

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**САВЕНКОВ ДМИТРО ЮРІЙОВИЧ**

УДК: 616.351-006.6-089.1-089.8

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ТАКТИЧНІ ТА ТЕХНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ  
РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ ТА ЇХ УДОСКОНАЛЕННЯ**

222-Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Дмитро САВЕНКОВ

Науковий керівник: Яків Соломонович БЕРЕЗНИЦЬКИЙ, доктор медичних наук,  
професор

Дніпро – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Савенков Д.Ю.* Тактичні та технічні особливості хірургічного лікування раку прямої кишки та їх удосконалення. На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я». – Дніпровський державний медичний університет, Міністерство охорони здоров'я України, м. Дніпро, 2023.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню якості хірургічного лікування раку прямої кишки за рахунок зниження частоти неспроможності швів колоректального анастомозу та якості лімфодисекції при використанні ICG технології і мініінвазивної хірургії.

Матеріалом дослідження слугували дані медичної документації (амбулаторних карт, історій хвороби, операційних журналів), сформованих у процесі обстеження, лікування та динамічного спостереження 102 пацієнтів на базі Дніпровського обласного онкологічного диспансеру з урахуванням практичних рекомендацій Європейської асоціації медичних онкологів (ESMO) і міжнародних практичних рекомендацій (NCCN) 2016-2019 років. У дослідження було включено 102 хворих (55 – жіночої і 47 – чоловічої статі) з неопластичними ураженнями (аденокарциномою) дистальних відділів товстої кишки Ia-IV ступеню. За локалізацією пухлин із 102 хворих, що спостерігалися - у 16 (15,7 %) пацієнтів пухлина була у нижньоампулярному, у 31 (30,4 %) у середньоампулярному і у 34 (33,3 %) у верхньоампулярному відділі прямої кишки. Ректосигмоїдна локалізація пухлини була у 21 (20,6 %) хворого, причому більша частина пухлини була розташована у верхньоампулярному відділі прямої кишки. Усім хворим у плановому порядку після резекції прямої кишки відновлено природну прохідність кишечника за період з квітня 2016 по червень 2021 року. Вік хворих варіював від 36 до 81 року, середній вік склав ( $M \pm SD$ )  $63,0 \pm 10,0$  років, з них старше 60 років 65,7 % (67 осіб).

В залежності від техніки виконаного оперативного втручання було виділено дві клінічні групи. До I групи увійшли 53 пацієнта (52,0 %) на РПК, яким була

виконана лапароскопічна передня резекція прямої кишки за стандартизованою методикою з формуванням апаратного колоректального анастомозу по типу «кінець в кінець». При виконанні операції в цій групі оперованих ICG-технологія не проводилась, а для оцінки життєздатності прямої кишки в ділянці резекції та адекватності кровопостачання анастомозованих ділянок застосовувалися загальноприйняті критерії визначення хірургічної тактики: шляхом візуального огляду – за кольором стінки кишки, пульсації крайової артерії, що традиційно вважаються клінічними показниками адекватної васкуляризації. Зазначені хворі склали групу порівняння.

Групу дослідження склали 49 хворих (48,0 %), яким була виконана аналогічна операція, але перед формуванням анастомозу була проведена флуоресцентна ангіографія (ФАГ) з індоціаніном зеленим (ICG-технологія) з метою об'єктивної оцінки ступеня кровопостачання ділянок кишки, що анастомозуються. Крім того, у 42 (85,7 %) пацієнтів виконувалась лімфографія, з метою визначення її ефективності стосовно обсягу лімфодисекції, що виконувалась.

Критеріями включення пацієнтів до II групи дослідження були формування колоректального анастомозу циркулярним зшивальним апаратом, технічна можливість проведення флуоресцентної ангіографії та письмова інформована згода пацієнта. Критерії виключення – побічна дія чи алергія на індоціанін зелений або препарати йоду, наявність супутніх захворювань в стадії декомпенсації, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Проведений аналіз клінічних результатів хірургічного лікування раку прямої кишки у 53 оперованих хворих, у яких в ході операції не застосовувалася ICG-ангіо та лімфографія (I група) дозволив встановити, що за результатами клінічного післяопераційного спостереження, даних пальцевого дослідження, проктографії чи комп'ютерної томографії, у 9 із 53 пацієнтів (17,0 %) в ранньому післяопераційному періоді зареєстровано розвиток неспроможності швів анастомозу.

При оцінці, за морфологічними даними, стану мікроциркуляторного русла прямої кишки в зоні її резекції та формування анастомозу після перенесеної хіміопроменевої неoad'ювантної терапії встановлено наявність змін, що обмежують

рівень перфузії прямої кишки, проте дозволяють провести формування безпечного анастомозу за умов збереження достатнього компенсаторно-регенераторного потенціалу мікроциркуляторного русла. Пропорційні та аналогічні за напрямком зміни спостерігалися при морфометричному визначенні відносного об'єму мікросудин у складі м'язової оболонки (статистично значуще зменшення на 46,0 % і 42,2 % відповідно;  $p < 0,05$ ).

В комплексному дослідженні показано, що застосування у 49 оперованих хворих (II група) технології інтраопераційної флуоресцентної ангіо та лімфографії при передній резекції прямої кишки, дало можливість об'єктизувати позитивний ефект застосування ангіографії, що проявилось збереженням кровообігу у культях резектованої та анастомозованої кишки у 46 випадках і потребувало виконання ререзекції кишки у 3 випадках, створивши умови для попередження неспроможності швів у 100 % прооперованих. Продемонстровано, що у досліджуваній вибірці з 32 пацієнтів з регіонарним метастатичним поширенням пухлинного процесу кількість уражених лімфовузлів коливалася від 1 до 10 з медіаною 2 (1 – 3) лімфовузла з МТС. У відсотковому співвідношенні метастатичних лімфовузлів до числа видалених медіана склала 16,2 (11,1 – 26,1) %. Тобто, у третини хворих на РПК, яким проведено радикальну операцію лапароскопічним доступом з видаленням у середньому 10 (8 – 12) лімфовузлів у одного хворого, можливо очікувати виявлення пухлинних клітин в 2 (1 - 3) лімфовузлах. Також показано, що проведення інтраопераційної флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим є об'єктивним методом визначення кровопостачання ділянок товстої кишки, що анастомозуються, який дозволяє виявляти неадекватне кровопостачання колоректального анастомозу і слугує безпечним методом профілактики його неспроможності, що підтверджено наявністю статистично значимого зворотного кореляційного зв'язку методики, насамперед, з тривалістю операції ( $r_s = -0,30$  при  $p=0,002$ ), розвитком НА в ранньому післяопераційному періоді ( $r_s = -0,30$  при  $p=0,002$ ) та кількістю проведених ліжко-днів ( $r_s = -0,23$  при  $p=0,018$ ).

**Наукова новизна дослідження.** Проведеним дослідженням підтверджено, що стандартна передня резекція прямої кишки у пацієнтів з колоректальним раком

після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії часто має грізне ускладнення у вигляді неспроможності колоректального анастомозу, основною причиною якого є відсутність об'єктивної оцінки кровообігу у куксах резектованої та анастомозованої кишки.

В процесі дослідження, отримано нові дані щодо наявності кореляційної залежності частоти розвитку і виразності післяопераційних ускладнень з морфологічним аналізом стану мікроциркуляторного русла прямої кишки в зоні її резекції та формування анастомозу після перенесеної хіміопроменевої неoad'ювантної терапії.

Визначено загальні характеристики і показано переваги технології інтраопераційної флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим та обґрунтовано можливість включення зазначеної методики в стандарти хірургічного лікування колоректального раку.

Встановлено зв'язок результатів інтраопераційної флуоресцентної ангіографії з послідуною життєздатністю тканин анастомозованих ділянок кишки.

Нами доведено високу ефективність методики інтраопераційної ICG-ангіографії, яка асоціюється зі зниженням частоти розвитку неспроможностей колоректального анастомозу в ранньому післяопераційному періоді, що підвищує ефективність операції за рахунок більш якісного післяопераційного періоду та скорочення термінів стаціонарного лікування. Зменшення кількості ускладнень сприяє прискоренню соціально-трудоної реабілітації оперованих і покращенню їх якості життя.

**Практичне значення результатів дослідження.** На підставі отриманих результатів удосконалено тактику та технічні особливості хірургічного лікування пацієнтів з колоректальним раком. Доведено, що розроблений алгоритм використання інтраопераційної флуоресцентної ICG-ангіографії дозволив ефективно попереджувати ранні післяопераційні ускладнення з боку колоректального співустя, що відображається на якості хірургічного втручання та результатах лікування.

Проведені дослідження показали, що інтраопераційна ICG-технологія – легко здійснена та безпечна методика хірургічної тактики при виборі місця перетину

товстої та прямої кишки для накладання колоректального анастомозу при хірургічному лікуванні раку прямої кишки.

Інтраопераційне проведення флуоресцентної ангіографії у пацієнтів, оперованих з приводу раку прямої кишки, можна вважати методом профілактики неспроможності анастомозу, оскільки використання названої технології попереджало можливість розвитку неспроможності анастомозу в ранньому післяопераційному періоді у 100 % осіб зазначеної категорії за рахунок об'єктивізації стану мікроциркуляції крові в ділянці анастомозу

*Ключові слова: рак прямої кишки, хірургічна тактика, неспроможність анастомозу, інтраопераційна ICG-технологія, колоректальний анастомоз, морфологічна оцінка мікроциркуляторного русла, морфометричний аналіз м'язової оболонки, кореляційний аналіз, ангіографія, лімфодисекція.*

## ABSTRACT

*Savenkov D.Yu.* Tactical and technical features of surgical treatment of rectal cancer and their improvement. On the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine", field of knowledge 22 "Health care." - Dnipro State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, 2023.

The dissertation is devoted to improving the quality of surgical treatment of colorectal cancer by reducing the incidence of colorectal anastomosis suture failure and the quality of lymphadisection using ICG technology and minimally invasive surgery.

The study was based on the data from medical records (outpatient charts, medical histories, operating journals) generated during the examination, treatment and dynamic follow-up of 102 patients at the Dnipro Regional Oncology Center, taking into account the practical recommendations of the European Society of Medical Oncologists (ESMO) and international guidelines (NCCN) 2016-2019. The study included 102 patients (55 female and 47 male) with neoplastic lesions (adenocarcinoma) of the distal colon of Ia-IV degree. According to the localization of the tumors, out of 102 patients observed, 16 (15.7%) patients had tumors in the lower ampullary, 31 (30.4%) in the middle ampullary and 34 (33.3%) in the upper ampullary section of the rectum. Rectosigmoid localization of the tumor was observed in 21 (20.6%) patients, and most of the tumor was located in the upper ampullary rectum. All patients had their natural bowel movements restored as planned after resection of the rectum in the period from April 2016 to June 2021. The age of the patients ranged from 36 to 81 years, the mean age was ( $M \pm SD$ )  $63.0 \pm 10.0$  years, of which 65.7% (67 patients) were over 60 years of age.

Depending on the technique of the surgical intervention, two clinical groups were identified. Group I included 53 patients (52.0%) with CRC who underwent laparoscopic anterior resection of the rectum using a standardized technique with the formation of a hardware colorectal anastomosis of the "end-to-end" type. During the operation in this group of patients, ICG technology was not used, and the assessment of the viability of the rectum in the resection area and the adequacy of blood supply to the anastomosed areas was based on generally accepted criteria for determining surgical tactics: by visual

inspection - by the color of the intestinal wall, pulsation of the marginal artery, which are traditionally considered clinical indicators of adequate vascularization. These patients formed the comparison group.

The study group consisted of 49 patients (48.0%) who underwent a similar operation, but before the formation of the anastomosis, fluorescence angiography (FAG) with indocyanine green (ICG technology) was performed to objectively assess the degree of blood supply to the anastomosed intestinal areas. In addition, lymphography was performed in 42 (85.7 %) patients to determine its effectiveness in relation to the amount of lymphadenectomy performed.

The criteria for inclusion of patients in group II of the study were the formation of a colorectal anastomosis with a circular suturing device, the technical feasibility of fluorescence angiography, and the patient's written informed consent. Exclusion criteria were side effects or allergy to indocyanine green or iodine preparations, presence of concomitant diseases in the stage of decompensation, and patient refusal to participate in the study.

The analysis of the clinical results of surgical treatment of rectal cancer in 53 operated patients who did not undergo ICG angiography and lymphography (group I) allowed us to establish that according to the results of clinical postoperative follow-up, finger proctography or computed tomography, 9 out of 53 patients (17.0%) in the early postoperative period developed anastomotic suture failure.

When assessing, according to morphological data, the state of the microcirculatory bed of the rectum in the area of its resection and the formation of the anastomosis after chemoradiation neoadjuvant therapy, it showed the presence of changes that limit the level of perfusion of the rectum, but allow the formation of a safe anastomosis, provided that the compensatory and regenerative potential of the microcirculatory bed is sufficient. Proportional and similar changes were observed in the morphometric determination of the relative volume of microvessels in the muscle coat (statistically significant decrease by 46.0% and 42.2%, respectively;  $p < 0.05$ ).

The comprehensive study showed that the use of intraoperative fluorescent angiography and lymphography in 49 operated patients (group II) during anterior resection



of the rectum made it possible to objectify the positive effect of angiography, which was manifested by the preservation of blood circulation in the stumps of the resected and anastomosed intestine in 46 cases and required intestinal resection in 3 cases, creating conditions for the prevention of suture failure in 100% of the operated patients. It was demonstrated that in the studied sample of 32 patients with regional metastatic spread of the tumor process, the number of affected lymph nodes ranged from 1 to 10 with a median of 2 (1-3) lymph nodes with MTS. In the percentage ratio of metastatic lymph nodes to the number of removed ones, the median was 16.2 (11.1 – 26.1) %. That is, in a third of patients with RPK, who underwent radical surgery with a laparoscopic approach with the removal of an average of 10 (8-12) lymph nodes in one patient, it is possible to expect the detection of tumor cells in 2 (1-3) lymph nodes.

