$) и 18,8 % при КЛ без ПРМ ($p = 0,0003$). Частично это может быть объяснено тем, что в группе КЛ с ПРМ пациенты получали терапию в более позднем периоде.

По мнению С.А. Холдина (1977 г.) [14], основным критерием эффективности лечения должны считаться отдаленные результаты. Безрецидивная выживаемость больных при использовании 3 вариантов лечения представлена на рис. 2.

Как свидетельствуют представленные данные, созданный вариант КЛ с ПРМ позволяет достоверно улучшить показатели 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению как с КЛ без ПРМ (на 15,6 %), так и с ХЛ (на 20,4 %), а также показатели 10-летней безрецидивной выживаемости – на 17,8 и 27,5 % соответственно. Улучшение показателей выживаемости

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Patient characteristics

Характеристика пациентов по основным показателям опухолевого процесса Main patient characteristics	Группа хирургического лечения Group of surgical treatment	Группа комбинированного лечения Group of combination treatment	Группа комбинированного лечения с полирадиомодификацией Group of combination treatment with polyradiomodification
Число пациентов Number of patients	393	271	241
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	214 (54,4)	148 (56,6)	127 (52,7)
женский female	179 (45,6)	123 (45,4)	114 (47,3)
Возраст, лет Age, years			
медиана median	57	58	56
диапазон range	20–79	20–79	20–79
Морфологическое строение опухоли, n (%): Morphological structure of the tumor, n (%):			
высокодифференцированная аденокарцинома well differentiated adenocarcinoma	59 (15,0)	32 (11,8)	15 (6,2)
умеренно дифференцированная аденокарцинома moderately differentiated adenocarcinoma	295 (75,1)	196 (72,3)	219 (90,9)
низкодифференцированная аденокарцинома poorly differentiated adenocarcinoma	8 (2,0)	7 (2,6)	3 (1,2)
слизеобразующая аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	31 (7,9)	36 (13,3)	4 (1,7)
Расстояние от переходной складки (см), n (%): Distance from the transitory fold (cm), n (%):			
3,0–6,0	180 (45,8)	121 (44,6)	79 (32,8)
6,1–10,0	95 (24,2)	72 (26,6)	104 (43,1)
10,1–12,0	118 (30,0)	78 (28,8)	58 (24,1)
Стадия опухолевого процесса, n (%): Tumor stage, n (%):			
T2N0M0	92 (23,4)	59 (21,8)	37 (15,4)
T3N0M0	185 (47,1)	121 (44,6)	108 (44,8)
T2–3N1–2M0	116 (29,5)	91 (33,6)	96 (39,8)
Медиана продолжительности наблюдения, мес Median follow-up time, months	44,8	49,7	49,7

при КЛ с ПРМ достигается за счет достоверного уменьшения частоты локорегионарных рецидивов рака без достоверных различий в частоте возникновения отдаленных метастазов (табл. 3).

Как видно из представленных данных, при использовании КЛ с ПРМ достигнуто достоверное уменьшение частоты локорегионарных рецидивов рака до 0,4 % по сравнению с 13,7 % при ХЛ ($p = 0,00001$) и 8,5 % при КЛ без ПРМ ($p = 0,00001$). При этом КЛ также достоверно ($p = 0,0377$) снижает частоту рецидивов рака по сравнению с ХЛ. Достоверных различий в частоте отдаленных метастазов при 3 вариантах лечения не получено ($p = 0,5670; 0,4992$ и $0,1740$).

Известно, что на отдаленные результаты лечения оказывает влияние совокупность многих факторов

местного распространения опухолевого процесса, которые находятся в непосредственной взаимосвязи между собой и по-разному влияют на результаты лечения. Проведенный многофакторный анализ данной группы пациентов позволил установить те показатели опухолевого процесса, которые достоверно влияют на риск возникновения рецидивов рака. К ним относятся:

- стадия опухолевого процесса (ОР 2,124; 95 % ДИ 1,013–4,453; $p = 0,046$);
- локализация опухоли (ОР 0,237; 95 % ДИ 0,082–0,689; $p = 0,008$);
- проведение неоадьювантной лучевой терапии (ОР 0,06; 95 % ДИ 0,009–0,399; $p = 0,004$).

С учетом этих данных проведен сравнительный анализ эффективности 3 методов лечения в зависимо-

Таблица 2. Структура послеоперационных осложнений в 3 группах пациентов (по классификации D. Dindo и соавт. (2004)), n (%)
 Table 2. Incidence of postoperative complications in the three groups of patients (according to D. Dindo et al. (2004)), n (%)

Степень тяжести осложнения Grade	Группа хирургического лечения (n = 393) Group of surgical treatment (n = 393)	Группа комбинированного лечения (n = 271) Group of combination treatment (n = 271)	Группа комбинированного лечения с полирадиоимодификацией (n = 241) Group of combination treatment with polyradiomodification (n = 241)
I	1 (0,3)	—	1 (0,4)
II	37 (9,4)	36 (12,3)	4 (1,7)
IIIА	3 (0,8)	6 (2,2)	10 (4,2)
IIIВ	64 (16,2)	51 (18,8)	19 (7,9)
IVА	1 (0,3)	—	1 (0,4)
IVВ	—	—	—
V	—	—	—
Всего Total	107 (27,2)	93 (34,3)	35 (14,5)

сти от стадии опухолевого процесса и локализации новообразования у пациентов, имевших наихудший прогноз заболевания. К ним относятся пациенты с запущенными формами рака (стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0), локализуемого в средне- и нижнеампулярном отделах прямой кишки.

Рак среднеампулярного отдела прямой кишки диагностирован у 271 (30,5 %) из 905 пациентов. Стадия T3N0M0 рака среднеампулярного отдела прямой кишки выявлена у 128 (47,2 %) пациентов из 271 при 3 вариантах лечения.

Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лечения при раке стадии T3N0M0, локализуемом в среднеампулярной части прямой кишки, представлена на рис. 3.

Как свидетельствуют представленные данные, при локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки и стадии T3N0M0 КЛ с ПРМ достоверно ($p = 0,01245$) увеличивает показатели безрецидивной выживаемости на 26,7 % по сравнению с КЛ без ПРМ и на 34,4 % по сравнению с ХЛ ($p = 0,00137$). Столь значительное улучшение результатов лечения

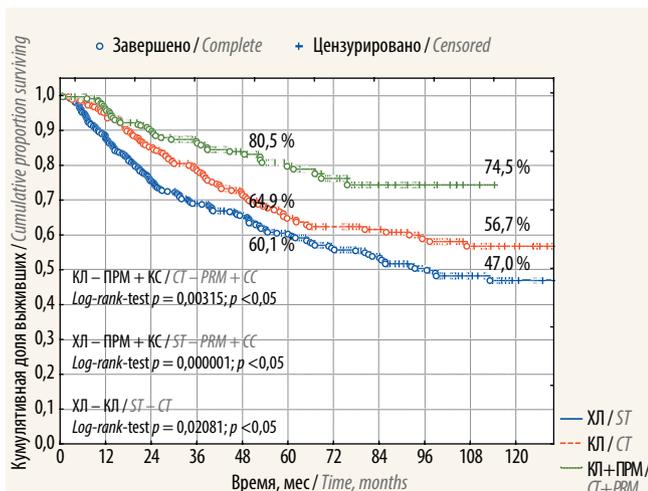


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта терапии: хирургического лечения (ХЛ), комбинированного лечения (КЛ) и комбинированного лечения с полирадиоимодификацией (КЛ с ПРМ). КС – капецитабин

Fig. 2. Relapse-free survival depending on the type of treatment: surgical treatment (ST), combination treatment (CT), and combination treatment with polyradiomodification (CT + PRM). CC – capecitabine

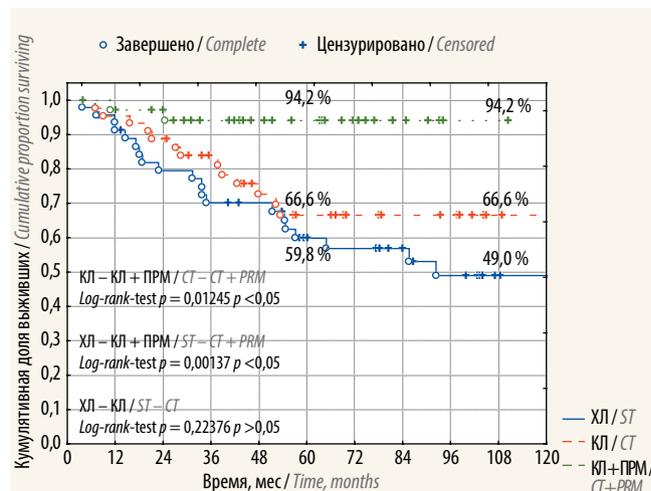


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лечения при локализации рака в среднеампулярной части прямой кишки и стадии T3N0M0. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ с ПРМ – комбинированное лечение с полирадиоимодификацией

Fig. 3. Relapse-free survival of patients with stage T3N0M0 middle rectal cancer depending on the type of treatment. CT – combination treatment, ST – surgical treatment, CT + PRM – combination treatment with polyradiomodification

Таблица 3. Частота рецидивов и метастазов рака в зависимости от варианта лечения, n (%)

Table 3. Frequency of cancer relapses and metastasis depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 393) Surgical treatment (n = 393)	54 (13,7)	57 (14,5)
Комбинированное (n = 271) Combination treatment (n = 271)	23 (8,5)	50 (18,5)
Комбинированное с полирадиомодификацией (n = 241) Combination treatment with polyradiomodification (n = 241)	1 (0,4)	39 (16,2)
Всего (n = 905) Total (n = 905)	78 (8,6)	146 (16,1)

Таблица 4. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от варианта лечения при среднеампулярной локализации рака и стадии T3N0M0, n (%)

Table 4. Frequency of relapses and metastasis in patients with stage T3N0M0 middle rectal cancer depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 47) Surgical treatment (n = 47)	6 (12,8)	4 (8,5)
Комбинированное (n = 44) Combination treatment (n = 44)	4 (9,1)	7 (15,9)
Комбинированное с полирадиомодификацией (n = 37) Combination treatment with polyradiomodification (n = 37)	0	2 (5,4)
Всего (n = 128) Total (n = 128)	10 (7,8)	13 (10,2)

при использовании КЛ с ПРМ связано с отсутствием при данном варианте терапии локорегионарных рецидивов рака у данной категории пациентов. Причем эти различия носят достоверный характер по отношению к ХЛ ($p = 0,0241$) и имеют тенденцию к достоверному различию по отношению к КЛ без ПРМ ($p = 0,06$) (табл. 4).

Достоверных различий по частоте рецидивов рака между КЛ без ПРМ и ХЛ не получено ($p = 0,22376$). Также не получено достоверных различий между 3 вариантами лечения по частоте возникновения отдаленных метастазов ($p = 0,6900$; $0,3444$ и $0,1700$).

Полученные высокие показатели локального контроля заболевания при данной стадии опухолевого процесса и локализации новообразования позволили достоверно ($p = 0,0091$) расширить при КЛ с ПРМ показания к проведению сфинктеросохраняющих операций (брюшно-анальной и чрезбрюшной резекции прямой кишки) и выполнить их у 91,9 % (34 из 37) пациентов, в то время как при КЛ без ПРМ данные оперативные вмешательства были выполнены у 68,2 % (30 из 44) пациентов. Причем такое расширение показаний при КЛ с ПРМ не привело к возникновению локорегионарных рецидивов рака ни у одного из 34 пациентов, в то время как при КЛ без ПРМ рецидив

рака диагностирован у 3,3 % (1 из 30) пациентов, правда без достоверных различий между 2 вариантами лечения ($p = 0,4688$).

Рак среднеампулярного отдела прямой кишки стадии T2–3N1–2M0 диагностирован у 111 (41 %) пациентов из 271 при 3 вариантах лечения.

Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лечения при среднеампулярной локализации рака и стадии T2–3N1–2M0 представлена на рис. 4.

Как свидетельствуют представленные данные, применение КЛ с ПРМ достоверно увеличивает ($p = 0,04248$) безрецидивную выживаемость на 34,4 % по сравнению с КЛ без ПРМ и на 42 % ($p = 0,00003$) по сравнению с ХЛ.

Улучшение показателей безрецидивной выживаемости при использовании КЛ с ПРМ достигается за счет достоверного снижения частоты локорегионарных рецидивов рака по сравнению с КЛ без ПРМ ($p = 0,0381$) и ХЛ ($p = 0,00001$) (табл. 5).

Достоверных различий по частоте возникновения отдаленных метастазов при 3 вариантах лечения не получено ($p = 0,4557$; $0,5607$ и $0,9237$).