It has also been shown that intraoperative fluorescence angiography with indocyanine green is an objective method for determining the blood supply to the anastomosed colon, which allows detecting inadequate blood supply to the colorectal anastomosis and serves as a safe method for preventing its failure, which is confirmed by the presence of a statistically significant inverse correlation of the technique, first of all, with the duration of the operation ( $r_s = -0.30$  at  $p = 0.002$ ), the development of AP in the early postoperative period ( $r_s = -0.30$  at  $p = 0.002$ ) and the number of bed days ( $r_s = -0.23$  at  $p = 0.018$ )

**Scientific novelty of the study.** The study has confirmed that standard anterior resection of the rectum in patients with colorectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy often has a serious complication in the form of colorectal anastomosis failure, the main reason for which is the lack of objective assessment of blood circulation in the resected and anastomosed bowel.

In the course of the study, new data were obtained on the presence of a correlation between the frequency of development and severity of postoperative complications and the morphological analysis of the state of the microcirculatory channel of the rectum in the area of its resection and the formation of anastomosis after chemoradiation neoadjuvant therapy.

The general characteristics and advantages of the technology of intraoperative

fluorescence angiography with indocyanine green are determined and the possibility of including this technique in the standards of surgical treatment of colorectal cancer is substantiated.

The relationship between the results of intraoperative fluorescence angiography and the subsequent viability of the tissues of the anastomosed intestinal regions was established.

We have proved the high efficiency of the intraoperative ICG angiography technique, which is associated with a decrease in the incidence of colorectal anastomosis failure in the early postoperative period, which increases the effectiveness of the operation due to a better postoperative period and a reduction in the duration of inpatient treatment. Reducing the number of complications helps to accelerate the social and labor rehabilitation of patients and improve their quality of life.

**Practical significance of the study results.** Based on the results obtained, the tactics and technical features of surgical treatment of patients with colorectal cancer have been improved. It was proved that the developed algorithm for the use of intraoperative fluorescent ICG angiography allowed to effectively prevent early postoperative complications of the colorectal junction, which affects the quality of surgery and treatment outcomes.

The studies have shown that intraoperative ICG technology is an easily feasible and safe surgical technique for choosing the intersection of the colon and rectum for colorectal anastomosis in the surgical treatment of rectal cancer.

Intraoperative fluorescence angiography in patients undergoing surgery for rectal cancer can be considered a method of preventing anastomotic failure, since the use of this technology prevented the possibility of developing anastomotic failure in the early postoperative period in 100% of patients in this category due to the objectification of the state of blood microcirculation in the anastomosis area

*Key words: colorectal cancer, surgical tactics, anastomotic failure, intraoperative ICG technology, colorectal anastomosis, morphological assessment of the microcirculatory bed, morphometric analysis of the muscle membrane, correlation analysis, angiography, lymphadisection.*

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, які відображають наукові результати дисертації:*

1. Савенков ДЮ, Белослудцев ОД, Сірий СС. Колоректальні анастомози «кінець-в-кінець» та «кінець-в-бік»: чи впливає вибір хірургічної тактики на неспроможність апаратного анастомозу? Медичні перспективи. 2020;25(3):139-143. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214851>  
(*Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, інтерпретація результатів, написання статті*).
2. Савенков ДЮ, Романуха КГ, Белослудцев ОД. Удосконалення тактики накладання колоректальних анастомозів у пацієнтів з раком прямої кишки за допомогою ICG – методики. Вісник проблем біології та медицини. 2021;1(159):124-128. <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-124-128>  
(*Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, інтерпретація результатів, написання статті*).
3. Савенков ДЮ. Хірургічне лікування раку прямої кишки: обсяг лімфодисекції і проявів неспроможності швів колоректального анастомозу (ретроспективне дослідження). Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(3):177-182. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.03.177>
4. Савенков ДЮ. Морфологічна характеристика зони формування анастомозу у хворих на колоректальний рак після перенесеної променевої неоад'ювантної терапії. Morphologia. 2022;16(3):103-109. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.103-109>

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

1. Савенков ДЮ, Романуха КГ. Методологія накладання апаратних колоректальних анастомозів. Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Київ, 1–2 травня 2020 року). Київ: Київський медичний науковий центр, 2020. – С. 94-97. (*Особистий внесок – аналіз*

*літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*

2. Савенков ДЮ. Переваги використання флуоресцентної ангіографії в лікуванні раку прямої кишки // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 25–26 грудня 2020 року). Львів, 2020. – С. 54-56.
3. Савенков ДЮ. Аналіз результатів гістопатологічних досліджень лімфовузлів у пацієнтів, радикально-оперованих з приводу раку прямої кишки. Modern directions of scientific research development: Proceeding of XII International Scientific and Practical Conference (Chicago, USA, 2022). Chicago, 18020, May 2022. – P. 139-142.
4. Savenkov DYU. Morphological characteristics of anastomosis formation zone in patients with colorectal cancer after neoadjuvant radiation therapy / Теорія та практика сучасної морфології: матеріали Шостої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародної участю (м. Дніпро, 9-11 листопада 2022 року). Дніпро, 2022. – С. 129-130.

## ЗМІСТ

	С.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1 Хірургічне лікування раку прямої кишки на сучасному етапі: стан проблеми, можливі шляхи його оптимізації <i>(огляд літератури)</i> .....	22
1.1 Епідеміологія раку прямої кишки: особливості розповсюдження в країнах Європи та в Україні .....	23
1.2 Хірургічне лікування раку прямої кишки на сучасному етапі та можливі шляхи його оптимізації ...	30
1.3 Неспроможність анастомозів, як причина ускладнення хірургічного лікування раку прямої кишки: причини, частота і фактори ризику, діагностика, вплив на якість життя .....	40
РОЗДІЛ 2 Матеріали та методики дослідження .....	50
2.1 Загальна характеристика хворих та дизайн дослідження .....	50
2.2 Методи діагностичних досліджень та процедур, що використовувались в роботі .....	61
2.3 Статистичні методи обробки результатів дослідження .....	66
РОЗДІЛ 3 Аналіз якості хірургічного лікування раку прямої кишки та виконання в ході операції обсягу лімфодисекції і проявів неспроможності швів колоректального анастомозу .....	67
3.1 Результати клінічних, функціональних та інструментальних досліджень радикально оперованих пацієнтів з приводу раку прямої кишки .....	68
3.2 Ускладнення хірургічного лікування раку прямої	

	кишки у вигляді неспроможності апаратного анастомозу.....	75
РОЗДІЛ 4	Патоморфологічна характеристика мікроциркуляторного русла прямої кишки в зоні демаркації та резекції у хворих, що перенесли неоад'ювантну хіміопроменеву терапію .....	80
РОЗДІЛ 5	Алгоритм використання ICG технології та оцінка її ефективності при хірургічному лікуванні раку прямої кишки .....	107
	5.1 Обґрунтування алгоритму та методики використання ICG–технології при формуванні колоректального анастомозу .....	107
	5.2 Удосконалення лапароскопічної методики хірургічного лікування раку прямої кишки шляхом об'єктивізації та повноти лімфодисекції при мобілізації кишки з пухлиною .....	114
	5.3 Оцінка ефективності ICG-технології при хірургічному лікуванні раку прямої кишки .....	122
РОЗДІЛ 6	Аналіз та узагальнення отриманих результатів .....	126
	ВИСНОВКИ .....	140
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	142
	СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ .....	143
	ДОДАТКИ .....	166

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛАЕ	–	лімфаденектомія
ЛПР	–	лапароскопічна передня резекція
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
НА	–	неспроможність анастомозу
НПЗЗ	–	нестероїдні протизапальні засоби
ПХТ	–	поліхіміотерапія
НХПТ	–	неoad'ювантна хіміопроменева терапія
РЗ	–	рівень захворюваності
РПК	–	рак прямої кишки
ТМЕ	–	тотальна мезоректумектомія
ФАГ	–	флуоресцентна ангіографія

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми.** За поширеністю у світі станом на 2018 рік рак прямої та ободової кишки знаходиться на третьому місці після раку легень та молочної залози, однак є другою за частотою причиною смерті від злоякісних новоутворень [1, 2].

В Україні, як і в усьому світі, колоректальний рак, зокрема рак прямої кишки (РПК) посідає одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності та смертності дорослого населення і є соціально значущим захворюванням. При цьому частота РПК в Україні порівняна з рівнем захворюваності на рак прямої кишки в Європі, що становить 21,2 та 15-25 випадків на 100000 населення відповідно [3]. Тоді як більше половини (54,7 %) вперше виявлених хворих на РПК мають I–II стадію захворювання, 27,6 % з них не проживають і одного року з моменту встановлення діагнозу, а 45 % потребують комбінованого лікування, результати якого натепер все ще залишаються незадовільними [4, 5].

Наразі загальноприйнятим стандартом ефективного лікування раку прямої кишки є комбінований та комплексний методи, які поєднують застосування променевого, медикаментозного та хірургічного лікування. Пріоритетні тренди хірургічного лікування РПК передбачають радикальне видалення пухлини, дисекцію лімфатичного колектора із зон регіонарного метастазування та досягнення максимальних функціональних результатів [6-14].

Хірургічне лікування РПК є технічно складним оперативним втручанням, яке з одного боку потребує повноцінного видалення регіональних лімфатичних колекторів, що відображається на віддалених результатах лікування, а з другого – провести це видалення так, щоб зберегти нервові стовбури, що відповідають за іннервацію органів малого тазу. За даними літератури апікальна лімфаденектомія у 7 % пацієнтів супроводжується порушеннями сечостатевої



системи [2, 15], порушення кровообігу у кінцях кишки, що зшиваються [16, 17].

Також, як свідчать результати численних публікацій, частота післяопераційних гнійно-септичних ускладнень при лікуванні РПК становить 6-25 % [18-21], а неспроможності колоректальних анастомозів, за даними різних авторів – від 6 до 40 % [22-24].

Неспроможність анастомозу (НА) вважається одним з найважчих ускладнень після резекції прямої кишки, асоційована з яким післяопераційна летальність сягає 6,0–39,3 % [25, 26] (для порівняння – післяопераційна смертність протягом 30 днів без НА не перевищує 2 % [24, 27, 28]). Найбільш небезпечною є неспроможність анастомозу, локалізованого у черевній порожнині, з летальністю до 90 %. У зв'язку з цим нагальним та актуальним постає питання про способи лікування неспроможності анастомозу, оскільки, незважаючи на розвиток та багаторічне вивчення даної проблеми, певного алгоритму профілактики цього ускладнення дотепер не сформовано.

Проте, застосування флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим (ICG) у колоректальній хірургії в останні роки набуває все більшого поширення [29-31], а саме, доведена безпечність методики (алергічні реакції на введення препарату виявлені не були), а також простоту та доступність методу (середній час проведення інтраопераційної флуоресцентної ангіографії – 5-7 хвилин; при цьому технічна успішність виконання ІФА як у відкритій, так і лапароскопічній хірургії склала 97-100%).

Отже, саме удосконалення тактичних і технічних особливостей саме хірургічного втручання, в основі якого є застосування ICG технології може забезпечити вирішення можливостей візуалізації інтрамурального кровотоку ободової та прямої кишки з зоні їх пересічення та накладання анастомозу, що є актуальним та сучасним питанням в хірургічному лікуванні РПК.

**Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.** Робота виконана в рамках НДР кафедри хірургії № 1 ДДМУ «Розробка уніфікованих протоколів організації надання допомоги, діагностики та лікування захворювань органів черевної порожнини і позаочеревинного простору, що

потребують хірургічного лікування та визначення ефективності сучасних методів інтраопераційної візуалізації кровообігу в тканинах оперованого органу», № держреєстрації 0117U004786, термін виконання 01.01.2018 - 31.12.2020 рр. та «Сучасні методи візуальної навігації в резекційній та реконструктивній хірургії: визначення умов оптимального використання та оцінка її ефективності», № держреєстрації 0121U100109, термін виконання 01.2021-12.2025 рр.

**Мета роботи:** Підвищити якість хірургічного лікування раку прямої кишки за рахунок зниження частоти неспроможності швів колоректального анастомозу та оцінити повноту лімфодисекції при використанні ICG технології і мініінвазивної хірургії.

**Завдання дослідження:**

1. Провести в процесі клініко-діагностичного аналізу оцінку результатів мініінвазивної стандартизованої хірургічної операції при раку прямої кишки з позицій розвитку неспроможності швів колоректального анастомозу та якості виконання обсягу лимфодисекції.

2. Оцінити, за морфологічними даними, вплив перенесеної хіміопроменевої неоад'ювантної терапії на стан мікроциркуляторного русла прямої та ободової кишки в зоні резекції та формування анастомозу

3. Обґрунтувати та оцінити нові тактичні та технічні особливості виконання флюоресцентної ICG – ангіо та лімфографії в процесі мобілізації ураженої кишки, її резекції і формуванні колоректального анастомозу.

4. Розробити алгоритм застосування флюоресцентної ICG технології при хірургічному лікуванні хворих на рак прямої кишки.

5. Оцінити результати розробленого тактичного та технічного алгоритму, планування і виконання операції при захворюванні на рак прямої кишки.

*Об'єкт дослідження:* кровоносна система аностомозованих ділянок товстої та прямої кишок.

*Предмет дослідження:* інтраопераційні методи візуалізації регіонарних включно з апікальними лімфовузлами, стану кровообігу аностомозованих

ділянок товстої та прямої кишок.

*Методи дослідження:* клінічні, інструментальні (КТ, МРТ, рентгенологічні), морфологічні, вузькоспектральна інтраопераційна візуалізація лімфатичної та судинної систем в зоні операції, статистичний.

**Наукова новизна отриманих результатів:** Проведеним дослідженням підтверджено, що стандартна передня резекція прямої кишки у пацієнтів з колоректальним раком після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії часто має грізне ускладнення у вигляді неспроможності колоректального анастомозу, основною причиною якого є відсутність об'єктивної оцінки кровообігу у куксах резектованої та анастомозованої кишки.

В процесі дослідження, що нами було виконано, отримано нові дані щодо наявності кореляційної залежності частоти розвитку і виразності післяопераційних ускладнень з морфологічним аналізом стану мікроциркуляторного русла прямої кишки в зоні її резекції та формування анастомозу після перенесеної хіміопроменевої неoad'ювантної терапії.

Визначено загальні характеристики і показано переваги технології інтраопераційної флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим та обґрунтовано можливість включення зазначеної методики в стандарти хірургічного лікування колоректального раку.

Встановлено зв'язок результатів інтраопераційної флуоресцентної ангіографії з послідуною життєздатністю тканин анастомозованих ділянок кишки.

Нами доведено високу ефективність методики інтраопераційної ICG-ангіографії, яка асоціюється зі зниженням частоти розвитку неспроможностей колоректального анастомозу в ранньому післяопераційному періоді, що підвищує ефективність операції за рахунок більш якісного післяопераційного періоду та скорочення термінів стаціонарного лікування. Зменшення кількості ускладнень сприяє прискоренню соціально-трудової реабілітації оперованих і покращенню їх якості життя.

**Практичне значення результатів дослідження:** На підставі отриманих

результатів удосконалено тактику та технічні особливості хірургічного лікування пацієнтів з колоректальним раком.

Доведено, що розроблений алгоритм використання інтраопераційної флуоресцентної ICG-ангіографії дозволив ефективно попереджувати ранні післяопераційні ускладнення з боку колоректального співустя, що відображається на якості хірургічного втручання та результатах лікування.

Проведені дослідження показали, що інтраопераційна ICG-технологія – легко здійснена та безпечна методика хірургічної тактики при виборі місця перетину товстої та прямої кишки для накладання колоректального анастомозу при хірургічному лікуванні раку прямої кишки.

Інтраопераційне проведення флуоресцентної ангіографії у пацієнтів, оперованих з приводу раку прямої кишки, можна вважати методом профілактики неспроможності анастомозу, оскільки використання названої технології попереджало можливість розвитку неспроможності анастомозу в ранньому післяопераційному періоді у 100 % осіб зазначеної категорії за рахунок об'єктивізації стану мікроциркуляції крові в ділянці анастомозу.

Теоретичні положення дисертаційної роботи і практичні результати, отримані в результаті досліджень, впроваджені в роботу ТОВ «Інномед-Центр Ендохірургії», м. Вінниця, ДУ «Національний інститут раку НАМН України», м. Київ, Медичний центр Клініка «Гарвіс», м. Дніпро.

**Особистий внесок здобувача.** Визначення ідеї дослідження, розробка етапів його проведення, постановка мети та задач, обговорення поточних результатів дослідження здійснювалися разом з науковим керівником, д.мед.н, професором Я.С. Березницьким. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та здійснено аналіз літературних даних з теми дослідження.

Самостійно сформовано базу даних, проведено статистичну обробку результатів дослідження й сформульовано основні положення роботи. Усі розділи дисертації, висновки та рекомендації сформульовано та написано здобувачем самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації було оприлюднено на міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі» (м. Київ, 1–2 травня 2020 р.), на науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (м. Львів, 25–26 грудня 2020 р.), на “Modern directions of scientific research development” Proceeding of XII International Scientific and Practical Conference, Chicago, USA. 18-20 May 2022, VI всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 9-11 листопада 2022 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 8 праць, з них: 4 – статті в наукових фахових виданнях за переліком ДАК України (3 – одноосібних, у виданнях, що входять у міжнародні наукометричні бази та 1 стаття – Web of Science), 4 – тези доповідей у матеріалах наукових конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертацію викладено на 171 сторінках друкованого тексту. Вона має класичну структуру та складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, загальної характеристики хворих та методів обстеження, 3 розділів власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Дисертацію ілюстровано 14 таблицями, 38 рисунками. Список літератури містить 198 джерела, з них: 36 – кирилицею, 162 – латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### **ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ: СТАН ПРОБЛЕМИ ТА МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ЙОГО ОПТИМІЗАЦІЇ (огляд літератури)**

Рак прямої кишки (РПК) – злоякісна пухлина, яка розвивається з епітелію слизової оболонки цього органу та локалізується в межах 15 см від аноректального кільця при вимірюванні ригідним ректоскопом [1, 2]. РПК характеризується досить значною різноманітністю гістологічних варіантів, однак його домінуючим морфологічним підтипом є аденокарцинома різного ступеня злоякісності (понад 90 % усіх випадків); пухлини плоскоклітинної структури, карциноїди, а також пухлини неепітеліального походження зустрічаються значно рідше [32, 33].

За поширеністю у світі станом на 2018 рік рак прямої та ободової кишки знаходиться на третьому місці після раку легень та молочної залози, однак є другою за частотою причиною смерті від злоякісних новоутворень (рис. 1.1) [1, 2].

Щорічно у світі виявляється понад 1500000 нових випадків колоректального раку. Більш того, згідно прогнозам, очікується, що абсолютна кількість випадків РПК буде збільшуватися протягом як мінімум двох наступних десятиліть в результаті старіння населення як розвинених країн, так і країн, що розвиваються [33, 34, 35]. При цьому Arnold M. et al. зазначають, що до 2030 року глобальний тягар колоректального раку збільшиться на 60 % і складе більше 2,2 млн. нових випадків захворювання і 1,1 млн. смертей [36].

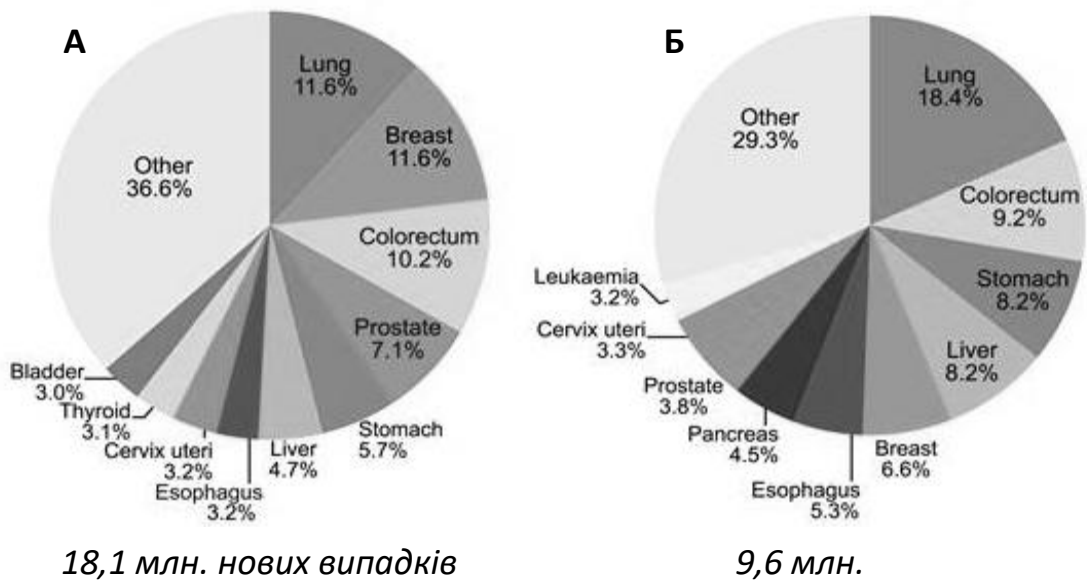


Рис. 1.1. Структура захворюваності (А) і смертності (Б) від основних онкологічних захворювань у світі, 2018 р., чоловіки і жінки (за *Е.К.Макімбетов і співавт., 2020 [37]*)

### 1.1. Епідеміологічна оцінка раку прямої кишки: особливості розповсюдження в світі, країнах Європи та в Україні

Аналіз епідеміологічних показників у економічно розвинених країнах протягом останніх 50-60 років проводиться на основі даних популяційних ракових реєстрів, які здійснюють індивідуальну, а в останні десятиліття – і електронну реєстрацію та супровід онкологічних хворих, що мешкають на певній території від моменту встановлення захворювання до смерті [2, 35, 38, 39]. Ці дані є основним джерелом як для епідеміологічних досліджень (аналізу захворюваності, смертності, поширеності та виживання), так і для планування та оцінки медичних послуг, профілактики, діагностики та лікування онкологічних захворювань, в т.ч. раку прямої кишки [39].

Наразі для порівняння рівнів онкологічної захворюваності між країнами використовуються стандартизовані за віком критерії [36], що дозволяє нівелювати вплив відмінностей вікового розподілу на цей показник. За даними GLOBOCAN-2018, найбільш високі стандартизовані за віком показники

захворюваності на рак прямої кишки зареєстровані в Австралії та Новій Зеландії, країнах Західної та Північної Європи, у Північній Америці, тоді як найменший рівень захворюваності на РПК спостерігається в країнах Азії, Центральної Америки та країнах Африки [1]. Розмах стандартизованих показників між цими регіонами становить від 4-11 до 33-42 на 100000 населення [1, 2]. Головні причини настільки значних відмінностей – недостатня реєстрація раку в країнах із низьким рівнем соціально-економічного розвитку, а також значна частка людей похилого віку у розвинених країнах, для яких ризик захворіти на РПК у порівнянні з молодими у десятки разів вищий.

Натепер переконливо показано, що ризик виникнення раку прямої кишки дуже відрізняється між окремими індивідуумами залежно від нутритивних факторів і стилю життя. Так, ряд авторів провели мета-аналіз досліджень, що визначають закономірності впливу раціону на розвиток колоректального раку, для низки паттернів: високе споживання фруктів/овочів і продуктів, багатих харчовими волокнами («здоровий стиль») або ж червоного м'яса та рафінованих продуктів («західний стиль»). Продемонстровано, що переважання «західного» типу раціону асоціювалося з високим ризиком розвитку раку прямої та ободової кишки, тоді як дотримання «здорового» стилю харчування – навпаки, знижувало його [40-42]. Низкою досліджень доведено, що регулярне вживання їжі, багатої пектинами, клітковиною і мікроелементами, може активувати ряд процесів в організмі, зокрема, й аутофагію, тим самим попереджуючи канцерогенез [43-45]. За сучасними даними ресвератрол, що зустрічається у винограді, шовковиці, арахісі, червоному вині перешкоджає пухлинній трансформації і запобігає розвитку раку прямої та ободової кишки [46].

Ряд авторів вважає нутритивним фактором та фактором прогнозу при колоректальному раку рівень кавової кислоти. Доведено протизапальну дію цієї сполуки, однак не ясні молекулярні механізми, за рахунок яких її похідні (фенетиловий та фенілпропіловий ефір) виявляють інгібуючий вплив на проліферацію клітин колоректального раку у людини [47]. Вважають, що



зазначені ефіри можуть пригнічувати ангіогенез пухлини, гальмуючи пухлинний ріст [48, 49]. За даними En Pei Isabel Chiang et al., похідні кавової кислоти виражено інгібують клітинну проліферацію в пухлинних клітинах раку кишки та прогресію через PI-3K/Akt та m-TOR, а також нижче розташовані молекули у каскадному шляху [50].

При існуючих високих показниках захворюваності на рівень смертності впливають ефективність первинної профілактики, ранньої діагностики та лікування РПК [2]. Так, смертність від раку прямої кишки суттєво знизилася після запровадження програм популяційного скринінгу у низці країн (Північна Америка, Великобританія, країни Західної Європи) [36, 38, 51] навіть на тлі початкового підвищення рівнів захворюваності. У 2018 році стандартизовані за віком показники смертності у цих країнах становили 8–11 випадків на 100 тис. населення. Однак у країнах з обмеженими ресурсами та інфраструктурою охорони здоров'я (Центральна та Східна Європа) показники смертності від РПК залишаються стабільно відносно високими, варіюючи у межах 14-18 на 100 тис. населення [1, 52]. Міжнародний досвід показує, що лише за рахунок впровадження ефективних програм популяційного скринінгу можливе зниження смертності від колоректального раку [53]. За даними проекту Міжнародного агентства з дослідження раку GLOBOCAN, індекс достовірності обліку (ІДО – відношення числа померлих до первинно врахованих хворих на злоякісні новоутворення) для колоректального раку в 2012 р. у США становив 0,36, тоді як в країнах Східної Європи (на прикладі Словаччини та Чехії) ІДО складав 0,42 та 0,39 відповідно [53].

З урахуванням вищенаведеної епідеміологічної ситуації представляється можливим виділити три епідеміологічні моделі захворюваності та смертності при раку прямої та ободової кишки:

- **західна** (США, Австралія/ Нова Зеландія, Канада). Характеризується високим, але стабільним рівнем захворюваності (РЗ), або ж РЗ, що знижується; при цьому рівень смертності (РС) зменшується, а діапазон між РЗ і РС зростає. Ця модель характерна для економічно розвинених країн. Таку тенденцію

розбіжності між ростом захворюваності та зниженням смертності в розвинених країнах, яка починається з середини 1990-х років, пояснюють покращенням діагностики внаслідок збільшення доступу до ендоскопічної колоноскопії, в т.ч., і в рамках популяційного скринінгу, а також позитивними змінами в терапії;

- **східноєвропейська** (країни Східної Європи, Росія, Україна). Характеризується високим рівнем захворюваності та смертності; при цьому зростає показник РЗ на фоні росту або стабільного РС, розрив поміж якими порівняно невеликий. Ця модель представлена в економічно розвинутих країнах з досить високою очікуваною тривалістю життя населення, але обмеженими ресурсами та інфраструктурою охорони здоров'я. Крім Східної Європи, така модель також характерна для низки країн Центральної та Південної Америки, Азії з відносно високим рівнем економічного розвитку;

- **модель для країн з низьким та дуже низьким рівнем економіки** (країни Африки, Південної та Центральної Азії, Південної Америки). Характеризується низьким рівнем захворюваності та смертності; при цьому обидва показники практично тотожні за значенням. Низькі рівні захворюваності на РПК в цих країнах обумовлені, головним чином, двома факторами: незначною поширеністю відомих факторів ризику (переважання рослинних продуктів у раціоні), а також низькою очікуваною тривалістю життя: населення не «доживає» до «свого» колоректального раку, оскільки найбільш інцидентним він стає в старших вікових групах [36].