Столь выраженный локальный контроль позволил увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операции (брюшно-анальной и чрезбрюшной

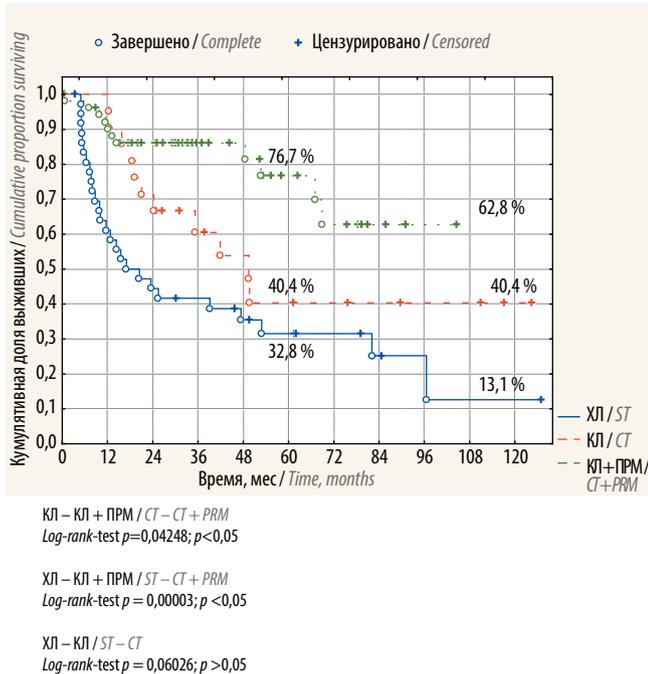


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лечения при среднеампулярной локализации рака и стадии T2–3N1–2M0. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ с ПРМ – комбинированное лечение с поли радиомодификацией

Fig. 4. Relapse-free survival of patients with stage T2–3N1–2M0 middle rectal cancer depending on the type of treatment. СТ – combination treatment, СТ – surgical treatment, СТ + PRM – combination treatment with polyradiomodification

Таблица 5. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от варианта лечения при среднеампулярной локализации рака и стадии T2–3N1–2M0, n (%)

Table 5. Frequency of relapses and metastasis in patients with stage T2–3N1–2M0 middle rectal cancer depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 37) Surgical treatment (n = 37)	11 (29,7)	11 (29,7)
Комбинированное (n = 22) Combination treatment (n = 22)	3 (13,6)	6 (27,3)
Комбинированное с полирадиомодификацией (n = 52) Combination treatment with polyradiomodification (n = 52)	0	11 (21,2)
Всего (n = 111) Total (n = 111)	14 (12,6)	28 (25,2)

резекции) при КЛ с ПРМ до 94,2 % (42 пациента из 52), в то время как при КЛ без ПРМ этот показатель составил 77,3 % (17 пациентов из 22), но без достоверных различий между ними ($p = 0,2503$). При увеличении частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций в условиях КЛ с ПРМ ни у одного из 42 пациентов не выявлено локорегионарных рецидивов

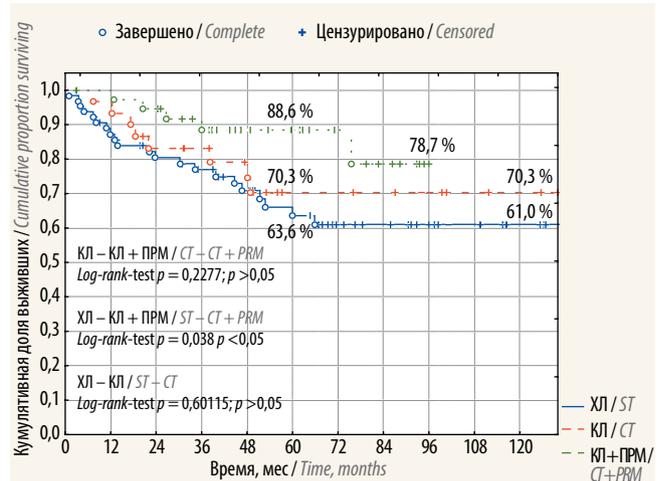


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лечения при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки и стадии T3N0M0. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ с ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

Fig. 5. Relapse-free survival of patients with stage T3N0M0 lower rectal cancer depending on the type of treatment. СТ – combination treatment, СТ – surgical treatment, СТ + PRM – combination treatment with polyradiomodification

рака, и различия имеют тенденцию к достоверности ($p = 0,0795$) по отношению к КЛ без ПРМ, после которого они диагностированы у 11,8 % (2 из 17) пациентов.

При локализации рака в нижнеампулярном отделе прямой кишки отдаленные результаты ХЛ в силу ряда анатомических особенностей данного отдела кишки (невыраженность параректальной клетчатки, близость органов мочеполовой системы и т.д.), как известно, являются наимудшими по сравнению с результатами, получаемыми при локализации рака в проксимальных отделах прямой кишки.

Рак нижнеампулярного отдела прямой кишки в нашем исследовании диагностирован у 380 (42 %) из 905 пациентов.

Безрецидивная выживаемость при локализации рака в нижнеампулярном отделе прямой кишки и стадии T3N0M0 изучена у 132 (34,7 %) пациентов из 380 и представлена на рис. 5.

Как показывают представленные данные, при стадии T3N0M0 в группе КЛ с ПРМ отмечена достоверно более высокая безрецидивная выживаемость ($p = 0,038$) по сравнению с ХЛ. Достоверных различий между КЛ с ПРМ и КЛ без ПРМ не получено ($p = 0,2277$)

Частота рецидивов и метастазов в зависимости от варианта лечения при нижнеампулярной локализации рака и стадии T3N0M0 представлена в табл. 6.

Как видно из представленных данных, достигнуто достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов рака лишь между КЛ с ПРМ и ХЛ ($p = 0,0481$), между КЛ с ПРМ и КЛ без ПРМ же достоверных различий по частоте рецидивов рака не получено

Таблица 6. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от варианта лечения при нижеампулярной локализации рака и стадии T3N0M0, n (%)

Table 6. Frequency of relapses and metastasis in patients with stage T3N0M0 lower rectal cancer depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 64) Surgical treatment (n = 64)	6 (9,4)	5 (7,8)
Комбинированное (n = 30) Combination treatment (n = 30)	3 (10,0)	4 (13,3)
Комбинированное с полирадио- модификацией (n = 38) Combination treatment with polyradiomodification (n = 38)	1 (2,6)	4 (10,5)
Всего (n = 132) Total (n = 132)	10 (7,6)	13 (9,8)

($p = 0,2531$), хотя при КЛ с ПРМ рецидивы рака диагностируются в 3,9 раза реже, чем при одном КЛ. Также не получено достоверных различий между 3 вариантами лечения по частоте возникновения отдаленных метастазов ($p = 0,7239$; $0,7243$ и $0,4598$).

Снижение при КЛ с ПРМ частоты локорегионарных рецидивов рака при данной стадии опухолевого процесса и локализации новообразования позволило достоверно ($p = 0,0003$) увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операции (брюшно-анальной и чрезбрюшной резекции) до 73,7 % (28 из 38 пациентов), в то время как при КЛ без ПРМ этот показатель составил всего 26,7 % (8 из 30 пациентов). Причем при увеличении частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций в условиях КЛ с ПРМ локорегионарный рецидив рака выявлен лишь у 1 (3,6 %) пациента из 28, в то время как при КЛ без ПРМ рецидивов рака не выявлено ни у одного пациента из 8, однако различия не носят достоверного характера ($p = 0,4980$).

При метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов (стадия T2–3N1–2M0) безрецидивная выживаемость при локализации рака в нижеампулярном отделе прямой кишки представлена на рис. 6.

Как свидетельствуют представленные данные, достоверных различий по показателям безрецидивной выживаемости между 3 вариантами лечения не получено, хотя при КЛ с ПРМ локорегионарных рецидивов рака не было выявлено ни у одного пациента, однако высокая частота отдаленных метастазов (37,5 %) не позволила улучшить показатели безрецидивной выживаемости по отношению к ХЛ и КЛ без ПРМ (табл. 7).

При КЛ с ПРМ получено лишь достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов рака

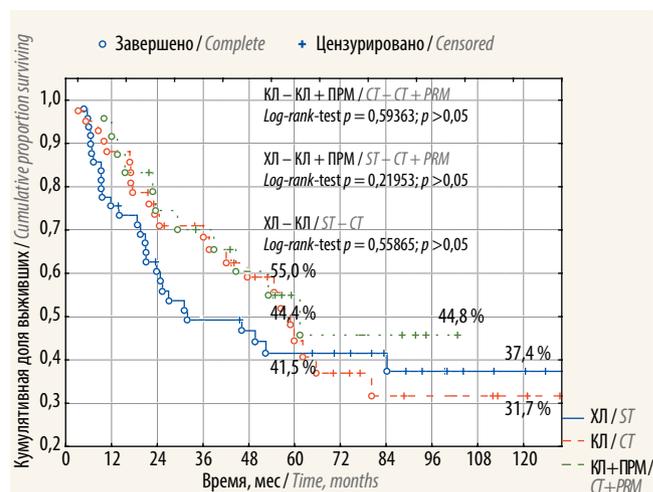


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лечения при нижеампулярной локализации рака и стадии T2–3N1–2M0. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ с ПРМ – комбинированное лечение с полирадиоимодификацией

Fig. 6. Relapse-free survival of patients with stage T2–3N1–2M0 lower rectal cancer depending on the type of treatment. СТ – combination treatment, СТ – surgical treatment, СТ + ПРМ – combination treatment with polyradiomodification

Таблица 7. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от варианта лечения при нижеампулярной локализации рака и стадии T2–3N1–2M0

Table 7. Frequency of relapses and metastasis in patients with stage T2–3N1–2M0 lower rectal cancer depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 49) Surgical treatment (n = 49)	11 (22,5)	12 (24,5)
Комбинированное (n = 42) Combination treatment (n = 42)	5 (11,9)	11 (26,2)
Комбинированное с полирадио- модификацией (n = 24) Combination treatment with polyradiomodification (n = 24)	0	9 (37,5)
Всего (n = 115) Total (n = 115)	16 (13,9)	23 (20,0)

по отношению к пациентам, получившим только ХЛ ($p = 0,03$), и недостоверное – по отношению к КЛ без ПРМ ($p = 0,2024$). Тем не менее следует признать, что проведение КЛ с ПРМ является более предпочтительным, нежели КЛ без ПРМ, поскольку позволяет добиться более выраженного локального контроля заболевания. Это позволило при данной стадии опухолевого процесса и локализации новообразования в условиях КЛ с ПРМ увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операции (брюшно-анальной и чрезбрюшной резекции) до 70,8 % (17 из 24 пациентов), в то время как при КЛ без ПРМ данные виды

оперативного вмешательства выполнены у 50 % (21 из 42) пациентов, правда без достоверных различий между 2 вариантами лечения ($p = 0,1247$). При таком расширении показаний к выполнению сфинктеросохраняющих операций в условиях КЛ с ПРМ после их выполнения локорегионарных рецидивов рака не выявлено ни у одного из 17 пациентов, в то время как при КЛ без ПРМ рецидивы рака диагностированы у 3 (14,3 %) пациентов из 21, однако без достоверных различий ($p = 0,2383$).

Чем можно объяснить столь выраженный локальный контроль заболевания при КЛ с ПРМ, позволивший расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций? Ответ на этот вопрос дают данные по частоте возникновения лечебного патоморфоза при созданном варианте КЛ с ПРМ. Так, лечебный патоморфоз III–IV степени, который является наиболее значимым в отражении повреждения опухоли в процессе лучевого воздействия, диагностирован у 32 % (77 из 241) пациентов, причем у 28 (11,6 %) пациентов элементов опухоли в удаленных препаратах не было найдено. Это результат усиления повреждающего действия ионизирующего излучения на опухоль при использовании радиомодифицирующих агентов (реализация радиосенсибилизирующего эффекта). При использовании же одной лучевой терапии изменения, соответствующие лечебному патоморфозу III степени, выявлены лишь у 4,2 % пациентов, а лечебный патоморфоз IV степени не был диагностирован ни у одного пациента.

Обсуждение

В связи с ростом заболеваемости колоректальным раком в большинстве экономически развитых странах мира основным приоритетным направлением является создание новых высокоэффективных вариантов КЛ, направленных на повышение эффективности терапии. Повысить эффективность комбинированного химиолучевого лечения возможно путем повышения радиочувствительности опухоли за счет применения физических и химических радиомодификаторов. Данное направление в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России начали разрабатывать более 30 лет назад, и связано оно с применением при КЛ рака прямой кишки таких радиомодифицирующих агентов, как МЗ [5, 6] и локальная СВЧ-гипертермия [7, 8].