Як правило, покращення первинної профілактики, впровадження популяційного скринінгу, поліпшення якості та доступності лікування раку пов'язані з реалізацією Національних та регіональних програм, призводять до зміни епідеміологічної ситуації [53]. При цьому важливою є своєчасна оцінка ефективності цих програм щодо зміни ключових епідеміологічних показників, для чого у низці країн проводять аналіз тимчасових рядів захворюваності та смертності, який ґрунтується на популяційних реєстрових даних і дозволяє здійснити короткочасне прогнозування динаміки епідеміологічних індикаторів.

Аналіз трендів захворюваності та смертності від раку [54], у тому числі колоректального, а також «прогноз» числа нових випадків та смертельних наслідків від злякисних новоутворень у США на підставі даних ракових реєстрів щорічно представлений у звітах Американського онкологічного товариства. У звіті «Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California» [55] зазначається, що показники захворюваності на колоректальний рак у США однакові у чоловіків та жінок; більш того, з 2005 по 2014 рр. спостерігалось їх щорічне зниження на 2,4 % у жінок та на 2,9 % у чоловіків. Автори пояснюють це збільшенням поширення колоноскопії, яка є основним скринінговим тестом, здатним також виявляти та лікувати (ендоскопічна резекція) передракові процеси [55].

Результатами глобального епідеміологічного дослідження IARC (International Agency for Research on Cancer), яке вивчає тренди вікової захворюваності та смертності при раку прямої та ободової кишки за матеріалами бази даних GLOBOCAN та бази даних смертності BOOЗ [36], продемонстровано, що за останні 10 років спостерігається збільшення захворюваності та смертності при колоректальному раку в країнах Східної Європи, Латинської Америки та Азії з найбільшим збільшенням показників захворюваності у Бразилії, Коста-Ріці та Болгарії, а смертності – у Білорусії та на Філіппінах. Автори пов'язують це з обмеженою інфраструктурою охорони здоров'я у вищезгаданих країнах, а також низькою доступністю діагностики та лікування. У свою чергу, зниження показників смертності зареєстровано у країнах з високим індексом розвитку – Австралії, Ісландії, Новій Зеландії та Японії. Зниження показників смертності в розвинених країнах підтверджується збільшенням виживання, яке безпосередньо залежить від стадії хвороби на момент встановлення діагнозу.

Удосконалення хірургічних технологій, розширення показань до оперативного лікування метастатичних уражень печінки, легенів, введення нових схем медикаментозної та таргетної терапії, вдосконалення методик опромінення протягом останніх десятиліть значно покращили прогноз при РПК

[56, 57], найбільш надійним індикатором ефективності організації діагностики та лікування якого служить відносне (нетто-) виживання, яке використовують у епідеміологічних дослідженнях [58]. Виживання також є важливим виміром ефективності безперервних змін у практиці діагностики та лікування пухлин. Так, у Нідерландах у період з 1989 по 2014 роки відбулося збільшення відносного виживання при раку прямої кишки з 51 % до 65 % у всіх стадійних підгрупах. Автори вважають, що ці зміни обумовлені поліпшенням у діагностиці та лікуванні: так, частота використання ад'ювантної хіміотерапії при III стадії зросла з 14 % до 60 %, використання передопераційної променевої терапії – з 2 до 60 % [59].

У нещодавно опублікованому дослідженні CONCORD-3 представлені дані про стандартизоване за віком виживання 1 720 488 хворих на РПК за період із 2000 по 2014 роки в 64 країнах світу. Рівні 5-річного відносного виживання в період з 2010-2014 рр. склали 70 % у Кореї, Австралії, 60-69 % – у країнах Північної та Західної Європи, Канаді та Ізраїлі; низькі показники 5-річного виживання (менше 50 %) спостерігалися у Польщі, Словаччині, Хорватії, Болгарії, Таїланді та Індії [60].

Найбільш важливим фактором прогнозу виживання хворих на РПК є стадія захворювання. Очевидно, що пацієнти, яким діагноз раку був встановлений на ранній стадії, мають більш сприятливий прогноз, ніж ті, в яких РПК був виявлений у занедбаній формі: це продемонстровано у безлічі клінічних і, що важливо, епідеміологічних дослідженнях [61]. Так, у США, за даними статистичного звіту за 2016 р., показники п'ятирічного відносного виживання при колоректальному раку складають 90 % при I та II стадіях, 70% – при III стадії та 13 % – при IV стадії захворювання [62].

Зв'язок віку на момент встановлення діагнозу і виживання дотепер залишається спірним. У деяких дослідженнях різниця між виживанням хворих у підгрупах  $\leq 50$  років та старше 50 років не була статистично значимою [61]. Інші ж дослідження наголошують, що несприятливий прогноз у молодих пацієнтів пов'язаний з агресивним перебігом захворювання чи виявленням

пухлини на пізніх стадіях [63, 64]. Різниця у виживанні молодих пацієнтів та хворих старшої вікової групи може бути пов'язана також з відмінностями в методиках лікування, небажаними явищами медикаментозної протипухлинної терапії та її високою токсичністю, супутніми захворюваннями. Внаслідок перерахованих вище причин більш агресивні, радикальні методики лікування пацієнтам похилого віку призначають рідше [65].

Не менш суттєвими факторами прогнозу є ефективність організації діагностики та лікування, інші демографічні фактори (крім віку – стать та етнічна приналежність), економічний статус, генетичні фактори, фактори навколишнього середовища, гістологічний варіант пухлини, а також тяжкість супутніх патологій у пацієнта (серцево-судинні захворювання, цукровий діабет тощо) [66].

В Україні, як і в усьому світі, колоректальний рак, зокрема рак прямої кишки посідає одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності та смертності дорослого населення і є соціально значущим захворюванням. При цьому частота РПК в Україні порівняна з рівнем захворюваності на рак прямої кишки в Європі, що становить 21,2 та 15-25 випадків на 100000 населення відповідно [3]. Тоді як більше половини (54,7 %) вперше виявлених хворих на РПК мають I–II стадію захворювання, 27,6 % з них не проживають і одного року з моменту встановлення діагнозу, а 45 % потребують комбінованого лікування, результати якого натепер все ще залишаються незадовільними [4, 5].

Згідно даним Національного канцер-реєстру, у структурі захворюваності населення України на злоякісні новоутворення рак прямої кишки посідає 6-те місце у пацієнтів обох статей, становлячи у чоловіків 6,1 %, у жінок – 5,0 %. У гендерно-віковій структурі онкологічної захворюваності у чоловіків РПК не входить до шести основних нозологічних форм, у жінок віком 55–74 та  $\geq 75$  років посідає 5-те місце (5,7 і 5,9 % відповідно). З числа вперше виявлених пацієнтів з РПК I–II стадію відзначали у 54,7 %, III – у 21,8 %, IV – у 18,2 %, стадію не визначено у 4,8 % випадків [5].

Злоякісні новоутворення входять до основних п'яти причин смерті українців, у структурі летальності внаслідок яких колоректальний рак займає друге місце. Так, у 2018 р. смертність від раку прямої і ободової кишки становила 13,2 % серед злоякісних новоутворень у чоловіків після раку трахеї, бронху та легені та 15,3 % у жінок після онкопатології грудної залози. У чоловіків та жінок віком понад 75 років колоректальний рак виходить на перше місце серед причин смерті від усіх злоякісних новоутворень – 18,3 % та 19,0 % відповідно. При цьому колоректальний рак характеризується високим відсотком хворих, що не прожили 1 року після встановлення діагнозу. Так, згідно зі статистикою за 2018 рік, у Харкові серед усіх пацієнтів з онкопатологією цей показник становив 33,8 %, тоді як серед хворих на рак ободової кишки – 45,4 %, прямої кишки – 31,3 % [67, 68].

Таким чином, рак прямої кишки є одним з найбільш агресивних злоякісних новоутворень, що характеризується безперервним глобальним підвищенням захворюваності та смертності. У ряді економічно розвинених країн, завдяки впровадженню програм популяційного скринінгу та супроводжуючого ці програми лікування ранніх форм РПК та передпухлинних уражень, в останні роки відзначається зниження зазначених епідеміологічних показників. П'ятирічне виживання при раку прямої кишки у різних країнах варіює в широких межах – від менше 20 % у ряді країн Африки, Азії та Південної Америки до 70 % і більше в Ісландії, США та Новій Зеландії.

## **1.2. Хірургічне лікування раку прямої кишки на сучасному етапі та можливі шляхи його оптимізації**

Наразі загальноприйнятим стандартом ефективного лікування раку прямої кишки є комбінований та комплексний методи, які поєднують застосування променевого, медикаментозного та хірургічного лікування. Пріоритетні тренди хірургічного лікування РПК передбачають радикальне видалення пухлини, дисекцію лімфатичного колектора із зон регіонарного

метастазування та досягнення максимальних функціональних результатів [6-14].

Історія хірургічного методу лікування раку прямої кишки нараховує близько 200 років. Вперше повноцінну операцію щодо РПК у 1826 році виконав французький хірург J. Lisfranc [69]. З сучасних позицій запропонована ним техніка оперативного втручання вважається онкологічно неадекватною, проте такий метод застосовувався до кінця XIX століття.

Подальший розвиток цього напрямку хірургії пов'язаний з іменами відомих хірургів – R. von Volkmann, V.H. Cripps, T. Kocher, P. Kraske, чиї дослідження були спрямовані на розробку способів видалення прямої кишки з промежинного чи сакрального доступів. Проте результати цих операцій були вкрай незадовільними, супроводжувалися стовідсотковим розвитком рецидиву та високою післяопераційною летальністю. Важливий внесок у розвиток хірургії раку прямої кишки зробив W.E. Miles, який вперше окреслив онкологічні засади оперування РПК. У 1908 році він публікує свою модифікацію операції V. Czerny з комбінованого доступу, акцентуючи увагу на видаленні прямої кишки з пухлиною одним блоком із регіонарними лімфатичними вузлами. Протягом кількох десятиліть така методика була безальтернативною та прийнятою як «золотий стандарт» при будь-якій локалізації раку прямої кишки [70].

У 1921 році H.A. Hartmann на 30-му конгресі Французької асоціації хірургів повідомив про операцію, яка полягала у видаленні пухлини ректосигмоїдного відділу та сигмовидної кишки через лапаротомний доступ без промежинного етапу. Такий обсяг втручання супроводжувався меншою крововтратою та меншою кількістю ускладнень, а обструктивна резекція прямої кишки призвела до зменшення летальності з 38 до 8,8 %. Хоча операція H.F. Hartmann і не передбачала реконструктивного етапу, але навіть попри це, стала дуже популярною, про що свідчить застосування її дотепер, переважно у невідкладній хірургії [71].

У 1939 році С.Ф. Dixon публікує перший досвід сфінктерозберігаючих операцій для раку верхньоампулярного відділу прямої кишки, значно покращуючи цим якість життя пацієнтів [72]. Оптимістичні результати сприяли популяризації передньої резекції прямої кишки у колах онкологів та хірургів. До 80-х років ХХ століття традиційною хірургічною технікою вважалося «тупе» виділення прямої кишки з перев'язкою бічних зв'язок [73], при застосуванні якої п'ятирічне виживання не перевищувало 60 %. Починаючи з 50-х років минулого сторіччя, хірургом С.А. Холдінім пропонується нова технологія виконання хірургічних втручань на прямій кишці, яка ґрунтувалася на принципах фасціальньо-футлярного видалення органу [74].

Знаковим етапом хірургії раку прямої кишки стало використання в 1982 році британським хірургом R.J. Heald техніки «тотальної мезоректумектомії» (ТМЕ). Основною її відмінністю від традиційної хірургії є видалення кишки в межах збереженої власної фасції, що покриває жирову клітковину, в єдиному футлярі з лімфатичними вузлами, а також збереження елементів вегетативної нервової системи, розташованих поза мезоректальною фасцією. Оpubліковані R.J. Heald у 1998 році результати дослідження 519 хворих, які перенесли ТМЕ, підтвердили високу ефективність методу [75]. З цього моменту принцип «тотальної мезоректумектомії» почав широко впроваджуватися як стандарт хірургічного лікування у всьому світі, що дозволило суттєво знизити частоту місцевих рецидивів та покращити виживання [76, 77, 78]. Значне зниження частоти локальних рецидивів та збільшення виживання пацієнтів після ТМЕ свідчить, що розвиток рецидиву обумовлений неадекватним видаленням мезоректальної клітковини з метастатично зміненими лімфатичними вузлами та екстрамуральними пухлинними депозитами, що залишаються при стандартній хірургічній процедурі [79, 80].

Однак слід зазначити, що найбільш значимі результати ТМЕ були отримані лише самим автором методики. У ряді досліджень з вивчення ефективності ТМЕ частота локального рецидиву склала від 6 % до 11 %, а загальне виживання варіювало від 40 % до 60 %, тому ТМЕ слід розглядати



лише як хірургічну технологію, яка, однак, не може бути визнана самостійним способом лікування хворих на рак прямої кишки, що забезпечує адекватні онкологічні результати.

Згідно сучасній концепції онкопроктології, результативність лікування хворих на рак прямої кишки залежить від глибини інвазії пухлини, стану країв резекції та статусу регіонарних лімфатичних вузлів [81], екстрамуральної та інтрамуральної судинної інвазії [82], ступеня диференціювання аденокарциноми та локалізації пухлини [83-86].

У 1986 р. Quirke P. із співавторами описали методику гістологічного дослідження операційного препарату при РПК, основним завданням якої була оцінка латеральної межі резекції прямої кишки та цілісність вісцеральної фасції. Серед 52 проаналізованих препаратів у 14 випадках було виявлено залучення до пухлинного процесу власної фасції прямої кишки, причому зовні препарати мали суттєві відмінності. В результаті у 85 % пацієнтів із позитивним циркулярним краєм резекції розвинувся місцевий рецидив, при негативному циркулярному краї резекції місцевий рецидив був зареєстрований лише у 3 % хворих [87].

В свою чергу, дистальна межа резекції прямої кишки визначає можливість збереження або видалення замикального апарату, часткового або повного. Лімітуючим фактором у даній ситуації є дистальне інтрамуральне поширення пухлини через мережу лімфатичних капілярів підслизового і м'язових шарів прямої кишки. Результатами наукових робіт, присвячених вивченню дистальної межі резекції, встановлено, що протяжність інтрамурального росту від візуально видимого краю пухлини може досягати 4,0 см, що стало підґрунтям для «правила 5 см» [88].

Продовження досліджень у цьому напрямі показало, що інтрамуральний пухлинний ріст довжиною понад 2,0 см зустрічається дуже рідко [89].

«Правило 2 см» набуло чинності лише після публікації робіт N.S. Williams, в яких було продемонстровано, що дистальне інтрамуральне поширення пухлини зустрічається тільки у 7,4 % хворих, і лише у 2,5 % воно

перевищує 2 см. Тривалий час «правило 2-х см» ні в кого не викликало сумнівів, однак, на думку Ю.А. Барсукова і співавт. [90], воно прийнятне тільки за умов комбінованого лікування, однак не впливає на віддалені результати при виключно хірургічному втручанні. Водночас А.М. Vernava et al., проаналізувавши результати лікування 243 хворих на рак прямої кишки залежно від меж резекції більш-менш 8 мм від краю пухлини, повідомив про онкологічну адекватність дистального кліренсу  $> 0,8$  см для більшості аденокарцином нижньоампулярного відділу прямої кишки. Натепер вважається допустимою величина відстані від краю пухлини до дистальної межі резекції 1 см або менше за умови виконання ТМЕ та проведення комбінованого лікування, що у практичному відношенні сприяє поширенню техніки інтерсфінктерної резекції прямої кишки У зв'язку з цим були розроблені методи субтотальної або тотальної резекції внутрішнього сфінктера при низьких пухлинах прямої кишки, розташованих у межах 5 см від анального краю та за відсутності безпосередньої пухлинної інвазії сфінктера [91].

Лімфогенне метастазування є однією з найчастіших причин розвитку місцевих рецидивів після операцій щодо раку прямої кишки. Рецидиви виникають із уражених метастазами лімфатичних вузлів параректальної клітковини (вузлів Герота) при неадекватно виконаному обсязі операції (мається на увазі збереження частини мезоректуму в порожнині малого тазу). Відповідно, особливості лімфорегіонарного метастазування раку прямої кишки диктують необхідність виконання тотальної мезоректумектомії при локалізації пухлини в середньо- та нижньоампулярному відділах прямої кишки [78]. При локалізації пухлини у верхньоампулярному відділі прямої кишки адекватним дистальним відступом вважається 5 см, що уможливорює виконання часткової мезоректумектомії [78].

Т. Takanashi et al. залежно від обсягу лімфаденектомії (ЛАЕ) запропонували виділяти обмежену, стандартну та розширену ЛАЕ. При обмеженій лімфаденектомії видаляють параректальні лімфатичні вузли по ходу верхньої прямокишкової артерії та проміжні – по ходу основного стовбура

нижньої брижової артерії. При стандартній лімфаденектомії окрім зазначених лімфатичних вузлів видаляють також апікальні лімфатичні вузли у місці відходження нижньої брижової артерії від аорти. При розширеній лімфодисекції виконують високу перев'язку нижньої брижової артерії в місці відходження від аорти, після чого відсепаровують парієтальну фасцію з клітковиною та лімфатичними судинами від аорти, нижньої порожнистої вени та загальних клубових судин; крім того, проводять видалення латеральних лімфатичних колекторів, в т.ч. дисекцію лімфатичних вузлів з області замикаючої ямки. Видалення цієї групи лімфатичних вузлів активно пропагується японськими хірургами при місцевопоширеному раку прямої кишки або ж при дистальній локалізації пухлини, однак супроводжується високою частотою сечостатевої дисфункції, оскільки при виконанні таких операцій неминуче пошкоджуються елементи вегетативної нервової системи малого тазу, яка включає гіпогастральні нерви та тазові нервові сплетення.

Зважаючи на це, європейські хірурги традиційно дотримуються протилежної думки щодо доцільності виконання латеральної лімфодисекції та вважають запропоновану R.J. Heald тотальну мезоректумектомію, що є стандартним методом хірургічного лікування, достатньою для досягнення локального контролю та збереження функції автономних нервів при раку прямої кишки [79].

Наявність інвазії екстрамуральних судин параректальної клітковини (EMVI+) також значною мірою підвищує ризик розвитку локорегіональних рецидивів та віддалених метастазів [92]. Було встановлено, що у пацієнтів з даною ознакою, діагностованою на підставі передопераційного МРТ, ризик виникнення віддалених метастазів у чотири рази вищий порівняно з пацієнтами без EMVI, а показник безрецидивного трирічного виживання скорочується з 74 % до 35 % [93, 94].

Прогностично несприятливим фактором за даними багатьох авторів є також дистальна локалізація РПК. У пацієнтів з розташуванням пухлини у нижньоампулярному відділі прямої кишки частота місцевих рецидивів після

хірургічного лікування суттєво вища, а 5-річне виживання – гірше в порівнянні з проксимальною локалізацією злоякісного новоутворення [95]. Причиною незадовільних результатів лікування поряд з високим ризиком латерального метастазування є анатомічна особливість дистального відділу прямої кишки, зокрема, товщина мезоректуму, який поступово зменшується в каудальному напрямі та зникає на рівні аноректального кільця, де власна фасція сполучається з фасцією, що покриває леваторний комплекс. Тому латеральна межа росту пухлини у нижньоампулярному відділі прямої кишки після проростання кишкової стінки знаходиться в безпосередній близькості від вісцеральної фасції, а при інвазії останньої поширюється на сфінктерний апарат, леваторний комплекс та суміжні органи.

Топографічні особливості зони нижньоампулярного відділу прямої кишки слугували основою розробки методики «циліндричної» екстирпації, запропонованої Т.Нолм у 2007 році [96]. З метою зручності та візуального контролю проміжний етап операції виконується в положенні на животі, а латеральна межа мобілізації проходить екстрафасціально з резекцією леваторів в області їх прикріплення та видаленням куприка [97, 99].

При дистальному раку прямої кишки альтернативним хірургічним підходом у хворих, які досягли повної клінічної регресії пухлини після неoad'ювантної терапії, є трансанальна ендоскопічна мікrohrіургія (ТЕМ). ТЕМ була вперше виконана у 1983 році як мінімально інвазивна процедура, призначена для локальної резекції ураженої прямої кишки. Хірургічне лікування складається з місцевого повностінного висічення пухлини з латеральною межею 2 мм або більше. Дане хірургічне втручання може бути виконано як з лікувально-діагностичною метою для оцінки ступеня лікувального патоморфозу, так і з паліативною метою у категорії хворих з інтеркурентними захворюваннями та загальним станом, пов'язаним з високим ризиком ускладнень стандартних обсягів операцій [100, 101].

При виконанні операцій щодо РПК, поряд з принципами онкологічного радикалізму, на перший план виходить проблема збереження природного

замикального апарату прямої кишки, що безпосередньо впливає на процеси соціально-психічної адаптації та трудової реабілітації хворих. Останніми роками у багатьох клініках стали розширювати показання до виконання сфінктерозберігаючих операцій з приводу раку прямої кишки, навіть за низької локалізації пухлини (до 5 см від анокутанної лінії). При цьому віддалені результати лікування є такими ж, як і після виконання черевно-промежинної екстирпації. Онкологічна допустимість сфінктерозберігаючих операцій доведена роботами багатьох хірургів та онкологів [91, 102].

У 1977 році J.A. Lyttle та A.G. Parks запропонували операцію, яка отримала назву інтерсфінктерної резекції – видалення прямої кишки, анодерми та внутрішнього сфінктера із збереженням довільного замикального апарату разом із тазовим дном. Натепер інтерсфінктерна резекція розглядається як нова, анатомічно обґрунтована радикальна операція в онкопроктології. Дане втручання вдало поєднується з тотальною мезоректумектомією, описаною R.J. Heald ще 1982 року. E. Rullier et al. [103] виділяють наступні види інтерсфінктерних резекцій:

- Partial resection – з формуванням анастомозу вище зубчастої лінії;
- Subtotal resection – з формуванням анастомозу нижче зубчастої лінії;
- Total resection – повне видалення внутрішнього сфінктера та формуванням анастомозу зі шкірними покривами.

Слід враховувати, що після виконання сфінктерозберігаючих операцій з приводу раку прямої кишки дистальних локалізацій у ряді випадків розвивається так званий «синдром низької передньої резекції», частота якого, за даними літератури, може досягати 60-80 % [104]. Протягом першого року після операції його прояви поступово зменшуються, однак 33-47 % хворих і надалі не перестають страждати від анальної інконтиненції [105, 106].

Провідною патогенетичною ланкою подібних функціональних розладів є часткове або повне видалення ампули прямої кишки з втратою її резервуарної функції. Натепер пропонуються наступні шляхи хірургічної профілактики «синдрому низької передньої резекції»:

- сфінктеромоделюючі технології – «Neosphincter»;
- формування тазових товстокишкових резервуарів – «Neorectum».

При використанні сфінктеромоделюючих технологій («neosphincter») можливе використання як поперечно-смугастої, так і гладенької мускулатури. У першому випадку було запропоновано використання фрагменту великого сідничного м'яза та грацилопластика. При цьому зазначається, що більшість «м'язових пластик» дискредитує себе незадовільними результатами [107]. У другому випадку було запропоновано використання вільного фрагмента з гладком'язової оболонки ободової кишки та спіралеподібна гладком'язова манжетка, однак подібні сфінктери можуть виступати лише в ролі механічної перешкоди, які деякою, але не належною мірою, покращують результати [108].

При формуванні тазових товстокишкових резервуарів («neorectum»: J-подібний резервуар; S-подібний резервуар; кулястий резервуар; сигморектальний анастомоз «бік у бік» тощо) необхідними умовами є відсутність натягу, достатня довжина мезентеріальних судин, висока мобілізація селезінкового вигину, можливість виконання високої перев'язки та перетину нижніх брижових судин. Щодо формування превентивних колостом або ілеостом підхід залишається індивідуальним [109].

Одним з найважчих моторно-евакуаторних порушень найближчого та віддалених періодів є неповне спорожнення резервуара. Такі евакуаторні розлади товстокишкових резервуарів пояснюють так званою теорією «антиперистальтичних скорочень»: як вважають F. Rubin et al., товстокишковий резервуар має ефект гальмування перистальтики – «peristalsis brake». На думку Г.І. Воробйова та співавт., антиперистальтичне розташування петель резервуару обумовлює дискоординований характер скорочувальних рухів конструкції та створює несприятливі умови евакуації кишкового вмісту [110]. Натепер вважається, що для зменшення таких проявів евакуаторних розладів оптимальною є довжина резервуара 5 см [111].

На думку Н.А. Яїцького та І.А. Нечая, формування товстокишкового резервуара при виконанні низької резекції прямої кишки, безумовно, показано

при рівні розташування анастомозу до 6 см від анокутанної лінії [197]. Відповідно дослідженню В.І. Єсіна та Д.Г. Мустафіна, кращі безпосередні та функціональні результати отримані при відновлювальних операціях з формуванням товстокишкових резервуарів в порівнянні зі створенням прямого колоректального анастомоза. Проте, за даними П.М. Зубарева із співавт., після формування як резервуарних, і прямих анастомозів через 6 місяців після операції у всіх хворих відзначалася повна континенція, хоча на більш ранніх термінах у пацієнтів із резервуарними анастомозами прояви «синдрому низької передньої резекції» зустрічалися рідше в порівнянні з групою пацієнтів, яким було сформовано прямі анастомози [112].

Наразі виконання сфінктерозберігаючих операцій при дистальній локалізації раку прямої кишки є методом вибору при визначенні обсягу оперативного втручання і може бути не менш радикальним, ніж виконання операції в об'ємі черевно-промежинної екстирпації прямої кишки. Основною умовою їх виконання є можливість видалення пухлини в радикальному обсязі без значної шкоди для анатомічної та функціональної безпеки сфінктерного замикального апарату прямої кишки. При цьому сфінктерозамінні технології після виконання черевно-промежинної екстирпації прямої кишки не знайшли широкого застосування. Набагато важливішим є застосування пластичних методик, спрямованих на покращення можливостей функціональної реабілітації пацієнтів, які перенесли низькі передні резекції, що реалізується шляхом формування товстокишкових резервуарів. При цьому довжина резервуару не має перевищувати 5 см, оскільки інакше суттєво порушується евакуаторна функція, а в резервуарі виникає застій кишкового вмісту, що може призводити до розвитку запальних ускладнень. Запропоновано численні методики формування товстокишкових резервуарів, однак «ідеального резервуара» і дотепер не існує. Слід враховувати, що для формування резервуару необхідна наявність певних анатомо-фізіологічних та клінічних можливостей. Водночас немає однозначних даних про зниження при формуванні резервуарних анастомозів як загальної кількості післяопераційних ускладнень, так і частоти

неспроможності порівняно з прямими анастомозами, особливо у віддалені терміни після оперативного втручання. У зв'язку з цим остаточний вибір способу формування анастомозу залишається за хірургом.

Крім того, сучасний хірургічний метод, будучи основним компонентом терапії хворих на рак прямої кишки, дозволяє досягти повного одужання лише у пацієнтів з початковими стадіями хвороби за умови дотримання дистального, латерального краю резекції та оптимальної мезоректумектомії. При стадіях пухлинного процесу T3(MRF+)-4N0-2M0 ризик розвитку місцевого рецидиву та віддаленого метастазування істотно зростає, що вимагає застосування комбінованого та комплексного підходу до лікування – використання променевої терапії та хіміотерапії, а також варіантів їх комбінацій [113].