В 1988 г. сотрудником ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России А.И. Кожушковым была разработана методика локального подведения МЗ, растворенного в диметилсульфоксиде, на фоне проведения локальной СВЧ-гипертермии в процессе пролонгированной лучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки. Созданная программа сочетанного применения локальной СВЧ-гипертермии и МЗ на фоне лучевой терапии явилась

одной из первых работ в РФ по реализации концепции ПРМ в схемах КЛ местно-распространенного рака прямой кишки. По мере проведения сеанса локальной СВЧ-гипертермии в течение 60 мин осуществлялось насыщение МЗ опухоли. Однако, несмотря на теоретическую обоснованность и перспективность, данная методика не получила дальнейшего развития из-за технического несовершенства предлагаемого автором устройства для совместного применения МЗ с локальной СВЧ-гипертермией и невозможности в течение длительного времени поддерживать необходимый уровень радиосенсибилизации в опухоли (насыщение МЗ опухоли осуществлялось лишь в течение 60 мин в период проведения локальной СВЧ-гипертермии) [6].

Для внутриректального и пролонгированного подведения МЗ к опухоли специалистами ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России совместно с Н.Д. Олтаржевской и соавт. (ООО «Колетекс») в 2004 г. было создано новое медицинское изделие, представляющее собой гидрогелевую биополимерную композицию с физически иммобилизованной в ней субстанцией МЗ. В данном медицинском изделии, как уже упоминалось выше, используется гидрогель на основе биополимера альгината натрия с вязкостью 2,63 Па с добавлением 2 % раствора диметилсульфоксида и 9 % МЗ (патент РФ № 2 352 359 «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях», 2007 г.).

В том же году был разработан новый вариант КЛ рака прямой кишки с использованием концепции ПРМ, основанной на включении в схему короткого курса лучевой терапии 3 радиомодификаторов: локальной СВЧ-гипертермии, фторпиримидинового соединения капецитабина и созданной биополимерной композиции, содержащей МЗ (патент РФ № 2 477 641).

Среди зарубежных авторов японские исследователи Т. Takahashi и соавт. [15] и Д. Ichikawa и соавт. [16] предложили добавить в схему КЛ рака прямой кишки 2-компонентную программу ПРМ, включавшую использование на фоне лучевой терапии в режиме коротких курсов локальной СВЧ-гипертермии и внутриректальное введение свечей с 5-фторурацилом. Наряду с удовлетворительной переносимостью данного варианта лечения удалось достигнуть выраженного локального контроля заболевания.

Выводы

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России новый вариант лечения — КЛ с ПРМ на фоне коротких курсов неoadьювантной лучевой терапии — проведен у 241 пациента с раком прямой кишки. Получен выраженный локальный контроль заболевания (частота локорегионарных рецидивов рака составила 0,4 %), а показатель безрецидивной выживаемости достиг 80,5 %.

При анализе непосредственных результатов лечения (по классификации D. Dindo и соавт.) установлено, что при использовании КЛ с ПРМ частота послеоперационных осложнений не повышается, в исследуемой группе она была достоверно ниже, чем при ХЛ ($p = 0,0002$) и КЛ без ПРМ ($p = 0,00001$), преимущественно за счет снижения частоты осложнений III степени тяжести по сравнению с ХЛ ($p = 0,0023$) и одним КЛ ($p = 0,0003$).

Улучшение показателей безрецидивной выживаемости и снижение частоты локорегионарных рецидивов рака достигаются при КЛ с ПРМ в условиях короткого курса лучевой терапии по сравнению с ХЛ и КЛ без ПРМ в первую очередь у пациентов с запущенными стадиями опухолевого процесса (T3N0M0 и T2–3N1–2M0) при локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки.

При локализации рака в нижеампулярном отделе прямой кишки достигнуть улучшения показателей безрецидивной выживаемости в условиях КЛ с ПРМ у пациентов с запущенными стадиями опухолевого процесса (T3N0M0 и T2–3N1–2M0) не удалось из-за высокой частоты отдаленных метастазов при

данном варианте лечения. Это обосновывает необходимость проведения у пациентов с данной локализацией рака и стадией опухолевого процесса адъювантной терапии для снижения системной диссеминации опухолевого процесса.

Повышение локального контроля заболевания в условиях КЛ с ПРМ позволило расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций при данных локализациях рака и стадиях опухолевого процесса. Так, при локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки удалось повысить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций до 85,4 % по сравнению с 71,2 % при КЛ без ПРМ, а при нижеампулярной локализации – до 72,6 % по сравнению с 40,3 % при КЛ без ПРМ, без увеличения частоты локорегионарных рецидивов рака.

Отсутствие увеличения частоты послеоперационных осложнений и обнадеживающие отдаленные результаты терапии дают основания для включения КЛ с ПРМ в программу проспективного рандомизированного исследования для сравнения со стандартным вариантом предоперационного химиолучевого лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Rahbari N.N., Elbers H., Askoxyllakis V. et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol* 2013;20(13):4169–82.
- Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv22–40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
- Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями. Методические рекомендации. М., 1996. 11 с. [Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V. et al. Radiomodification in radiotherapy for malignant tumors (guidelines). Moscow, 1996. 11 p. (In Russ.)].
- Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей. *Российский онкологический журнал* 2000;(1):48–55. [Daryalova S.L., Boyko A.V., Chernichenko A.V. Current capabilities of radiation therapy for malignant tumors. *Rossiyskiy Onkologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2000;(1):48–55. (In Russ.)].
- Херхеулидзе З.Ш. Возможности лучевого и лекарственного лечения местно-распространенного неоперабельного рака прямой кишки с применением метронидазола и аллопуринола. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1983. С. 25. [Kherkheulidze Z.Sh. Capabilities of radiotherapy and pharmacotherapy for locally advanced non-resectable rectal cancer using metronidazole and allopurinol. Summary of thesis ... of candidate of medical science. Moscow, 1983. P. 25. (In Russ.)].
- Кожушков А.И. Лучевое и комбинированное лечение местно-распространенных форм рака прямой кишки в условиях полирадиомодификации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. С. 49. [Kozhushkov A.I. Radiotherapy and combination therapy for locally advanced rectal cancer using polyradiomodification. Summary of thesis ... of candidate of medical science. Moscow, 1988. P. 49. (In Russ.)].
- Николаев А.В. Сфинктеросохраняющие операции при комбинированном лечении рака нижеампулярного отдела прямой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 22 с. [Nikolaev A.V. Sphincter-sparing surgeries in combination treatment of lower rectal cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical science. Moscow, 1999. 22 p. (In Russ.)].
- Тамразов Р.И. Предоперационная термордиотерапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 25 с. [Tamrazov R.I. Preoperative thermoradiotherapy in combination treatment of patients with rectal cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical science. Moscow, 2001. 25 p. (In Russ.)].
- Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. М., 2011. 96 с. [Barsukov Yu.A. Combination and comprehensive treatment of patients with rectal cancer. Moscow, 2011. 96 p. (In Russ.)].
- Терапевтическая радиология: руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010. 552 с. [Therapeutic radiology: guideline for physicians. Ed. by A.F. Tsyb, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: MK LLC, 2010. 552 p. (In Russ.)].
- Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей: радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982. С. 126–127. [Yarmonenko S.P. Polyradiomodification as a new approach to increase the effectiveness of radiotherapy for cancer: radiomodifiers in radiotherapy. Obninsk, 1982. Pp. 126–127. (In Russ.)].
- Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: «Высшая школа», 2004. 549 с. [Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. Human and animal radiobiology. Moscow: "Vysshaya shkola", 2004. 549 p. (In Russ.)].
- Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort

- of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13.
14. Холдин С.А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки. М., 1977. 504 с. [Kholdin S.A. Tumors of the rectum and sigmoid colon. Moscow, 1977. 504 p. (In Russ.)].
15. Takahashi T., Horie H., Kojima O., Itoh M. Preoperative combined treatment with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppositories for patients with rectal cancer. *Surg Today* 1993;23(12):1043–8.
16. Ichikawa D., Yamaguchi T., Yoshioka Y. et al. Prognostic evaluation of preoperative combined treatment for advanced cancer in the lower rectum with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppository. *Am J Surg* 1996;171(3):346–50.

ORCID авторов/ORCID of authors

З.З. Мамедли/Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

С.С. Гордеев/S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Отдаленные результаты хирургического лечения распространенного рака яичников на этапе первичной циторедукции

М.Н. Секерская, С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.С. Шевчук, Р.И. Тамразов, В.А. Алиев
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
 Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Седа Овиковна Никогосян seda.nikogosyan@bk.ru

Цель исследования – сравнительная оценка отдаленных онкологических результатов расширенных, комбинированных и стандартных хирургических вмешательств.

Материалы и методы. В исследование включали женщин с гистологически верифицированным раком яичников T3–4N0–1M0–1. Пациенткам группы А (исследования) выполнялись расширенные и комбинированные хирургические вмешательства, пациенткам группы В (контроля) – стандартные хирургические вмешательства. В послеоперационном периоде все больные получили 6 курсов полихимиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов. Сравнивали частоту достижения оптимальных и условно радикальных операций после выполнения расширенных и комбинированных операций и стандартных хирургических вмешательств, структуру, частоту и причины интра- и послеоперационных осложнений, общую и безрецидивную выживаемость.

Результаты. С 2010 по 2018 г. нами были отобраны 150 архивных историй болезней пациенток с распространенным раком яичников (III–IV стадии). Проследить отдаленные результаты лечения удалось у 135 (90 %) больных. В группе А (исследования) полной циторедукции удалось достичь в 53,3 % случаев, в группе В (контроля) – в 26,7 %. В группе А у 6 (19,9 %) больных имелись послеоперационные осложнения I–II степени тяжести, у 1 больной – IIIA степени, осложнения IIIB–IV степени тяжести в группе исследования не встречались ($p = 0,05$). В группе В интраоперационные осложнения наблюдались у 27 (22,5 %) пациенток. Послеоперационные осложнения I–II степени тяжести отмечены у 28 (23,3 %) пациенток, III–IV степени тяжести – у 8 (6,6 %). В группе В показатель общей выживаемости составил 54,7 мес, безрецидивной выживаемости – 14,3 мес; в группе А – 79,2 и 19 мес соответственно ($p = 0,004$ и $<0,05$).

Выводы. Выполнение комбинированных и расширенных операций при распространенном раке яичников влияет на успех выполнения полной циторедукции и является обоснованным.

Ключевые слова: рак яичников, хирургическое лечение, первичная циторедукция, общая и безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Секерская М.Н., Никогосян С.О., Кузнецов В.В. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения распространенного рака яичников на этапе первичной циторедукции. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(3):46–53.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-3-46-53

Long-term outcomes of surgical treatment of common ovarian cancer at the stage of primary debulking

M.N. Sekerskaya, S.O. Nikogosyan, V.V. Kuznetsov, A.S. Shevchuk, R.I. Tamrazov, V.A. Aliev
 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. Comparative assessment of the long-term oncological results of extended, combined and standard surgical interventions.

Materials and methods. The study included women with histologically verified ovarian cancer T3–4N0–1M0–1. Group A (experimental) patients underwent advanced and combined surgical interventions; group B (control) patients underwent standard surgical interventions. In the postoperative period, all patients received 6 courses of polychemotherapy with a combination of platinum and taxanes. The authors compared the frequency of achieving optimal and conditionally radical operations after performing extended and combined operations and standard surgical interventions, the structure, frequency and causes of intra- and postoperative complications, and overall and disease-free survival.

Results. From 2010 to 2018, we selected 150 archived case histories of patients with advanced ovarian cancer (III–IV stages). 135 (90 %) patients were able to track the long-term results of treatment. In group A (experimental), complete debulking was achieved in 52.8 %, in group B (control) – 26.7 %. In group A, 6 (19.9 %) patients had postoperative complications of I–II degree of severity, 1 patient had postoperative complications of IIIA degree of severity, complications of IIIB–IV degree of severity in the study group did not occur ($p = 0.05$). In group B, intraoperative complications were observed in 27 (22.5 %) patients. Postoperative I–II degrees of severity were observed in 28 (23.3 %) patients, III–IV degrees of severity – in 8 (6.6 %). In group B, the overall survival rate was 54.7 months, and relapse-free was 14.3 months, in group A – 79.2 months and 19 months respectively ($p = 0.004$ and <0.05).

Conclusions. The method of choosing treatment for patients with advanced ovarian cancer in the first stage is surgery in the amount of complete debulking. Performing combined and advanced operations for advanced ovarian cancer affects the success of complete debulking and is reasonable.

Key words: ovarian cancer, surgical treatment, primary debulking, overall survival, disease-free survival

For citation: Sekerskaya M.N., Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V. et al. Long-term outcomes of surgical treatment of common ovarian cancer at the stage of primary debulking. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9(3):46–53.

Введение

Основным методом лечения распространенного рака яичников (РЯ) в настоящее время остается хирургический. Главной задачей хирурга является достижение оптимальной циторедукции. Этот постулат продиктован многочисленными исследованиями, которые показали, что размер остаточной опухоли после первичной циторедукции является самым важным критерием прогноза заболевания для этой категории больных [1]. В настоящее время согласно классификации GOG (Gynecologic Oncology Group) выделяют оптимальные и субоптимальные циторедуктивные операции. Оптимальной циторедукцией считаются операции с объемом остаточной опухоли менее 10 мм, субоптимальной – более 10 мм [2].

Стандартным объемом операции по рекомендации Ассоциации онкологов России и ESMO–ESGO 2019 г. признана экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника и удаление всех видимых метастазов. Эти операции успешно выполняются у больных с начальной стадией РЯ. Наряду с этим хирургическое лечение распространенного РЯ, когда опухоль поражает другие органы малого таза и выходит за его пределы, образуя единый конгломерат, за счет которого возникают грубые топические нарушения, является трудной задачей [3]. У больных данной группы для достижения оптимальной циторедукции возникает необходимость выполнения расширенных и комбинированных хирургических вмешательств [4]. Помимо основного объема операции в последние 10 лет выполняются комбинированные операции, которые включают аппендэктомию, резекцию толстой и/или тонкой кишки, печени, тазовую и поясничную лимфадэктомию, спленэктомию, цистэктомию и др. Частота выполнения оптимальных хирургических вмешательств возросла с 24,3 % (до 2007 г.) до 41,2 % (после 2010 г.). Доля случаев с полной циторедукцией возросла с 32,7 до 54,3 %, а доля операций с неоптимальным объемом снизилась с 20,3 до 7,3 % [5]. Комбинированные и расширенные операции выполняются в основном в крупных лечебных учреждениях, высококвалифицированными хирургами, поскольку высокая частота осложнений.

Предпринимаются новые шаги для оптимизации хирургического лечения РЯ, в частности, когда опухоль представлена конгломератом в малом тазу. В доступной нам литературе имеются единичные сообщения о новых подходах к хирургии РЯ; наиболее интересны, на наш взгляд, исследования, опубликованные R. E. Bristow и соавт. в 2003 г. и J. J. Sznurkowski

в 2016 г. [6, 7]. Обращает на себя внимание тот факт, что все исследования представляют собой небольшие серии клинических наблюдений из высокоспециализированных центров. Таким образом, вопрос хирургического лечения распространенного РЯ остается предметом активной дискуссии онкологов всего мира.

Цель исследования – сравнительная оценка отдаленных онкологических результатов расширенных, комбинированных и стандартных хирургических вмешательств.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Исследование типа «случай–контроль» (подбор исследуемой и контрольной групп в соотношении 1:4 по числу пациенток, по следующим критериям: стадия по классификации FIGO, статус по шкале ECOG, схема химиотерапии), основано на ретроспективном анализе проспективно собранного материала. Включено 150 больных РЯ III–IV стадии, которые находились на лечении в отделении комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина) в период с 2010 по 2018 г.

В ходе исследования больные были разделены на 2 группы: группу А (основную), в которой пациенткам были выполнены расширенные и комбинированные объемы хирургических вмешательств, и группу В (контрольную), в которую вошли женщины, перенесшие стандартные хирургические вмешательства.

Критерием включения в исследование был гистологически и цитологически подтвержденный диагноз РЯ Т3–4N0–1M0–1. Исключались из исследования пациентки со статусом по шкале ECOG >2 баллов, больные с первично-множественными опухолями, а также получавшие на 1-м этапе неoadъювантную химиотерапию.

Всем пациенткам до проведения специального лечения выполнялись полное физикальное обследование, бимануальное ректовагинальное исследование, электрокардиография, эхокардиография, спирометрия, лучевые методы исследования (рентгенологическое исследование органов грудной клетки, рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости (с внутривенным контрастированием), малого таза, органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза), эндоскопические исследования органов желудочно-кишечного тракта (эзофагогастроуденоскопия,

фиброколоноскопия), специальное лабораторное обследование — цитологическое исследование экссудатов брюшной и плевральной полостей, смывов брюшной полости и определение уровня опухолевых маркеров. Клиническую стадию заболевания определяли по системе FIGO 2009 г. Интраоперационные и послеоперационные осложнения стадировали в соответствии с классификацией хирургических осложнений Clavien—Dindo.

Техника расширенной экстирпации матки с придатками ± удаление или резекция смежных органов, удаление большого сальника у больных РЯ III—IV стадии. Сложность в достижении максимальной циторедукции у больных распространенным РЯ состоит в том, что опухоль, которая поражает яичники, переходит на маточные трубы, связочный аппарат, различные отделы нисходящей ободочной кишки и брюшину таза, наблюдаются грубые нарушения анатомии органов малого таза, и порой визуально не представляется возможным определить топику круглых и воронко-тазовых связок, мочевого пузыря, прямой кишки. Выполнить удаление опухолевого конгломерата, которое не сопровождалось бы грубыми интраоперационными осложнениями, такими как ранение мочеточников, магистральных сосудов, подчас становится невозможным. Успех столь трудной операции определяют рассечение париетальной брюшины стенки таза (± латеральных каналов) на 1-м этапе, выделение ее от подлежащих тканей и мобилизация забрюшинного пространства в области подвздошных сосудов. Этот прием позволяет визуализировать топику подвздошных сосудов, мочеточников. Забрюшинный доступ также делает возможным пальпаторное определение круглых связок, их выделение, лигирование у стенок таза на участке, свободном от опухолевого конгломерата. Также становится возможной идентификация *a. et v. ovarica*, которые пересекаются на уровне L5 или мыса крестца, намного дальше от опухолевого конгломерата. Отделение дистальных третей мочеточников от опухолево-измененного заднего листка широкой связки, латеральной поверхности опухолевого конгломерата обеспечивает возможность максимальной мобилизации последних и иссечения широкой маточной связки у стенок таза. Выделение паравезикального и параректального пространств позволяет определить топику прослойки паравезикальной клетчатки и без повреждения мобилизовать стенку мочевого пузыря от инфильтрированной опухолево-измененной и утолщенной брюшины, поверхности мочевого пузыря и пузырно-маточного пространства, и, следовательно, создать условия для отделения мочевого пузыря от вовлеченных в опухолевый процесс матки, шейки матки, верхней трети влагалища. Выделение параректального пространства Okabayashi позволяет отделить опухолево-измененную брюшину от поверхности инфильтрированных

крестцово-маточных связок, от стенки таза и от прямой кишки, создает условия для резекции крестцово-маточной связки ближе к стенке таза. Также создаются условия для максимальной мобилизации опухолевых узлов, которые зачастую располагаются в параректальном пространстве. Этот этап операции позволяет также без труда обеспечить оптимальный доступ к брыжейке ректосигмоидного отдела толстой кишки в случае, когда требуется резекция последней.

Основными оцениваемыми параметрами были общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ), дополнительно оценивали медиану длительности операции, объем кровопотери, частоту интра- и послеоперационных осложнений, длительность нахождения больных в отделении реанимации и интенсивной терапии, продолжительность послеоперационного периода.

Статистический анализ. Расчет отдаленных результатов лечения проводили с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 22). ОВ рассчитывали от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последнего наблюдения пациентки, БРВ — от даты начала лечения до верификации рецидива заболевания или до даты последнего наблюдения пациентки. Анализ кривых выживаемости проводили методом Каплана—Мейера, сравнение кривых выживаемости — методом *log-rank*. При использовании перечисленных методов статистики применяли 95 % доверительный интервал, достоверность различий оценивали с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

За период с 2010 по 2018 г. нами были отобраны 150 архивных историй болезней пациенток с распространенным РЯ (III—IV стадии), которые находились на лечении в отделении комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Потеряны для наблюдения в период до 3 лет с момента операции 1 (3,3 %) пациентка в группе А (исследования) и 14 (11,6 %) пациенток в группе В (контроля). В группе В прослежены 106 (88,3 %) пациенток, в группе А — 29 (96,7 %). Медиана наблюдения в обеих группах составила 49 мес. Группы больных были однородными и сопоставимыми по возрасту, стадии заболевания, общему состоянию по шкале ECOG, распространенности опухолевого процесса, числу и схемам проведенных курсов химиотерапии (табл. 1).

Анализ результатов показал, что в группе исследования 25 (83,3 %) пациенток были прооперированы в оптимальном объеме, из них 16 (53,3 %) — в объеме полной циторедукции. В неоптимальном объеме $R > 1$ были прооперированы 5 (16,6 %) пациенток. В группе контроля 58 (48,3 %) пациенток были прооперированы

Таблица 1. Общая характеристика пациенток в группах ($n = 150$)

Table 1. General patient characteristics by groups ($n = 150$)

Показатель Parameter	Группа А (исследования) Group A (experimental)	Группа В (контроля) Group B (control)	<i>p</i>
Число пациенток Number of patients	30	120	—
Возраст, лет: Age, years:			
медиана median	53	56	0,30
диапазон range	24–72	23–78	
Стадия по классификации FIGO, <i>n</i> (%): FIGO stage, <i>n</i> (%):			
III	28/30 (93,3)	112/120 (93,3)	0,76
IV	2/30 (6,7)	8/120 (6,7)	
Балл по шкале ECOG, <i>n</i> (%): ECOG performance status, <i>n</i> (%):			
0–1	9/30 (30,0)	36/120 (30,0)	0,86
2	21/30 (70,0)	84/120 (70,0)	
Гистологический тип опухоли, <i>n</i> (%): Histological type of the tumor, <i>n</i> (%):			
серозная аденокарцинома serous adenocarcinoma	26/30 (86,6)	106/120 (88,3)	0,79
муцинозный рак mucinous carcinoma	2/30 (6,6)	4/120 (3,3)	
аденокарцинома без дополнительных уточнений adenocarcinoma of no special type	1/30 (3,3)	7/120 (5,83)	
серозный рак без дополнительных уточнений serous carcinoma of no special type	1/30 (3,3)	3/120 (2,5)	
Степень дифференцировки опухоли, <i>n</i> (%): Tumor differentiation grade, <i>n</i> (%):			
низкая low	23/30 (76,6)	95/120 (78,8)	0,15
умеренная moderate	3/30 (9,9)	10/120 (8,3)	
высокая high	4/30 (13,5)	15/120 (12,8)	
Уровень СА-125 до операции, Ед/мл Preoperative level of CA-125, U/mL	368,4 (17,0–6586,4)	305,4 (2,4–8534,0)	0,31
Уровень СА-19-9 до операции, Ед/мл Preoperative level of CA-19-9, U/mL	98,4 (9,27–129,66)	107,5 (18,4–506,2)	
Уровень НЕ4 до операции, Ед/мл Preoperative level of HE4, U/mL	89,4 (55,9–804,8)	34,4 (15,9–84,2)	
Индекс ROMA, % ROMA index, %	78–95	63–98	

в объеме оптимальной циторедукции и 62 (51,6 %) – в неоптимальном объеме. Достоверность различий составила 0,0001 (рис. 1).

В группе исследования 8 (26,6 %) пациенткам была выполнена резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки, 2 (6,6 %) – плоскостная резекция задней стенки мочевого пузыря. В 4 (13,2 %) случаях было отмечено поражение печени в исследуемой группе, в 2 случаях оно представляло собой отдельные диссеминаты по капсуле. У 2 (6,6 %) больных имелись метастазы РЯ в паренхиме ($p = 0,36$), эти случаи мы

расценивали как РЯ IV стадии, этой группе больных были выполнены резекции печени. У 1 пациентки опухолевый узел располагался в воротах селезенки, что потребовало выполнения спленэктомии.

Медиана длительности операции в группе исследования составила 210 (120–480) мин, в группе контроля – 120 (60–420) мин ($p = 0,001$). Медиана объема кровопотери составляла 800 мл в группе исследования и 950 мл в группе контроля ($p = 0,29$). Доля осложнений в группе исследования составила 26,6 % ($n = 8$), из них интраоперационные осложнения были

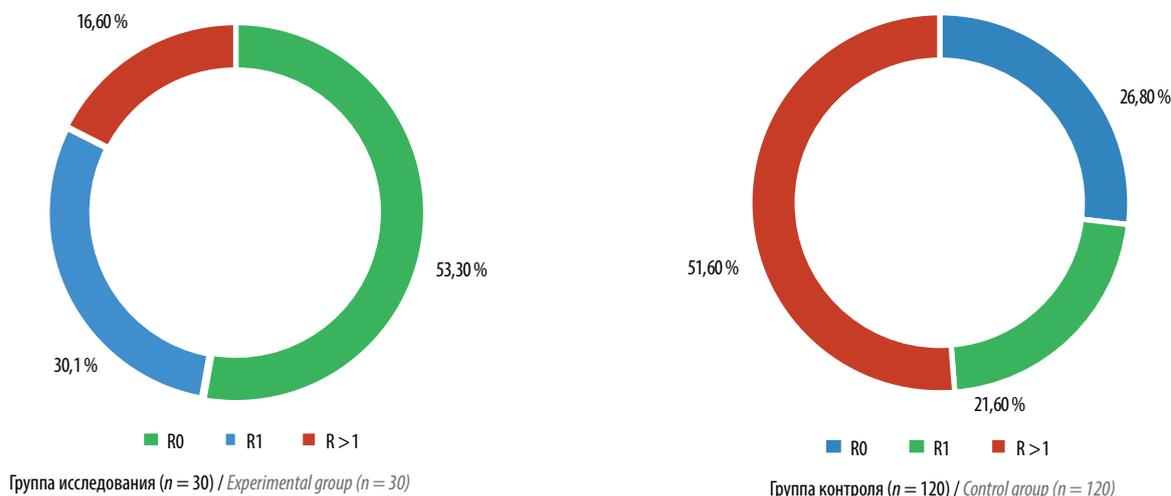


Рис. 1. Объем хирургической циторедукции в группах исследования и контроля, $p = 0,0001$

Fig. 1. Volume of cytoreductive surgery in the experimental and control groups, $p = 0,0001$

отмечены у 1 (3,3 %) больной, остальные 7 (23,3 %) приходились на послеоперационные осложнения. У 6 пациенток послеоперационные осложнения были I–II степени тяжести и включали тромбоз вен нижних конечностей – 5 (16,5 %) случаев, ишемию миокарда, купированную приемом препаратов нитроглицерина, – 1 (3,3 %) случай. У 1 (3,3 %) пациентки отмечено осложнение IIIA степени тяжести – лимфокиста, дренированная под рентгенологическим контролем, осложнения III–IV степени тяжести в группе исследования не встречались ($p = 0,05$).