### **1.3. Неспроможність анастомозів як причина ускладнення хірургічного лікування раку прямої кишки: причини, частота і фактори ризику, діагностика, вплив на якість життя**

Понад 100-річна історія хірургії раку прямої кишки, на жаль, і дотепер не змогла вирішити всі наявні проблеми, які стосуються, насамперед, високої післяопераційної частоти гнійно-септичних ускладнень та неспроможності колоректальних анастомозів, що обумовлено різним ступенем оснащення установ, які займаються хірургічним лікуванням цієї патології, різною технікою виконання операцій, способом формування анастомозів, веденням післяопераційного періоду. Як свідчать результати численних публікацій, частота післяопераційних гнійно-септичних ускладнень при лікуванні РПК становить 6-25 % [19, 20], а неспроможності колоректальних анастомозів, за даними різних авторів – від 6 до 40 % [22-24].

Неспроможність анастомозу (НА) трактують як дефект стінки кишки на ділянці анастомозу (включаючи шви резервуару), що призводить до сполучення між її внутрішньо- та позапросвітною порожниною. Неспроможність анастомозу вважається одним з найважчих ускладнень після резекції прямої кишки, асоційована з яким післяопераційна летальність сягає 6,0–39,3 % [25]



(для порівняння – післяопераційна смертність протягом 30 днів без НА не перевищує 2 % [24, 27, 28]). Найбільш небезпечною є неспроможність анастомозу, локалізованого у черевній порожнині, з летальністю до 90 %. У зв'язку з цим нагальним та актуальним постає питання про способи лікування неспроможності анастомозу, оскільки, незважаючи на розвиток та багаторічне вивчення даної проблеми, певного алгоритму профілактики цього грізного ускладнення дотепер не сформовано.

Для діагностики НА у пацієнтів у післяопераційному періоді необхідно застосовувати нові адекватні методи профілактики та обов'язково оцінювати фактори ризику можливого розвитку цього ускладнення [2, 114].

Прикладами встановлених факторів ризику неспроможності анастомозу є, насамперед, його низька локалізація [115, 116] та відсутність превентивної стоми [116, 117]. У багатьох дослідженнях як можливі фактори ризику НА вивчалися гендерна належність та локалізація новоутворення, індекс маси тіла (ІМТ), анестезіологічні ризики за шкалою Американської Асоціації Анестезіологів (ASA), тривалість операції та інтраопераційні ускладнення [118], проведення неoad'ювантної терапії [119, 120], паління та деякі інші.

Дослідження The Korean Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group за участю 1609 пацієнтів показало, що чоловіча стать, анастомоз на рівні леваторів тазу, передопераційна хіміопроменева терапія, четверта стадія захворювання, періопераційна кровотеча та множинні прошивання лінійним степлером збільшували ризик розвитку неспроможності анастомозу після лапароскопічної передньої резекції прямої кишки [121]. У чоловіків вужчий таз, що створює складні технічні умови, які спричиняють розвиток хірургічних ускладнень. Широкий жіночий таз дозволяє створити пряму візуалізацію з меншою ймовірністю ятрогенної травми.

Як свідчать результати дослідження W. Zhang, двократним збільшенням ризику розвитку неспроможності анастомозу та інфекційних ускладнень супроводжується наявність у пацієнта цукрового діабету [122]. До подібних результатів прийшли й автори низки інших досліджень [1123-125]. Як відомо,

цукровий діабет є незалежним фактором ризику в різних галузях оперативної хірургії [126].

Низкою публікацій було продемонстровано несприятливий вплив прийому нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) на колоректальні анастомози. Так, дослідження A. Caziuc et al., в якому взяло участь 298 пацієнтів, показало, що тривалий передопераційний прийом НПЗЗ асоціювався з підвищеним ризиком розвитку НА ( $p = 0,04$ ). Призначення нестероїдних протизапальних засобів може бути фактором ризику розвитку неспроможності анастомозу і за даними T. Hakkarainen et al. [127]. В експериментальній моделі на 90 лабораторних тваринах J. Chengdong підтвердив дані результати, вказуючи, що застосування НПЗЗ пов'язане з пригніченням синтезу колагену та ряду інших біохімічних сполук, які забезпечують оптимальне загоєння анастомозу, проте достовірних результатів отримано не було через малу вибірку [128]. Рандомізоване дослідження N. Haddad et al., проведене на 533 пацієнтах, показало високу частоту розвитку НА у хворих із застосуванням НПЗЗ після низької передньої резекції прямої кишки (30% проти 13%) [129]. Зазначені дослідження доводять, що основний вплив нестероїдних протизапальних засобів виявляється на 4-7 добу загоєння анастомозу, коли найбільш активно розвивається синтез колагену. Дослідження K. Slim et al. свідчить, що застосування НПЗЗ у перші 48 годин після оперативного втручання безпечно для планових колоректальних операцій, включаючи низьку передню резекцію прямої кишки, проте необхідне обережне застосування їх у пацієнтів, які вже мають високі ризики розвитку неспроможності колоректального анастомозу [130].

A. Caziuc et al. у своєму дослідженні продемонстрували, що фактором ризику розвитку НА є глюкокортикостероїди ( $p = 0,04$ ), які спричиняють пригнічення епітелізації та неоваскуляризації тканин.

Досить поширеним фактором розвитку неспроможності анастомозу вважається індекс маси тіла (ІМТ). У дослідженні N. Komen et al., до якого було включено 739 пацієнтів, НА майже в 3 рази частіше виникала у групі осіб з ІМТ

>30 кг/м<sup>2</sup> і спостерігалася у 64 (8,7 %) пацієнтів, а летальність становила 14,1 % [249]. С.Л. Sparreboom et al. у своєму когортному дослідженні також дійшли висновку про те, що ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup> може частіше призводити до розвитку неспроможності анастомозу (відношення шансів ВШ 1,1;  $p = 0,001$ ) [131].

У ретроспективному дослідженні, що включало 1199 пацієнтів, С. Iancu et al. встановили, що низький рівень гемоглобіну є фактором негативного прогнозу спроможності анастомозу і довели, що його концентрація <110 г/л є незалежним фактором ризику розвитку НА ( $p = 0,02$ ). Рівень гемоглобіну пов'язаний з перфузією та оксигенацією ділянок, які анастомозуються, що має велике значення для фундаментальних фаз процесу загоєння.

Деякі автори спостерігали взаємозв'язок між передопераційним рівнем альбуміну в сироватці крові та розвитком неспроможності анастомозу. R. Golub et al. повідомили, що у пацієнтів з рівнем альбуміну сироватки <30 г/л НА виникала у 6,9 % випадків, тоді як для пацієнтів з нормальним рівнем сироваткового альбуміну захворюваність становила лише 2,8 %.

За даними великого ретроспективного огляду N. Komen et al., наявність атеросклеротичних кальцифікатів у лівій або правій загальних клубових артеріях також є ризиком зниженої тканинної перфузії та розвитку неспроможності анастомозу ( $p = 0,003$ ) [132].

Н.А. Abd El Nameed El-Badawy у проспективному огляді даних з 2010 по 2014 рік як фактор ризику неспроможності анастомозу розглядав інтраопераційну гемотрансфузію і зробив висновок про те, що переливання крові >2 доз підвищує ймовірність виникнення НА ( $p = 0,0001$ ) [133].

Щодо впливу неоад'ювантної терапії на післяопераційні ускладнення резекції прямої кишки у доступних літературних публікаціях наявна суперечлива інформація. У 2017 році W. Zhang показав, що передопераційна хіміопроменева терапія підвищувала ризик розвитку неспроможності анастомозу. На думку автора, набряк тканин, надлишковий фіброз стінок тазу та порушення реології, які спостерігаються після неоад'ювантного лікування, можуть негативно впливати на загоєння анастомозу і спричинити виникнення

НА [122]. Проте результати інших великих досліджень заперечують цей вплив [134], що, можливо, пов'язано з відсутністю великих проспективних досліджень, присвячених релевантному вивченню цієї проблеми.

Слід зазначити, що технічні аспекти операції при формуванні низького колоректального анастомозу на рівні леваторів тазу виявляються більш важливим чинником ймовірного виникнення НА, ніж вищенаведені фактори ризику, пов'язані з пацієнтом [121, 135]. Ряд авторів вважає, що формування анастомозу в такому обмеженому просторі є технічно важким і практично завжди вимагає множинного прошивання лінійним степлером, оскільки «кривизна» інструменту виявляється недостатньою. У 2017 році в ретроспективному дослідженні результатів лікування 382 пацієнтів Т. Braunschmid показала, що два прошивання лінійним степлером, порівняно з одноразовим прошиванням, збільшують неспроможність анастомозу практично в 2 рази, а три і більше прошивання – у 7 разів (2,7 проти 4,7 та проти 19,7 відповідно). Авторка продемонструвала, що кількість прошивань була єдиним фактором, який достовірно впливав на розвиток НА [135]. Наразі, за даними відповідних досліджень, рекомендується уникати множинних прошивань лінійним степлером шляхом встановлення додаткового троакара, мінілапаротомії або трансанального хірургічного втручання [136]. Натепер сучасні циркулярні зшивальні апарати забезпечують високу механічну міцність і надійність анастомозу: частота розвитку НА при використанні апаратів з технікою подвійного прошивання (double-stapling technique, DST) досить стабільна та становить 6,3–13,7 % [137].

Безумовно, багато залежить також від техніки оперативного втручання. S. Brown et al. порівнювали 2 групи пацієнтів з анастомозами, сформованими після низької резекції прямої кишки: у 1-й групі були анастомози «кінець у бік», у 2-й – анастомози «кінець в кінець». Неспроможність у групі анастомозів «кінець у бік» становила 2 %, що було значно нижчим, ніж у 2-й групі пацієнтів із анастомозами «кінець у кінець» (15 %) ( $p = 0,03$ ) [138].

Окрім вищевикладеного, в сучасних літературних публікаціях дослідниками описані й інші предиктори розвитку неспроможності анастомозу (інтраопераційна крововтрата  $>500$  мл, розміри пухлини  $>25$  мм, тривалість операції  $>3$  год), проте розвиток цього ускладнення у того чи іншого пацієнта досить складно спрогнозувати перед виконанням операції.

Рання діагностика неспроможності анастомозів та інших післяопераційних ускладнень покращує безпосередні результати лікування та знижує післяопераційну смертність [139]. Одним з інструментів для ранньої діагностики НА, який було запропоновано в якості діагностичних критеріїв, є вимірювання рівня цитокінів у перитонеальному змиві або сироватці крові. Так, за даними N. Komen et al., у діагностиці НА як потенційні індикатори цього ускладнення вивчалися матриксні металопротеїнази та білки гострої фази в дренажній рідині: рівень С-реактивного білка оцінювався на 3-ю та 5-ю добу ( $p = 0,014$  і  $0,018$  відповідно), рівень ліпополісахаридзв'язуючого білка – на 1-ю та 2-ю добу ( $p = 0,024$ ), рівень прокальцитоніну – на 5-ю добу ( $p = 0,026$ ) [132].

У своєму дослідженні F. Nayati et al., ґрунтуючись на результатах лікування 170 пацієнтів з колоректальним анастомозом, довели, що рівень прокальцитоніну, менший за  $0,53$  нг/мл на другу добу після операції, дозволяє обґрунтовано виключити неспроможність анастомозу, тим самим показавши надійність застосування цього діагностичного критерію для колоректальної хірургії [140]. Поєднуючи дані великих досліджень, I.A. Bilgin et al. дійшли висновку, що одночасний вимір рівнів прокальцитоніну та С-реактивного білка після операції є достовірним предиктором неспроможності колоректального анастомозу. Автор рекомендує проведення активних діагностичних заходів (проктографія, загальний аналіз сечі, УЗД органів черевної порожнини тощо) при виявленні одночасного підвищення цих ферментів з 2-ї до 7-ї доби післяопераційного періоду [141].

Провідного значення у діагностиці неспроможності колоректального анастомозу у післяопераційному періоді набуває комплексна оцінка результатів клінічних, лабораторних та променевих методів обстеження [142].

Систематичний огляд літератури показує, що рентгенівська комп'ютерна томографія (РКТ) та рентгенконтрастні дослідження прямої кишки (проктографія, іригоскопія) є найбільш актуальними методами діагностики НА. Низкою досліджень доведена висока діагностична чутливість (88 %) та специфічність (99 %) зазначених методів для пацієнтів з анастомозами шлунково-кишкового тракту, проведених після першого післяопераційного дня [143]. У той же час наявні дослідження низьких колоректальних анастомозів не показують такої високої специфічності та чутливості методу (79,9 %), а результати його застосування залежать від часу проведення обстеження та досвіду рентгенолога [144].

Для оцінки цілісності анастомозу з метою попередження післяопераційних ускладнень використовують також інтраопераційні методи діагностики. Так, найбільш простою та достовірною методикою перевірки анастомозу є тест на герметичність («bubble-test») – повітряна проба, що дозволяє знизити кількість клінічно значимих неспроможностей з 14 % до 4 % та з 29 % до 11 % – для безсимптомних [145].

Оцінку спроможності анастомозу в реальному часі доцільніше проводити шляхом інтраопераційної колоноскопії, оскільки цей метод дає інформацію про цілісність анастомозу, можливу кровотечу, ішемію тканин, ятрогенні ушкодження. Зокрема, у 2017 році група вчених із Південної Кореї при ретроспективному аналізі 1266 пацієнтів показала зниження частоти НА з 11,7 % до 4,3 % у групі пацієнтів, у яких, окрім повітряної проби, була виконана інтраопераційна колоноскопія [146].