В группе контроля осложнения наблюдались у 60 (50 %) пациенток. Интраоперационные осложнения были отмечены у 27 (22,5 %) больных и включали ранение селезенки, вскрытие просвета кишки, вскрытие просвета мочевого пузыря, ранение мочеточников. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo, из них осложнения I–II степени тяжести – 28 (23,3 %) случаев и 8 (6,6 %) случаев осложнений III–IV степени тяжести, включавших кровотечения из ложа удаленной опухоли – 3 (2,5 %) случая, низкую тонкокишечную непроходи-

мость – 4 (3,3 %) случая и блок мочеточника – 1 (0,83 %) случай (табл. 2).

В большинстве случаев послеоперационные осложнения в обеих группах развивались на 6-е сутки и во всех случаях в группе исследования лечились консервативно, тогда как в группе контроля 8 (6,6 %) пациенткам потребовалось экстренное хирургическое вмешательство. Девяти пациенткам в группе исследования и 14 больным в группе контроля потребовалось нахождение в раннем послеоперационном периоде в отделении реанимации и интенсивной терапии. Медиана числа койко-дней в отделении реанимации и интенсивной терапии составила 3 дня в обеих группах. Медиана продолжительности приема наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде у пациенток обеих групп составила 3 дня. Медиана длительности послеоперационного периода в группе исследования составила 10 сут, в группе контроля – 12 сут.

В группе исследования медиана длительности наблюдения составила 79,2 мес, в группе контроля – 54,7 мес. Пятилетняя ОВ составила 90,6 % в группе исследования и 51,8 % в группе контроля ($p = 0,004$)

Таблица 2. Характер осложнений в группах, n (%)

Table 2. Types of complications by groups, n (%)

Тип осложнений Type of complications	Группа А (исследования) Group A (experimental)	Группа В (контроля) Group B (control)	<i>p</i>
Интраоперационные осложнения Intraoperative complications	1 (3,3)	25 (20,8)	0,05
Послеоперационные осложнения I–II степени тяжести Grade I–II postoperative complications	7 (23,3)	28 (23,3)	0,86
Послеоперационные осложнения III–IV степени тяжести Grade III–IV postoperative complications	1 (3,3)	8 (6,6)	0,23
Послеоперационная 28-дневная летальность Postoperative 28-day mortality	–	–	–

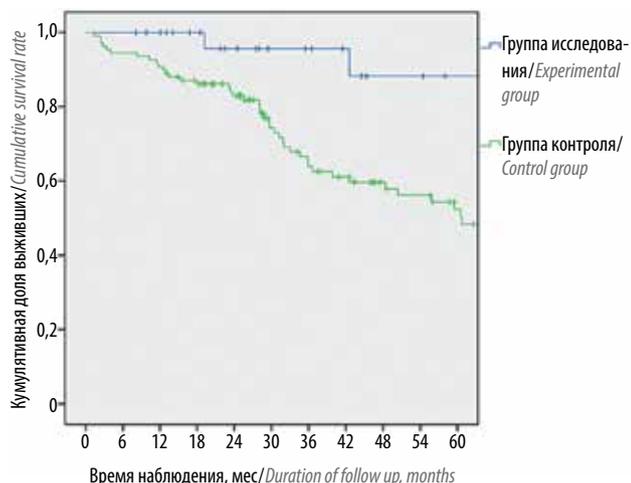


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком яичников III–IV стадии в зависимости от объема хирургической циторедукции

Fig. 2. Overall survival of patients with stage III–IV ovarian cancer depending on the volume of cytoreductive surgery

(рис. 2). У 10 (33,3 %) пациенток в группе исследования и у 104 (86,3 %) пациенток в контрольной группе за период наблюдения развилось прогрессирование опухолевого процесса ($p = 0,0001$). Пятилетняя БРВ составила 49,7 % в группе исследования и 12,3 % в группе контроля ($p = 0,05$) (рис. 3).

Обсуждение

На сегодняшний день не возникает сомнений в том, что будущее лечения распространенного РЯ – в выполнении полной хирургической циторедукции на 1-м этапе. Расширенная экстирпации матки с придатками

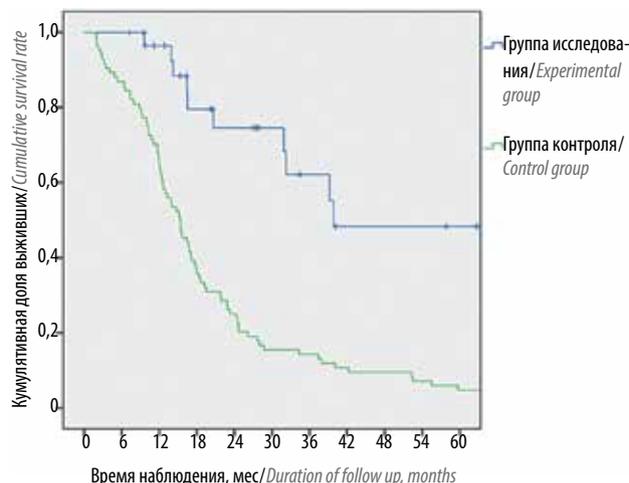


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных раком яичников III–IV стадии в зависимости от объема хирургической циторедукции

Fig. 3. Relapse-free survival of patients with stage III–IV ovarian cancer depending on the volume of cytoreductive surgery

с удалением или резекцией смежных органов у больных распространенным РЯ по предложенной в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина методике на этапе первичной циторедукции позволяет выполнить оптимальную циторедукцию в 83,3 % случаев, полную циторедукцию – в 53,3 %. В группе контроля оптимальная циторедукция была выполнена в 48,4 % случаев, полная циторедукция – в 26,8 % ($p = 0,0001$).

В табл. 3 приведены результаты 2 рандомизированных исследований по изучению первичной циторедукции и их сравнение с данными НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Таблица 3. Сравнение данных международных исследований с данными НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по изучению полноты циторедукций при первичных хирургических вмешательствах

Table 3. Completeness of cytoreduction in primary surgeries reported in international studies and studies conducted in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Исследование Study	Циторедукция, n Cytoreduction, n	Оптимальная циторедукция, n (%) Optimal cytoreduction, n (%)	Полная циторедукция (0 мм), n (%) Complete cytoreduction (0 mm), n (%)	Безрецидивная выживаемость, медиана, мес Median relapse-free survival, months	Общая выживаемость, медиана, мес Median overall survival, months
EORTC (n = 610) [8]	315	136 (43,1)	62 (19,6)	12	29,0
CHORUS (n = 468) [9]	251	96 (38,2)	39 (15,5)	12	22,6
Комбинированные и расширенные хирургические вмешательства, выполненные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Combination and extensive surgeries performed in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30	25 (83,3)	16 (53,3)	19	79,2

Таблица 4. Сравнение данных международных исследований с данными НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по медиане длительности операции
Table 4. Median duration of surgery reported in international studies and studies conducted in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Исследование Study	Число операций Number of surgeries	Медиана длительности операции, мин Median duration of surgery, min
EORTC (n = 610) [8]	315	165
CHORUS (n = 468) [9]	251	120
Комбинированные и расширенные хирургические вмешательства, выполненные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Combination and extensive surgeries performed in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30	210

Таблица 5. Сравнение данных международных исследований с данными НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по частоте осложнений III–IV степени тяжести и послеоперационной летальности

Table 5. Incidence of grade III–IV complications and postoperative mortality rates reported in international studies and studies conducted in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Исследование Study	Число операций Number of surgeries	Осложнения III–IV степени тяжести, n (%) Grade III–IV complications, n (%)	Послеоперационная 28-дневная летальность, n (%) Postoperative 28-day mortality, n (%)
EORTC (n = 610) [8]	315	57 (18,1)	8 (2,5)
CHORUS (n = 468) [9]	251	60 (24,0)	14 (6,0)
Комбинированные и расширенные хирургические вмешательства, выполненные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Combination and extensive surgeries performed in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30	1 (3,3)	0

При углубленном анализе исследование CHORUS показало самые низкие результаты длительности операций, что прямо пропорционально отражается на малой доле выполненных полных циторедукций. Самыми продолжительными по времени были хирургические вмешательства, выполняемые в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, — медиана длительности первичной циторедукции составила 210 мин (табл. 4). Такие данные оправданы, учитывая расширенный и комбинированный объем хирургических вмешательств.

Во всех исследованиях также изучались частота и степень интра- и послеоперационных осложнений, послеоперационная 28-дневная летальность. Больше всего осложнений было в исследовании CHORUS — 60 (24 %) в группе первичной хирургической циторедукции, 14 (6 %) пациенток умерли в послеоперационном периоде. В исследовании EORTC осложнения III–IV степени тяжести также чаще развивались в группе первичных хирургических вмешательств, послеоперационная летальность составила 18,1 и 2,5 % (табл. 5). Данные НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина показали крайне низкую частоту осложнений,

послеоперационная летальность также отсутствовала. Мы получили снижение частоты осложнений благодаря тому, что на 1-м этапе мобилизуется забрюшинное подвздошное пространство и становится возможным визуализировать топику подвздошных сосудов, мочеточников, пальпаторно определить круглые связки, идентифицировать a. et v. ovarica. В результате следования четким ориентирам выполнение операции становится более анатомичным.

Преимуществами данного исследования являются тщательно отобранный клинический материал и высокая прослеженность пациенток. На репрезентативной исследуемой группе нам удалось продемонстрировать важность выполнения полной циторедукции и экстраполировать данные мировой литературы на российскую популяцию пациенток. К недостаткам исследования можно отнести его ретроспективный характер.

Выводы

Результаты проведенного ретроспективного исследования свидетельствуют о том, что если

состояние больной позволяет выполнить ей операцию, а хирургическая бригада владеет необходимыми навыками, то выполнение максимальной циторедукции является обязательным условием

хирургического вмешательства. Выполнение расширенных и комбинированных хирургических вмешательств при распространенном РЯ является обоснованным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Horowitz N.S., Larry M.G., Miller A. et al. Predictive modeling for determination of microscopic residual disease at primary cytoreduction: an NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group 182 Study. *Gynecol Oncol* 2018;148(1):49–55. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.10.011.
2. Whitney C.W., Spirtos N. *Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual*. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group, 2010.
3. Peiretti M., Zanagnolo V., Aletti G.D. et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: surgical and oncological outcomes. Single institution experience. *Gynecol Oncol* 2010;119(2):259–64. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.07.032.
4. Mueller J.J., Zhou Q.C., Iasonos A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol* 2016;140(3):436–42. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.01.008.
5. Wallace S., Kumar A., Mc Gree M., Weaver A. Efforts at maximal cytoreduction improve survival in ovarian cancer patients, even when complete gross resection is not feasible. *Gynecol Oncol* 2017;145(1):21–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.029.
6. Bristow R.E., del Carmen M.G., Kaufman H.S., Montz F.J. Radical oophorectomy with primary stapled colorectal anastomosis for resection of locally advanced epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2003;197(4):565–74. DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00478-2.
7. Sznurkowski J.J. En bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer preceded by central ligation of vessels supplying the tumor bed: a description of surgical technique and a feasibility study. *World J Surg Oncol* 2016;14:133. DOI: 10.1186/s12957-016-0894-5.
8. Vergote I., Trope C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53.
9. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9990):249–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.И. Тамразов / R.I. Tamrazov: <https://orcid.org/0000-0002-6831-6971>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Гигантская кондилома Бушке–Левенштейна (клиническое наблюдение)

Ю.Н. Колбашова, Д.В. Афанасьев, С.Ю. Философов, В.В. Бурцев

ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница»; Россия, 153040 Иваново, ул. Любимова, 1

Контакты: Юлия Николаевна Колбашова ykolbashova@yandex.ru

Гигантская кондилома Бушке–Левенштейна — редкое заболевание аногенитальной области, вызываемое вирусом папилломы человека, передающееся половым путем. Будучи гистологически доброкачественной, клинически гигантская кондилома проявляет злокачественные свойства, прорастая в окружающие ткани, отличается высокой вероятностью рецидива. Четких диагностических критериев и описания хирургической тактики при этом заболевании обнаружить не удалось. Данное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай гигантской кондиломы Бушке–Левенштейна и ее многоэтапное хирургическое лечение с неблагоприятным исходом.

Ключевые слова: гигантская кондилома Бушке–Левенштейна, вирус папилломы человека, лечение

Для цитирования: Колбашова Ю.Н., Афанасьев Д.В., Философов С.Ю., Бурцев В.В. Гигантская кондилома Бушке–Левенштейна (клиническое наблюдение). Тазовая хирургия и онкология 2019;9(3):54–8.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-3-54-58

Buschke–Löwenstein tumor: a case report

Yu.N. Kolbashova, D.V. Aphanasyev, S. Yu. Philosophov, V.V. Burtsev

Ivanovo Regional Clinical Hospital; 1 Lubimova St., 153040 Ivanovo, Russia

Buschke–Löwenstein tumor caused by human papilloma virus is a rare sexually transmitted disease of the anogenital region. Being histologically benign, clinically giant condyloma acuminatum exhibits malignant properties by adhering to surrounding tissues, and a high recurrence rate. However, no clear diagnostic criteria and surgical approach description has been detected for this condition. This clinical observation demonstrates a rare case of Buschke–Löwenstein tumor and the multi-stage surgical treatment, resulting in failure.

Key words: Buschke–Löwenstein tumor, human papilloma virus, treatment

For citation: Kolbashova Yu.N., Aphanasyev D.V., Philosophov S. Yu., Burtsev V.V. Buschke–Löwenstein tumor: a case report. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(3):54–8.

Гигантская кондилома Бушке–Левенштейна (веррукозный рак, веррукозная карцинома, опухоль Бушке–Левенштейна) — заболевание аногенитальной области, вызываемое передающимся половым путем вирусом папилломы человека (ВПЧ) преимущественно 6-го или 11-го типа, характеризующееся наличием обширных сливающихся массивных вегетаций по типу «цветной капусты», прогрессирующим инвазивным ростом и в то же время доброкачественной гистологической картиной [1–3]. Некоторые зарубежные авторы разделяют понятия «веррукозная карцинома» и «гигантская кондилома Бушке–Левенштейна», считая, что веррукозная карцинома перианальной области не ассоциирована с ВПЧ [4]. Впервые эта опухоль на половом члене была описана Buschke и Löwenstein в 1925 г. [5, 6]. Это редко встречающееся заболевание, и данные о его распространенности неизвестны. Частота встречаемости данной патологии в общей популяции составляет

около 0,1 % [7]. Так, в период с 2002 по 2008 г. в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России 7 пациентам установлен диагноз гигантской кондиломы перианальной кожи [5]. По данным F. Fanget и соавт., с 1994 по 2014 г. наблюдались 10 пациентов с тем же заболеванием [8].

Диагностика заболевания начинается со сбора жалоб и анамнеза, клинического осмотра, включая ректальное и вагинальное (у женщин) исследования, рутинных лабораторных исследований (тесты на вирус иммунодефицита человека, сифилис, гепатиты В и С, общий и биохимический анализы крови) [2, 9, 10]. Говоря о ВПЧ-ассоциированном заболевании, важно выявить ту или иную разновидность ВПЧ с помощью метода полимеразной цепной реакции [10, 11]. Необходимыми инструментальными методами исследования являются магнитно-резонансная томография малого таза, ректороманоскопия и/или колоноскопия

(для исключения другой возможной патологии толстой кишки), кольпоскопия у женщин, ультразвуковое исследование внутренних органов брюшной полости и малого таза, регионарных лимфатических узлов и рентгенография органов грудной клетки [2, 5]. Последние направлены на выявление отдаленных метастазов при проведении дифференциальной диагностики. Однако наличие обширных экзофитных кондиломатозных разрастаний не всегда позволяет выполнить вышеуказанные исследования. Необходимую информацию о степени инвазии опухоли можно получить посредством компьютерной томографии [2]. При гистологическом исследовании гигантской кондиломы Бушке–Левенштейна обнаруживаются доброкачественные признаки типичной остроконечной кондиломы (акантоз, папилломатоз, койлоцитарная атипия) [1]. Среди методов лечения ведущим является хирургический [5], при этом обязательно широкое радикальное иссечение очагов кондилом с границей резекции до 1 см от края опухоли, в основании которой могут определяться клетки инвазивного рака [2, 3, 5, 10, 12, 13]. В индивидуальном порядке решается вопрос о брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки и разгрузочной колостомии [2, 5, 14, 15]. Также существуют методики химической и физической деструкции патологического очага: возможна обработка кондилом препаратами кондилилин, эгаллохит, солкодерм, колломак, подофиллин, ферезол и др. [1, 10, 11, 15–18, 20], используются методы лазерной вапоризации, радио- и криодеструкции, электрокоагуляции, аргоноплазменной абляции [1, 3, 10, 11, 13, 15, 18, 20]. Имеются данные о системном и местном применении иммуномодуляторов (имиквимод, интерферон альфа, панавир) [1, 10, 17, 19]. Однако, учитывая глубину распространения и массивность экзофитной части опухоли Бушке–Левенштейна, эти методы химического, физического и иммуномодулирующего воздействия требуют курсового применения и не обеспечивают радикальности лечения [3, 12–15, 17, 20].

В настоящее время целесообразность использования лучевой терапии у пациентов с данной патологией при доброкачественной цитологической картине остается спорной из-за редкости заболевания и отсутствия отдаленных результатов лечения, а также высокого риска малигнизации [10, 12, 14, 15].

Целью нашей работы является демонстрация случая тяжелого течения гигантской кондиломы Бушке–Левенштейна.

Клиническое наблюдение

Пациент И., 1980 г.р., неработающий городской житель, считает себя больным с 2009 г., когда заметил наличие мелких новообразований в перианальной области. За медицинской помощью не обращался. Ухудшение состояния отметил в мае 2016 г., когда обратил внимание на резкое увеличение размеров кондилом, боль, выделение гноя,



Рис. 1. Гигантская кондилома Бушке–Левенштейна

Fig. 1. Giant Buschke–Löwenstein condyloma

слабость, повышение температуры тела. Осматривался онкологом–проктологом, при биопсии злокачественного роста не выявлено. В дальнейшем обратился к колопроктологу в Ивановскую областную клиническую больницу в августе 2016 г. в связи с сохранением жалоб. При осмотре перианальная область деформирована гигантскими, контактно кровоточащими кондиломатозными разрастаниями около 15 см в диаметре, с выраженным валом каменистой плотности на границе с кожей ягодиц (рис. 1).

Анальный канал не дифференцируется. Лабораторные исследования на сифилис, гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека отрицательные, лейкоцитоз $31,44 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, анемия с эритроцитами $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$ и гемоглобином 106 г/л. После предоперационной подготовки выполнена операция – удаление перианальных кондилом с помощью электрокоагуляции и ультразвукового скальпеля Harmonic. Обращают на себя внимание обширность и глубина распространения процесса. Основание кондиломатозного конгломерата локализуется на уровне копчика и правой седалищной кости со смещением анального канала влево. Прорастания анального канала не выявлено (рис. 2).

По данным гистологического исследования – плоскоклеточные папилломы с кератозом, акантозом, данных, указывающих на озлокачествление, нет. Через 14 дней отмечено очаговое разрастание образований по типу «цветной капусты» в области раневой поверхности, что потребовало повторного оперативного вмешательства. Планировалась расширенная операция с формированием «отключающей» двухствольной сигмостомы и иссечением вновь образовавшихся кондилом, но в связи с категорическим отказом пациента от колостомии объем операции сокращен до удаления новообразований промежности. При гистологическом исследовании диагностированы остроконечные кондиломы. После курса местной и консервативной терапии пациент выписан под наблюдение хирурга по месту жительства. Повторно госпитализирован в конце января 2017 г. в тяжелом состоянии с фебрильной лихорадкой и болями в области перианального циркулярного новообразования дольчатой структуры розового цвета диаметром около 12 см с инфильтрацией в основании



Рис. 2. Вид раны после первого удаления гигантской кондиломы Бушке–Левенштейна

Fig. 2. View of the wound after the first removal of giant Buschke–Löwenstein condyloma

и выделением зловонного гноя. Состояние пациента расценено как септическое. Лабораторные показатели: увеличение количества лейкоцитов до $61 \times 10^9/\text{л}$ с глубоким сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов, эритроциты $2,38 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 67 г/л, альбумин 21,1 г/л, С-реактивный белок 106 мг/л. В биохимическом анализе крови электролитный дисбаланс. Повторно исследована кровь на сифилис, гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека с отрицательным результатом. В крови обнаружены антитела IgG к *Toxoplasma gondii*, *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*. При исследовании гноя на микрофлору выявлены *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Однако в крови роста аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, грибов не обнаружено. При тотальной фиброколоноскопии патологии в толстой кишке не отмечено. Проведена интенсивная терапия, включая

заместительную, инфузионную, антибактериальную с учетом чувствительности микрофлоры. 03.02.2017 пациент оперирован – выполнена двухствольная сигмостомия с удалением периаанальных кондилом. При операции вылучены основные вновь образовавшиеся очаги кондилом диаметром до 3–7 см, выявлена деструкция копчика. 10.02.2017 выполнена мультиспиральная компьютерная томография малого таза, при которой определено разрушение нижнего копчикового позвонка (рис. 3).

16.02.2017 пациент консультирован онкологом-проктологом совместно с радиологом, стекла гистологических препаратов пересматривались, но данных, указывающих на рак, не было выявлено, и в проведении лучевой терапии отказано. 17.02.2018 и 01.03.2018 дважды оперирован в связи с продолжающимся ростом кондилом на фоне их полного визуального удаления с применением электрокоагуляции и лазера при каждой предыдущей операции. В течение 2 нед, предшествующих каждому оперативному вмешательству, обращали на себя внимание множественность и быстрота образования свежих очагов кондиломатозных разрастаний, достигающих размеров 3–4 см. В каждом послеоперационном периоде выполнялась обработка ложа удаленных кондилом растворами веррукацида, кондилина, колломака с целью химической деструкции (рис. 4).

Несмотря на проводимые мероприятия, заболевание продолжало рецидивировать и прогрессировать. При стабилизации состояния и нормализации лабораторных показателей пациент был направлен в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Диагноз подтвержден, рекомендовано ежедневное санирование обширной раны с применением крема «Алдара» в течение 2 мес. 05.06.2017 пациент вновь госпитализирован. Периаанальная область деформирована выраженным разрастанием кондилом до 15 см в диаметре, анальный канал не дифференцируется, обильная контактная кровоточивость, на границе с кожей плотный инфильтрат с подкожными гнойными свищами.

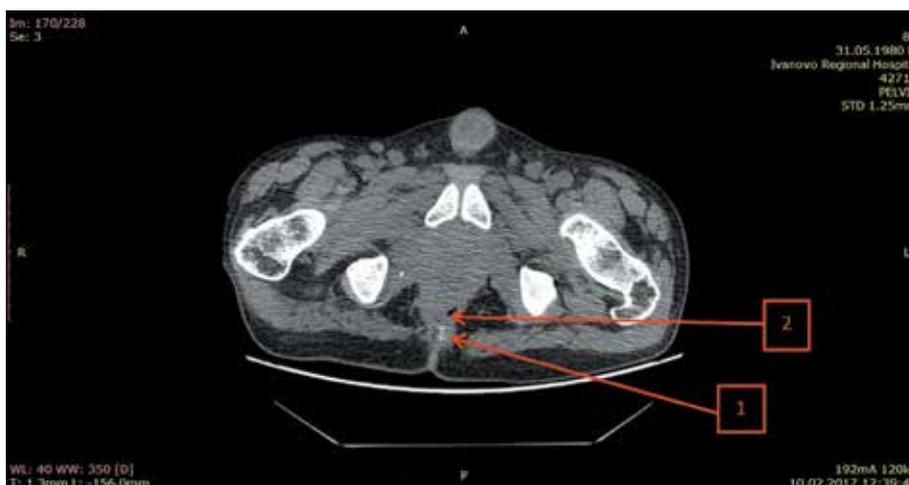


Рис. 3. Компьютерная томограмма пациента И.: 1 – деструктивно измененный копчик, 2 – патологический очаг кпереди от копчика

Fig. 3. Computer tomogram of patient I.: 1 – destructively modified coccyx, 2 – pathological focus anterior to the coccyx

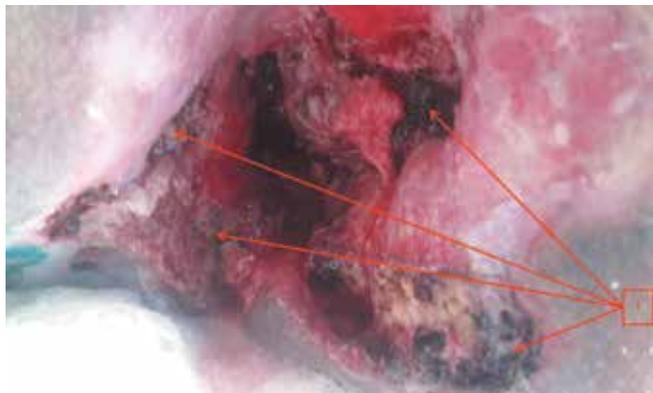


Рис. 4. Вид раны после химической деструкции свежих кондиломатозных очагов. Стрелками указаны очаги локального некроза

Fig. 4. View of the wound after chemical destruction of fresh condylomatous foci. Arrows indicate foci of local necrosis

Проведена дезинтоксикационная, антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, заместительная терапия. Магнитно-резонансная томография крестца и копчика от 16.06.2018: копчиковые сегменты визуализируются не полностью ввиду их деструкции (рис. 5).