Однак найважливішим фактором безпеки анастомозу завжди вважалося адекватне кровопостачання анастомозованих кінців кишки. Велика увага приділяється рівню перев'язки нижньої брижової артерії при операції. A. Vignali et al. продемонстрували, що високе артеріальне лігування може поставити під загрозу кровопостачання проксимальної частини анастомозу, якщо сигмоподібна або низхідна ободова кишка позбавлені маргінальної артерії. Подальші дослідження N. Komen et al. підтвердили ці дані [147].

Окремі проспективні та ретроспективні дослідження, що оцінюють вплив рівня перев'язки на неспроможність анастомозів, містять суперечливі відомості [279, 280]. Автори роблять висновок, що ступінь перфузії більшою мірою визначається розвитком індивідуальної судинної мережі; крім того, недолік кровопостачання може бути коригований додатковою резекцією ділянки кишки з поганим кровопостачанням [149].

Для визначення зони адекватного кровопостачання анастомозу M.D. Jafari et al. запропонували використовувати інфрачервону лапароскопію з індоціаніном зеленим. У зазначеному дослідженні у 38 пацієнтів була виконана низька передня резекція прямої кишки з формуванням колоректального анастомозу, при цьому 16 хворим (основна група) проведено інтраопераційну флуоресцентну ангіографію (ФАГ), з яких у 19 % пацієнтів обсяг резекції був збільшений (у зв'язку з неадекватною перфузією проксимальної ділянки кишки, за даними ФАГ). Авторами продемонстровано, що частота неспроможності у пацієнтів основної групи була втричі нижчою, ніж у контрольній – 6 % проти 18 %.

У дослідженні L. Voni et al. у 42 пацієнтів, оперованих в обсязі низької передньої резекції прямої кишки, контроль кровопостачання з використанням ФАГ з індоціаніном зеленим дозволив домогтися повної відсутності неспроможності анастомозу та призвів до необхідності змін меж резекції у зв'язку з неадекватним кровопостачанням у 4,7 % хворих основної групи. При цьому в контрольній групі це ускладнення виникло в 5 % випадків [150].

Особливої уваги заслуговує велике мультицентрове непорівнянне проспективне дослідження PILLAR II. До дослідження було залучено 139 пацієнтів, яким виконано резекцію лівої половини товстої кишки із формуванням колоректального анастомозу. Методика інтраопераційної флуоресцентної ангіографії проводилася двічі – перед та після формування анастомозу. Збільшення обсягу резекції кишки після ФАГ було виконано у 11 (7,9 %) пацієнтів, у яких неспроможність анастомозу надалі не розвинулася взагалі. Враховуючи таке скрупульозне визначення кровопостачання

анастомозованих ділянок за допомогою флуоресцентної ангіографії, в даному дослідженні вдалося досягти вкрай низьких показників неспроможності анастомозу – це ускладнення виникло всього у 2 пацієнтів (1,4 %) [151].

Індоціанін зелений – це стерильний водорозчинний препарат, який має максимум поглинання в близькохвильовій інфрачервоній області діапазону (830 нм). Після внутрішньовенного введення індоціанін зв'язується з внутрішньосудинними білками плазми та розподіляється по кровотоку. В інфрачервоному світлі препарат флуоресцює і дозволяє визначити в реальному світлі перфузію анастомозованих ділянок кишки. Індоціанін зелений не руйнується у печінці, має короткий час напівелімінації – 2,5-3 хвилини та виводиться із жовчю. Доза для визначення перфузії кишки становить 0,1-0,3 мг/кг.

Застосування флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим у колоректальній хірургії в останні роки набуває все більшого поширення. М.В. Алексєєв і співавт. [152], проаналізувавши 15 ретро- та проспективних досліджень, довели безпечність методики (алергічні реакції на введення препарату виявлені не були), а також простоту та доступність методу (середній час проведення інтраопераційної флуоресцентної ангіографії – 5-7 хвилин; при цьому технічна успішність виконання ФАГ як у відкритій, так і лапароскопічній хірургії склала 97-100 %). Частота неспроможності колоректального анастомозу у пацієнтів основної групи із проведенням ФАГ варіювала від 0 до 10 % (у середньому – 3,7 %), що було достовірно нижчим, ніж у пацієнтів контрольної групи – від 5,3 до 18,2 % ( $p=0,01$ ).

Очевидно, проведення флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим може знижувати частоту неспроможності анастомозу за рахунок адекватної та об'єктивної інтраопераційної оцінки перфузії кишки. Так, зміна обсягу операції шляхом резекції проксимального відрізка кишки (у зв'язку з неадекватним, за даними ФАГ, кровопостачанням) у проаналізованих дослідженнях з кількістю пацієнтів більше 100 відзначена у 4-19 % випадків. Саме в цій «групі ризику» пацієнтів надалі могли виникнути проблеми з анастомозом та розвинулись його



неспроможність. Слід зазначити, що після зміни обсягу резекції у даних пацієнтів неспроможність, як правило, не розвивалася.

### **Висновок за розділом**

При аналізі сучасних даних можливо визначити, що застосування флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим у колоректальній хірургії в останні роки набуває все більшого поширення, а саме, доведена безпечність методики (алергічні реакції на введення препарату виявлені не були), а також простоту та доступність методу (середній час проведення інтраопераційної флуоресцентної ангіографії – 5-7 хвилин; при цьому технічна успішність виконання ІФА як у відкритій, так і лапароскопічній хірургії склала 97-100 %.

Отже, саме удосконалення тактичних і технічних особливостей саме хірургічного втручання, в основі якого є застосування ICG технології може забезпечити вирішення можливостей візуалізації інтрамурального кровотоку ободової та прямої кишки з зоні їх пересічення та накладання анастомозу, що є основним завданням нашого дослідження, а саме, підвищити якість хірургічного лікування раку прямої кишки за рахунок зниження частоти неспроможності швів колоректального анастомозу та якості лімфодисекції при використанні ICG технології і мініінвазивної хірургії.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика хворих та дизайн дослідження

Робота виконана на кафедрі хірургії №1 та урології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України (зав. каф. – д.мед.н., доцент Дука Р.В., науковий керівник – лауреат Державної премії України, Заслужений діяч науки і техніки, д.мед.н., професор Березницький Я.С.). Матеріалом дослідження слугували дані медичної документації (амбулаторних карт, історій хвороби, операційних журналів), сформованих у процесі обстеження, лікування та динамічного спостереження 102 пацієнтів на базі Дніпровського обласного онкологічного диспансеру з урахуванням практичних рекомендацій Європейської асоціації медичних онкологів (ESMO) і міжнародних практичних рекомендацій (NCCN) 2016-2019 років. При цьому цілеспрямований добір клінічного матеріалу в залежності від віку, статі, супутніх захворювань чи інших факторів не проводився.

У дослідження було включено 102 хворих (55 – жіночої і 47 – чоловічої статі) з неопластичними ураженнями (аденокарциномою) дистальних відділів товстої кишки Іа-IV ступеню: 21 (20,6 %) – ректосигмоїдної локалізації, з розташуванням більшої частини пухлини у верхньоампулярному відділі прямої кишки, 34 (33,3 %), 31 (30,4 %) та 16 (15,7 %) – верхньо-, середньо- і нижньоампулярного відділів прямої кишки відповідно, яким у плановому порядку після резекції прямої кишки відновлено природну прохідність кишечника за період з квітня 2016 по червень 2021 року. Вік хворих варіював від 36 до 81 року, середній вік склав ( $M \pm SD$ )  $63,0 \pm 10,0$  років, з них старше 60 років 65,7 % (67 осіб).

В залежності від техніки виконаного оперативного втручання було виділено дві клінічні групи. До I групи (ретроспективної) увійшли 53 хворих

(52,0%) на РПК, яким була виконана лапароскопічна передня резекція прямої кишки з формуванням апаратного колоректального анастомозу по типу «кінець в кінець», а при оцінці життєздатності кишечника та адекватності кровопостачання анастомозованих ділянок застосовувалися загальноприйняті критерії визначення хірургічної тактики: шляхом візуального огляду – за кольором стінки кишки, пульсацією крайової артерії та активністю крововиливу з краю перетнутої кишки, що традиційно вважаються клінічними показниками адекватної васкуляризації. Зазначені хворі склали групу порівняння.

II групу (проспективну, основну) склали 49 хворих (48,0 %), яким виконана аналогічна операція, але перед формуванням анастомозу була проведена флуоресцентна ангіографія (ФАГ) з індоціаніном зеленим (ICG-технологія) з метою об'єктивної оцінки ступеня кровопостачання ділянок кишки, що анастомозуються. Критеріями включення пацієнтів до II групи дослідження були формування колоректального анастомозу циркулярним зшивальним апаратом, технічна можливість проведення флуоресцентної ангіографії та письмова інформована згода пацієнта. Критерії виключення – побічна дія чи алергія на індоціанін зелений або препарати йоду, наявність супутніх захворювань в стадії декомпенсації, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Серед пацієнтів I групи було 22 (41,5 %) чоловіків і 31 (58,5 %) жінок, віком від 40 до 80 років, середній вік –  $62,9 \pm 9,5$  років. У групі II, де застосовувалась ICG–методика, було 25 (51,0 %) чоловіків і 24 (49,0 %) жінок, віком від 36 до 81 років, середній вік –  $63,2 \pm 10,7$  років. Обидві групи були статистично зіставними за віко-статевими характеристиками ( $p > 0,05$ ) (табл. 2.1).

Літній та старечий вік у більшості залучених до дослідження пацієнтів обумовлював і значну кількість супутніх захворювань (табл. 2.2). Так, серед оперованих 102 пацієнтів супутню патологію було діагностовано у 100 (98,0 %) осіб, поліморбідність спостерігалася у 59 (57,8 %) пацієнтів. Найчастіше

відзначено наявність коморбідної патології серцево-судинної системи – 75 (73,5%) пацієнтів (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба). Майже у кожному другому спостереженні виявлялася патологія органів травлення (хронічний панкреатит, холецистит, жовчнокам'яна хвороба, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит та/або дуоденіт, ГЕРХ) і доброякісні новоутворення нирок (кісти) – 46 (45,1 %) і 45 (44,1 %) хворих відповідно. Рідше зустрічалися супутні доброякісні новоутворення печінки (кісти) – 21 (20,6 %), захворювання ендокринної системи (цукровий діабет, патологія щитоподібної залози) – 11 (10,8 %), доброякісні новоутворення передміхурової залози – 10 (9,8 %), захворювання органів сечостатевої та дихальної системи (хронічний пієлонефрит, хронічний простатит, ХОЗЛ) – 5 (4,9 %) пацієнтів. При цьому також не відзначено достовірних відмінностей поміж клінічними групами за частотою супутніх захворювань ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2.1

**Характеристика груп спостережень пацієнтів, радикально оперованих з приводу РПК, за віком і статтю, абс. (%) або  $M \pm SD$**

Показник	Групи дослідження			Відмінності між групами
	Разом (n=102)	I група – порівняння (n=53)	II група – основна (n=49)	
<b>Вік, роки:</b>				
- до 40	3 (2,9%)	1 (1,9%)	2 (4,1%)	$\chi^2 = 1,96;$ $p = 0,855$
- 41 – 50	10 (9,8%)	6 (11,3%)	4 (8,2%)	
- 51 – 60	22 (21,6%)	11 (20,8%)	11 (22,4%)	
- 61 – 70	42 (41,2%)	23 (43,4%)	19 (38,8%)	
- 71 – 80	24 (23,5%)	12 (22,6%)	12 (24,5%)	
- 81 і старше	1 (1,0%)	–	1 (2,0%)	
- середній	$63,0 \pm 10,0$	$62,9 \pm 9,5$	$63,2 \pm 10,7$	$t = 0,14;$ $p = 0,890$
<b>Стать:</b>				
- чоловіча	47 (46,1%)	22 (41,5%)	25 (51,0%)	$\chi^2 = 0,93;$ $p = 0,336$
- жіноча	55 (53,9%)	31 (58,5%)	24 (49,0%)	

**Характер і частота супутніх захворювань у пацієнтів,  
радикально оперованих з приводу РПК, абс. (%)**

Коморбідна патологія	Групи дослідження			Відмінності між групами
	Разом (n=102)	I група – порівняння (n=53)	II група – основна (n=49)	
<b>Захворювання серцево-судинної системи, в т.ч.:</b>	75 (73,5%)	39 (73,6%)	36 (73,5%)	$\chi^2 = 2,21$ ; $p = 0,137$
<i>Ішемічна хвороба серця</i>	58 (56,9%)	31 (58,5%)	27 (55,1%)	$\chi^2 = 0,12$ ; $p = 0,730$
<i>Гіпертонічна хвороба</i>	59 (57,8%)	34 (64,2%)	25 (51,0%)	$\chi^2 = 1,80$ ; $p = 0,180$
<b>Захворювання системи травлення, в т.ч.:</b>	46 (45,1%)	26 (49,1%)	20 (40,8%)	$\chi^2 = 0,70$ ; $p = 0,403$
<i>Жовчнокам'яна хвороба, холецистит</i>	12 (11,8%)	7 (13,2%)	5 (10,2%)	$\chi^2 = 0,22$ ; $p = 0,638$
<i>Гастрит, дуоденіт</i>	29 (28,4%)	17 (32,1%)	12 (24,5%)	$\chi^2 = 0,72$ ; $p = 0,396$
<i>Хронічний панкреатит</i>	5 (4,9%)	3 (5,7%)	2 (4,1%)	$\chi^2 = 0,14$ ; $p = 0,712$
<i>Виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки</i>	3 (2,9%)	1 (1,9%)	2 (4,1%)	$\chi^2 = 0,43$ ; $p = 0,512$
<i>ГЕРХ</i>	8 (7,8%)	6 (11,3%)	2 (4,1%)	$\chi^2 = 1,85$ ; $p = 0,174$
<b>Захворювання ендокринної системи, в т.ч.:</b>	12 (11,8%)	8 (15,1%)	4 (8,2%)	$\chi^2 = 1,18$ ; $p = 0,278$
<i>Цукровий діабет</i>	8 (7,8%)	6 (11,3%)	2 (4,1%)	$\chi^2 = 1,85$ ; $p = 0,174$
<i>Захворювання щитоподібної залози</i>	4 (3,9%)	2 (3,8%)	2 (4,1%)	$\chi^2 = 0,01$ ; $p = 0,936$
<b>Хронічний пієлонефрит, ХОЗЛ</b>	5 (4,9%)	1 (1,9%)	4 (8,2%)	$\chi^2 = 2,15$ ; $p = 0,142$
<b>Доброякісні новоутворення передміхурової залози</b>	10 (9,8%)	3 (5,7%)	7 (14,3%)	$\chi^2 = 2,14$ ; $p = 0,143$
<b>Доброякісні новоутворення яєчника, матки</b>	10 (9,8%)	6 (11,3%)	4 (8,2%)	$\chi^2 = 0,29$ ; $p = 0,592$
<b>Доброякісні новоутворення нирок (кісти)</b>	45 (44,1%)	26 (49,1%)	19 (38,8%)	$\chi^2 = 1,09$ ; $p = 0,296$
<b>Доброякісні новоутворення печінки (кісти)</b>	21 (20,6%)	9 (17,0%)	12 (24,5%)	$\chi^2 = 0,88$ ; $p = 0,349$