За период госпитализации с 5.06.2017 по 14.09.2017 пациенту 5-кратно выполнено удаление кондилом. При каждом гистологическом исследовании материала диагноз подтвержден, злокачественного роста не выявлено. Пациент повторно осмотрен онкологом-проктологом и онкологом-радиологом, в проведении лучевой терапии отказано в связи с высоким риском малигнизации. Вновь направлен в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. 11.10.2017 выполнен пересмотр гистологических препаратов: морфологическая картина соответствует кондиломам, в отдельных фрагментах на фоне кондилом определяется участок с признаками атипии плоскоэпителиальных клеток и наличием единичных разрозненных плоскоэпителиальных комплексов с признаками атипии в дерме, что более соответствует высокодифференцированному плоскоклеточному раку. Таким

образом, у пациента местно-распространенный плоскоклеточный рак перианальной кожи, анального канала с вовлечением предстательной железы, основания полового члена, семенных пузырьков, крестца до уровня II крестцового позвонка, *trT4bNxM0*. Рекомендовано проведение лучевой терапии. С 03.11.2017 по 20.11.2017 пациент находился на симптоматическом лечении в отделении паллиативной помощи, лучевая терапия не выполнялась. В декабре 2017 г. на фоне прогрессирующих патологических процессов зафиксирован летальный исход.

Гигантская кондилома Бушке–Левенштейна является редкой и порой трудноизлечимой патологией. В настоящее время для нее нет четко сформулированных диагностических критериев. Среди существующих медикаментозных и хирургических методов место лучевой и химиотерапии остается спорным ввиду возможного распространения кондилом и их малигнизации. Однако мы считаем, что в каждой конкретной ситуации должен соблюдаться индивидуальный подход к лечению этого заболевания. Необходимо мультидисциплинарное обсуждение подобных случаев с участием проктологов, онкологов, радиологов, лучевых диагностов и гистологов для лучшего понимания особенностей редкого заболевания и совместного определения тактики лечения пациента. Данный клинический случай показывает, что, учитывая стремительный рецидивный рост патологического очага, глубокую инвазию процесса с деструкцией костных структур, осложнения (кровотечение, абсцедирование, формирование свищей, токсико-анемический синдром и в итоге озлокачествление и летальный исход), не стоит опасаться вреда от лучевой и химиотерапии у таких пациентов. Хотим подчеркнуть, что в случае гигантской кондиломы Бушке–Левенштейна наличие признаков злокачественного процесса при отсутствии морфологического подтверждения такого следует считать показанием к лучевой терапии.

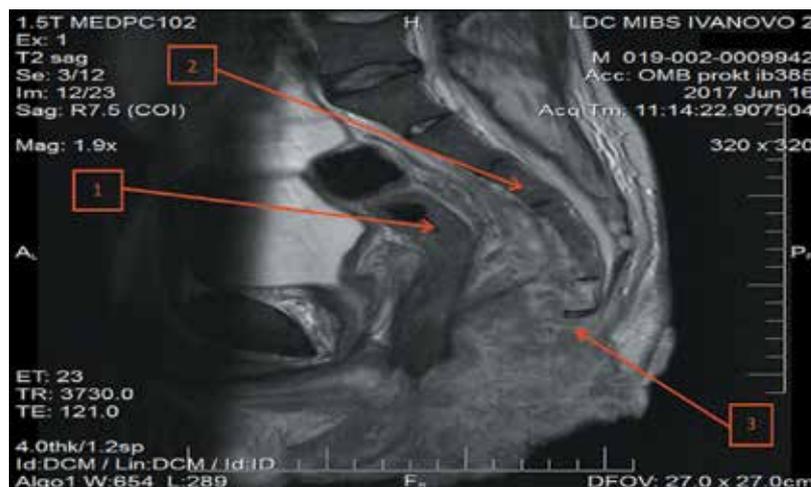


Рис. 5. Компьютерная томограмма пациента И.: 1 – прямая кишка, 2 – крестец, 3 – отсутствие копчика

Fig. 5. Computer tomogram of patient I.: 1 – rectum, 2 – sacrum, 3 – absence of the coccyx

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мрочковски Т.Ф., Милликан Л.Э., Парриш Л.С. Генитальные и перианальные заболевания. Пер. с англ. под ред. В.А. Молочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 368 с. [Mrochkovski T.F., Millikan L.E., Parish L.C. Genital and perianal diseases. Translated from English. Ed. by Molochkov V.A. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 368 p. (In Russ.)].
2. Шельгин Ю.А. Справочник по колопроктологии. Под ред. Ю.А. Шельгина, Л.А. Благодарного. М.: Литтерра, 2014. 608 с. [Shelygin Yu.A. Coloproctology Handbook. Ed. by Yu.A. Shelygin, L.A. Blagodarny. Moscow: Litterra, 2014. 608 p. (In Russ.)].
3. Badiu D.C., Manea C.A., Mandu M. et al. Giant perineal condyloma acuminatum (Buschke–Löwenstein tumour): a case report. *Chirurgia* 2016;111(5):435–8. DOI: 10.21614/chirurgia.111.5.435.
4. Zidar N., Langner C., Odar K. et al. Anal verrucous carcinoma is not related to infection with human papillomaviruses and should be distinguished from giant condyloma (Buschke–Löwenstein tumour). *Histopathology* 2017;70(6): 938–45. DOI: 10.1111/his.13158.
5. Шельгин Ю.А., Нечушкин М.И., Рыбаков Е.Г. Опухоли анального канала и перианальной кожи: практическое руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2011. 128 с. [Shelygin Yu.A., Nechushkin M.I., E.G. Rybakov E.G. Tumors of anal canal and perianal skin: practice guidelines. Moscow: Practical Medicine, 2011. 128 p. (In Russ.)].
6. Buschke A., Löwenstein L. Uber carcinomahnliche Condylomata acuminata des Penis. *Berliner klinische Wochenschrift* 1925;4:1726–8.
7. Kosmidis C.S., Koimtzis G.D., Sapalidis K. et al. Giant condyloma acuminatum (Buschke–Löwenstein tumor): a case report. *Biomed J Sci Tech Res* 2018;12(2):9057–8. DOI: 10.26717/bjstr.2018.12.002216.
8. Fanget F., Pasquer A., Djeudji F. et al. Should the surgical management of Buschke–Löwenstein tumors be aggressive? About 10 cases. *Dig Surg* 2017;34:247–52. DOI: 10.1159/000452496.
9. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. С. 184–187. [Vorobiev G.I. Basics of Coloproctology. Moscow: Medical Information Agency, 2006. Pp. 184–187. (In Russ.)].
10. Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология. Под ред. Ю.А. Шельгина. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 560 с. [Shelygin Yu.A. Clinical Recommendations. Coloproctology. Ed. by Yu.A. Shelygin. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 560 p. (In Russ.)].
11. Антипова Е.В., Филиппенко В.А., Кузнецова Е.В. и др. Перианальные кондиломы: клиника, диагностика, перспективы лечения. Альманах клинической медицины 2016;34:96–9. [Antipova E.V., Filippenko V.A., Kuznetsova E.V. et al. Perianal condylomas: clinical symptoms, diagnosis and treatment opportunities. *Almanac of Clinical Medicine* 2016;34:96–9. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-34-96-99.
12. Барышев А.Г., Половинкин В.В., Дикарев А.С. и др. Применение двухэтапного метода пластики послеоперационного дефекта после удаления опухоли Бушке–Левенштейна. *Инновационная медицина Кубани* 2016;3:44–7. [Baryshev A.G., Polovinkin V.V., Dikarev A.S. et al. Application of two-staged plasty for postoperative defect after Buschke–Löwenstein tumor removal. *Innovative Medicine of Kuban* 2016;3:44–7. (In Russ.)].
13. Gürbulak E.K., Akgün İ.E., Ömeroğlu S. et al. Giant perianal condyloma acuminatum: Reconstruction with bilateral gluteal fasciocutaneous V–Y advancement flap. *Ulus Cerrahi Derg* 2015;3:170–3. DOI: 10.5152/ucd.2015.2838.
14. Skowrońska-Piekarska U., Kościński T. Löwenstein tumor resection with simultaneous reconstruction of extensive tissue losses: case report. *BMC Surg* 2015;15:41. DOI: 10.1186/s12893-015-0026-0.
15. Spinu D., Rădulescu A., Bratu O. et al. Giant condyloma acuminatum – Buschke–Löwenstein disease – a literature review. *Chirurgia (Bucur)* 2014;109(4):445–50.
16. Молочков В.А., Молочкова Ю.В. Индинол Форто и Эгаллохит в терапии остроконечных и гигантских кондилом. Альманах клинической медицины 2014;34:100–5. [Molochkov V.A., Molochkova Yu.V. Indinol Forto and Egallohit in the treatment of condyloma acuminatum and giant condyloma. *Almanac of Clinical Medicine* 2014;34:100–5. (In Russ.)].
17. Охлопков В.А., Набока М.В., Косенок В.К. и др. Случай из клинической практики: прогрессирующее рецидивирующее течение гигантской кондиломы Бушке–Левенштейна. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014;3:110–15. [V.A. Okhlopkov, M.V. Naboka, V.K. Kosenok et al. A case study: progressive recurrent course of a giant condyloma (Buschke–Löwenstein tumor). *Vestnik dermatologii i venerologii* 2014;3:110–5. (In Russ.)].
18. Tauber M., Monsel G., Bonnacarrère L. et al. Unresectable perineal cuniculatum carcinoma: partial remission using systemic Isotretinoin and Interferon-α2a therapy. *Acta Derm Venereol* 2014;94:721–2. DOI: 10.2340/00015555-1852.
19. Hum M., Chow E., Schuurmans N. et al. Case of giant vulvar condyloma acuminata successfully treated with imiquimod 3.75 % cream: A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2018;6:1–5. DOI: 10.1177/2050313x18802143.
20. Steffen C. The men behind the eponym – Abraham Buschke and Ludwig Löwenstein: giant condyloma (Buschke–Löwenstein). *Am J Dermatopathol* 2006;28(6):526–36. DOI: 10.1097/01.dad.0000211528.87928.a8.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.Н. Колбашова/Yu.N. Kolbashova: <https://orcid.org/0000-0003-1383-2925>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 27.06.2019. **Принята к публикации:** 23.08.2019.

Article received: 27.06.2019. **Accepted for publication:** 23.08.2019.

Эндоскопическая диагностика и лечение больного с синхронными нейроэндокринными опухолями прямой кишки (клиническое наблюдение)

О.А. Малихова, И.А. Карасев, В.В. Лозовая, В.В. Верещак

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

Контакты: Иван Александрович Карасев ronc-karasev@yandex.ru

В статье приводится пример комплексной эндоскопической диагностики и лечения больного с синхронными нейроэндокринными опухолями прямой кишки. Пациент решил пройти скрининговую колоноскопию в возрасте 44 лет; за год до эндоскопического исследования сдавал кал на определение скрытой крови методом иммунохроматографического анализа, гемоглобина в материале не было обнаружено. На 1-м этапе выполнены узкоспектральная эндоскопия с оптическим увеличением, хромоскопия с раствором индигокармина и эндосонаграфия ультразвуковым датчиком частотой 12 МГц. На 2-м этапе осуществлено радикальное хирургическое лечение в объеме эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое. По результатам иммуногистохимического исследования обе опухоли были высокодифференцированными (G₁). Пациент наблюдается в течение года без признаков рецидива.

Ключевые слова: синхронный рак, нейроэндокринная опухоль прямой кишки, комплексная эндоскопическая диагностика, эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое

Для цитирования: Малихова О.А., Карасев И.А., Лозовая В.В., Верещак В.В. Эндоскопическая диагностика и лечение больного с синхронными нейроэндокринными опухолями прямой кишки (клиническое наблюдение). Тазовая хирургия и онкология 2019;9(3):59–62.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-3-59-62

Endoscopic diagnosis and treatment of a patient with synchronous rectal neuroendocrine tumors (a case report)

O.A. Malikhova, I.A. Karasev, V.V. Lozovaya, V.V. Vereshchak

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

In this article, we describe the procedure of comprehensive endoscopic diagnostics and treatment of a patient with synchronous rectal neuroendocrine tumors. The patient underwent screening colonoscopy at the age of 44; a year before, he had an immunochromatographic fecal occult blood test, which was negative. At the first stage, we performed narrow band imaging with optical magnification, chromoscopy using indigo carmine dye, and endosonography with a 12 MHz transducer. Then the patient underwent radical endoscopic mucosal resection with submucosal dissection. Immunohistochemical examination of surgical specimens demonstrated that both tumors were well differentiated (G₁). The patient was followed up during a year and had no signs of recurrence.

Key words: synchronous cancer, rectal neuroendocrine tumor, comprehensive endoscopic diagnostics, endoscopic mucosal resection with submucosal dissection

For citation: Malikhova O.A., Karasev I.A., Lozovaya V.V., Vereshchak V.V. Endoscopic diagnosis and treatment of a patient with synchronous rectal neuroendocrine tumors (a case report). Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(3):59–62.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами [1–3]. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции

регуляторных пептидов, что, в свою очередь, может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов [4]. НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки [5]. Наиболее частая локализация НЭО – органы пищеварительного тракта и поджелудочная железа, на 2-м месте – трахеобронхиальное дерево.

В данной статье коллектив авторов представляет клинический случай эндоскопической диагностики и лечения больного с синхронными НЭО прямой кишки. На наш взгляд, случай заслуживает внимания по нескольким причинам. Во-первых, у пациента наблюдаются НЭО, которые относятся к редкой патологии, а их синхронный характер еще более редок [6, 7]. Во-вторых, хотелось бы обратить внимание на полный диагностический и лечебный цикл мероприятий, включавший комплексную эндоскопическую диагностику с использованием узкоспектрального режима с оптическим увеличением и эндосонографию ультразвуковым датчиком частотой 12 МГц, эндоскопическую резекцию слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое и иммуногистохимическое исследование с определением индекса пролиферативной активности, синаптофизина и хромогранина.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 54 лет, обратился без жалоб с целью выполнения диагностической колоноскопии. За год до обращения выполнял анализ кала на скрытую кровь методом иммунохроматографического анализа, гемоглобина в материале не было обнаружено; за 3 года до обращения подвергся лапароскопической холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. Наследственный анамнез не отягощен.

При настоящем осмотре в среднеампулярном отделе прямой кишки по левой полуокружности обнаружены 2 рядом расположенные опухоли размерами 8 и 15 мм в диаметре (рис. 1). Меньшая опухоль типа 0–1S



Рис. 1. Нейроэндокринные опухоли среднеампулярного отдела прямой кишки, исследование в режиме белого спектра света с высокой четкостью. Выполняется инъекция гиалуроновой кислоты с индигокармином
Fig. 1. Neuroendocrine tumors of the middle rectum. High-resolution white-light endoscopy. Injection of hyaluronic acid and indigo carmine



Рис. 2. Нейроэндокринные опухоли среднеампулярного отдела прямой кишки, исследование в режиме узкого спектра света. Определяются расширенные полнокровные альтерированные сосуды слизистой оболочки, ямочный рисунок расширен
Fig. 2. Neuroendocrine tumors of the middle rectum. Narrow band imaging: altered dilated plethoric vessels of the mucous membrane, expanded pit pattern

Fig. 2. Neuroendocrine tumors of the middle rectum. Narrow band imaging: altered dilated plethoric vessels of the mucous membrane, expanded pit pattern

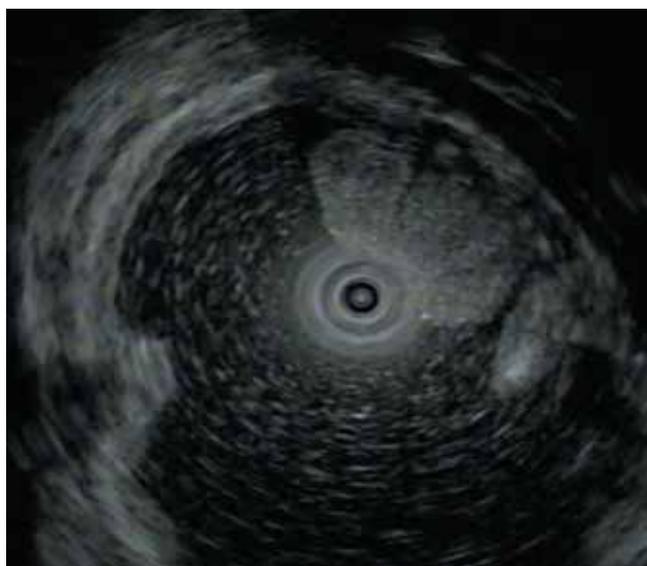


Рис. 3. Эндосонография ультразвуковым датчиком частотой 12 МГц. Определяется гипохойное образование, исходящее из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки, гомогенной структуры, без инвазии в подлежащие слои кишечной стенки
Fig. 3. Endosonography with a 12 MHz transducer: a hypoechoic formation with a homogeneous structure, originating from the muscularis mucosa without invading the underlying layers of the intestinal wall

Fig. 3. Endosonography with a 12 MHz transducer: a hypoechoic formation with a homogeneous structure, originating from the muscularis mucosa without invading the underlying layers of the intestinal wall

по Парижской классификации, сосудистый рисунок на поверхности образования усилен, определяются альтерация и извитость. Ямочный рисунок расширен, не деформирован (рис. 2). При эндосонографии ультразвуковым датчиком частотой 12 МГц определяется гипохойное образование, исходящее из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки, гомогенной структуры, без инвазии в подлежащие слои кишечной стенки (рис. 3). Более крупная опухоль типа 0–1SP по Парижской классификации, имеет суженное основание, сосудистый рисунок на поверхности опухоли не изменен, ямочный несколько расширен. При эндосонографии структура гомогенная, образование исходит из мышечной пластинки слизистой оболочки. На следующем

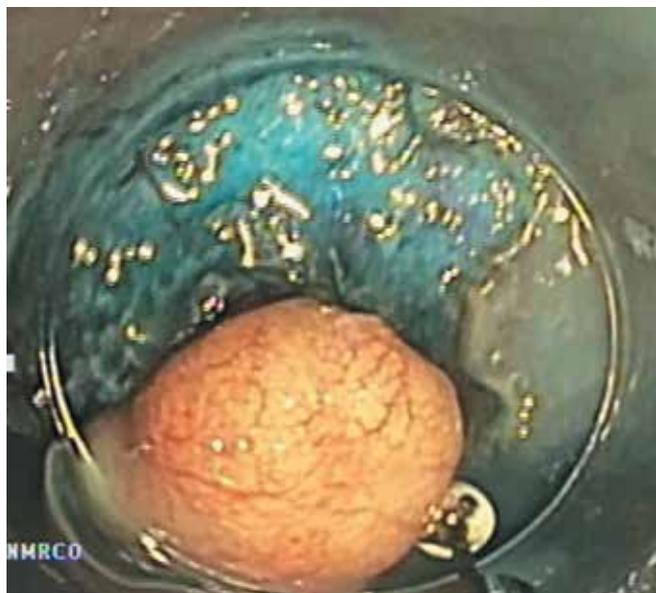


Рис. 4. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое. На дистальном конце эндоскопа определяется колпачок. Применяется ИТ-нож фирмы Olympus

Fig. 4. Endoscopic mucosal resection with submucosal dissection: a cap can be seen at the distal end of the endoscope. We used the Olympus IT-knife.

этапе выполнены эндоскопическая резекция меньшего образования и резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое более крупной опухоли [8] (рис. 4). Осложнений не отмечено. Неоплазии были удалены радикально по результатам иммуногистохимического исследования операционного материала. Контрольное исследование через 5 мес после вмешательства показало рубец до 8 мм в диаметре без признаков рецидива (рис. 5).

По данным некоторых зарубежных авторов [9], допустимо выполнять эндоскопические резекции с диссекцией в подслизистом слое при НЭО (G₁) прямой кишки размерами до 10 мм. При более крупных образованиях рекомендуется выполнять лапароскопи-

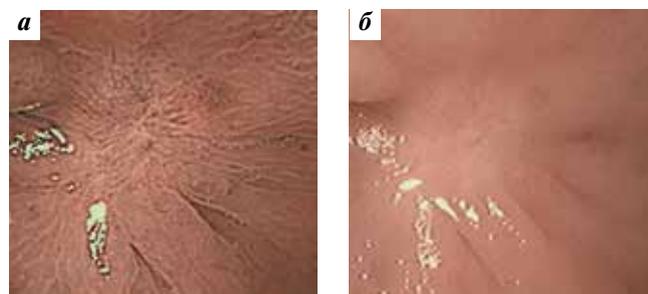


Рис. 5. Контрольное исследование через 5 мес после вмешательства, вид в режиме узкого спектра света (а) и в белом свете (б). Определяется белесоватого цвета рубец до 8 мм в диаметре без признаков рецидива

Fig. 5. Follow-up examination 5 months after the procedure (narrow band imaging (a) and white-light endoscopy (b)): a whitish scar up to 8 mm in diameter without any signs of recurrence

ческие операции с D2-лимфодиссекцией. По нашему мнению, данный подход не совсем оправдан и вопрос об объеме хирургического вмешательства должен решаться индивидуально в зависимости от индекса пролиферативной активности, размеров опухоли и глубины ее инвазии. В эндоскопическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2017 по 2019 г. выполнено 14 эндоскопических хирургических вмешательств по поводу НЭО (G₁) прямой кишки размерами от 8 до 21 мм, ни в одном случае рецидива не возникло, максимальный срок наблюдения – 27 мес.

У описанного в статье пациента по результатам морфологического исследования отсутствовали раковые эмболы в лимфатических и кровеносных сосудах, индекс пролиферативной активности составил 2 %, опухоль была удалена в пределах здоровых тканей. Прогноз крайне благоприятный. В этой ситуации допустимо динамическое наблюдение с интервалом 3 мес в течение 1-го года.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ramage J.K., de Herder W.W., Delle Fave G. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):139–43.
- Qi Z.-P., Shi Q., Liu J.-Z. et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for submucosal tumors of the colon and rectum. *Gastrointest Endosc* 2018;87(2):540–8.
- Bolzacchini E., Chini C., Cortelezzi C.C. et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the sigmoid tract in long-standing ulcerative colitis: report of a case and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2018;26(5):479–83.
- Kojima M., Ikeda K., Saito N. et al. Neuroendocrine tumors of the large intestine: clinicopathological features and predictive factors of lymph node metastasis. *Front Oncol* 2016;6:173. DOI: 10.3389/fonc.2016.00173.
- Nitsche U., Stögbauer F., Späth C. et al. Right sided colon cancer as a distinct histopathological subtype with reduced prognosis. *Dig Surg* 2016;33(2):157–63. DOI: 10.1159/000443644.
- Woischke C., Schaaf C.W., Yang H.-M. et al. In-depth mutational analyses of colorectal neuroendocrine carcinomas with adenoma or adenocarcinoma components. *Mod Pathol* 2016;30(1):95–103.
- Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia* 2017;19(12):991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002.
- Komatsubara T., Koinuma K., Miyakura Y. et al. Endocrine cell carcinomas of the colon and rectum: a clinicopathological evaluation. *Clin J Gastroenterol* 2016;9(1):1–6. DOI: 10.1007/s12328-015-0623-6.
- Kokubo S., Ohnuma S., Suzuki H. et al. A small neuroendocrine tumor of less than 5 mm with lymph node metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018;45(13):1985–7.

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

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 02.07.2019. **Принята к публикации:** 28.08.2019.
Article received: 02.07.2019. **Accepted for publication:** 28.08.2019.

29–30 ноября

ПРИГЛАШАЕМ ВАС К УЧАСТИЮ В МЕРОПРИЯТИИ

РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ 2019

Место проведения:
«Холлидей Инн Лесная»
г. Москва, ул. Лесная, д. 15



**НМИЦ
ОНКОЛОГИИ**
им. Н.Н. Блохина



**АНО НАУЧНОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
МЕДИЦИНСКАЯ
ПРАКТИКА**



Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Тазовая хирургия и онкология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, 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 в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

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

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу ss.netoncology@gmail.com с пометкой «Ответственному секретарю» с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.