Усім хворим проводилось планове лікування супутньої патології, стандартна передопераційна підготовка та хірургічне лікування – лапароскопічна передня резекція прямої кишки з формуванням апаратного колоректального анастомозу по типу «кінець-в-кінець», формуванням протективної ілеостоми, дренажуванням черевної порожнини, виконанням регіонарної лімфодисекції у повному обсязі. На догоспітальному етапі всі пацієнти були обстежені згідно клінічним рекомендаціям щодо лікування злоякісних новоутворень прямої кишки з використанням:

- методів фізикального та лабораторного обстеження (маса тіла, ріст, загальний розгорнутий аналіз крові);
- ректороманоскопії, колоноскопії та іригографії;
- фіброезофагогастроуденоскопії;
- МРТ органів малого тазу;
- УЗД органів черевної порожнини;
- КТ органів грудної і черевної порожнини та органів малого тазу;
- трепан-біопсії пухлини з гістопатологічним дослідженням.

На підставі результатів обстежень встановлювали клінічний діагноз захворювання та обговорювали на онкологічному консилиумі тактику лікування. Стадія пухлинного процесу визначалася за міжнародною класифікацією TNM, редакція 7. Статус «N» встановлювався за даними об'єктивного огляду та комп'ютерної томографії [153].

100 (98,0 %) пацієнтів були направлені на передопераційну пролонговану дистанційну конформну променевою терапію на первинну пухлину та зони регіонарного метастазування СОД 50,4 Гр на фоні прийому капецитабіну, а двом проведено курс НПХТ за схемою «FOLFOX-4». Через 6-8 тижнів після закінчення хіміо-/променевої терапії пацієнтів госпіталізували до відділення онкопроктології Дніпровського обласного онкологічного диспансеру МОЗ України для хірургічного лікування.

Важливою умовою виконання складних лапароскопічних втручань, до яких, безумовно, відносяться операції на товстій кишці, є знання нормальної та

топографічної анатомії органів черевної порожнини та тазу, які слугують основою хірургічної техніки лікування раку прямої кишки.

Кровопостачання прямої кишки забезпечується верхньою прямокишковою артерією, яка є безпосереднім продовженням нижньої брижової артерії, прямуючої в ретроректальний простір порожнини малого тазу та розгалужуючись за прямою кишкою і в її стінках. Артерія постачає кров до верхніх відділів прямої кишки, її гілки анастомозують між собою та з гілками середньої та нижньої прямокишкової (гемороїдальної) артерії.

Середні прямокишкові артерії з однойменними венами підходять до бокових стінок прямої кишки в товщі її бічних зв'язок. Вони частіше відходять від підчеревної артерії, рідше – від внутрішньої соромної артерії. Нижня прямокишкова артерія відходить від внутрішньої соромної артерії в каналі Оллокка, разом з супровідною веною і нервом, утворюючи нижній нейроваскулярний тяж. Артерія ділиться на кілька гілок, які постачають кров внутрішньому замикальному і великому сідничному м'язам, а також леватору заднього проходу і анальному сфінктеру (рис. 2.1) [154].

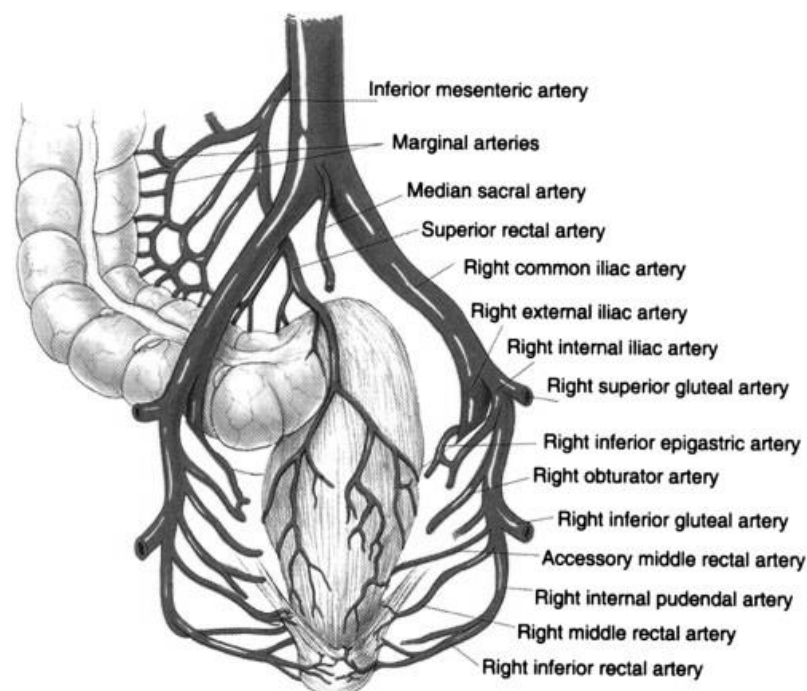


Рис. 2.1. Артеріальне кровопостачання прямої кишки (за A.Barleben et al., 2010 [293])

Венозна кров від прямої кишки до ділянки над аноректальною лінією відтікає в систему ворітної вени, а дистальніше – в систему нижньої порожнистої вени. На думку багатьох авторів, венозний шлях є основним у дисемінації ракових клітин, тому операцію рекомендується розпочинати з легування основного венозного, а не артеріального стовбура. Основні венозні стволи товстої кишки дуже мінливі у своїй будові: їх форми, які найбільш відрізняються одна від одної, можуть мати або сіткоподібну структуру, або характеризуватись роз'єднаним ходом вен (рис. 2.2) [154].

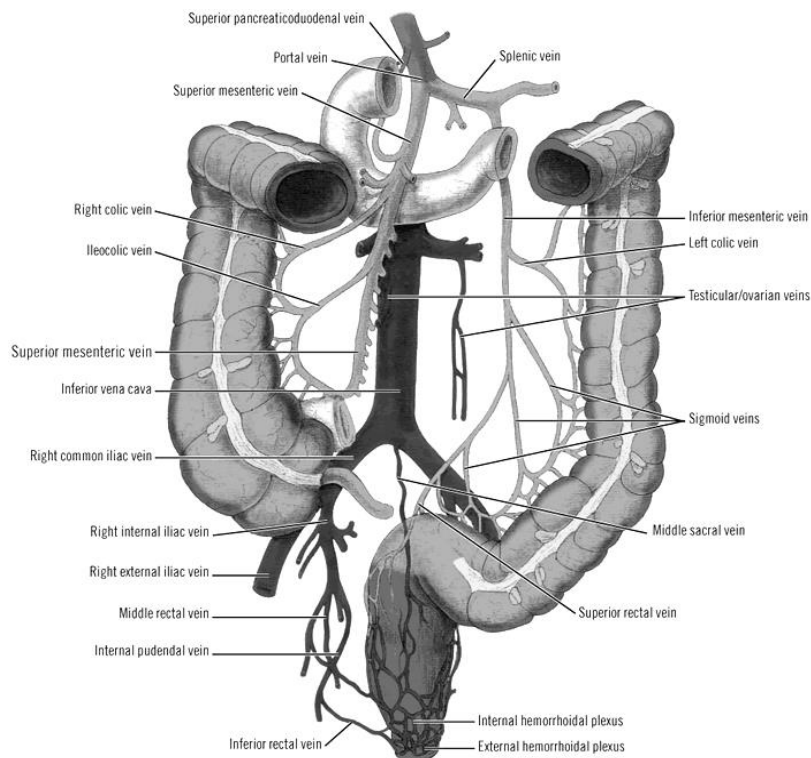


Рис. 2.2. Венозний дренаж прямої кишки (за A.Barleben et al., 2010 [293])

Лімфатичний колектор прямої кишки об'єднує три шляхи лімфовідтоку. Висхідний шлях представлений лімфатичними вузлами, розташованими в місці біфуркації верхньої прямокишкової артерії. Бічні лімфатичні судини відводять лімфу від середньоампулярного відділу прямої кишки (латеральний шлях лімфовідтоку). Розташовані на рівні крижового мису лімфатичні судини і вузли є своєрідним колектором, куди спрямовується лімфа із зони середньої прямокишкової та бічних крижових артерій тощо. По третій групі лімфатичних судин здійснюється лімфодренаж нижньоампулярного відділу прямої кишки та



анального каналу в пахові вузли (низхідний шлях лімфовідтоку). Крім того, безліч анастомозів між лімфатичними судинами прямої кишки сприяє ретроградному відтоку лімфи (рис. 2.3) [154].

Якщо рак ректосигмоїдного і верхньоампулярного відділів прямої кишки практично в 100% випадків метастазує по висхідному і тільки в 1,7-1,8% – латеральним шляхом, то карцинома нижньоампулярного відділу практично однаково часто метастазує в латеральні і висхідні лімфовузли. До того ж, загальна частота лімфогенного метастазування «низького» ректального раку становить 63,2%. Тому очевидна необхідність видалення висхідних лімфовузлів при будь-якій локалізації ректального раку, тоді як латеральна лімфодисекція є виграшною в основному при ураженні нижньоампулярного відділу [77, 154, 155].

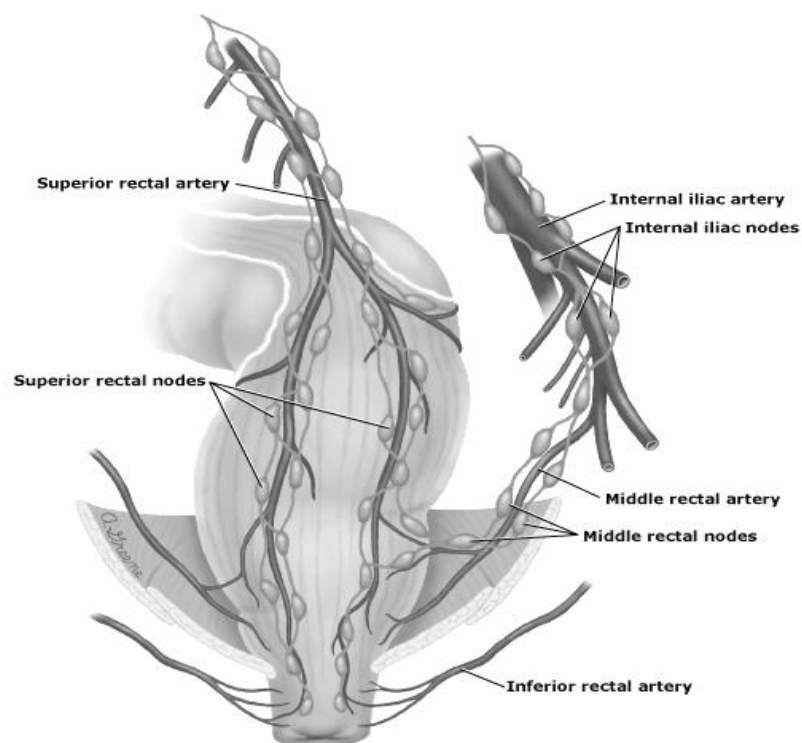


Рис. 2.3. Лімфатичні колектори прямої кишки (за A.Barleben et al., 2010 [154])

Враховуючи можливості застосування ФАГ з індоціаніном зеленим у колоректальній хірургії з метою об'єктивної оцінки перфузії кишкової стінки при формуванні колоректального анастомозу, особливу увагу приділили

визначенню морфологічного субстрату ушкодження мікроциркуляції в проксимальній і дистальній зонах резекції та конкретних компенсаторно-регенераторних механізмів, які були б здатні забезпечити спроможність анастомозу при проведенні оперативних втручань.

У стаціонарі напередодні оперативного втручання для підготовки кишечника застосовували ортоградний кишковий лаваж розчином «Фортранс» об'ємом до 2500 мл. За 12 годин до операції для профілактики тромбоутворення пацієнтам підшкірно вводилося 2850 МО надропарину кальцію.

З використанням відеоендоскопічного обладнання 99 із 102 (97,1 %) пацієнтів виконана лапароскопічна передня резекція прямої кишки з формуванням апаратного колоректального анастомозу по типу «кінець в кінець», а 3 (2,9 %) – лапароскопічна операція з радикальною низькою передньою резекцією прямої кишки та апаратним анастомозом з урахуванням практичних рекомендацій Європейської асоціації медичних онкологів (ESMO) і міжнародних практичних рекомендацій (NCCN) 2016-2019 років. При цьому у всіх пацієнтів оцінювалася як структура і частота інтраопераційних маніпуляцій (об'єм лімфаденектомії, необхідність накладення протективної ілеостоми, зміна меж резекції кишки та місця формування анастомозу, тривалість оперативного втручання), так і післяопераційних параметрів (гнійно-септичні ускладнення, неспроможність швів анастомозу, результати гістопатологічних досліджень, тривалість післяопераційного ліжко-дня). У разі виникнення ускладнень вони фіксувалися, а їх тяжкість оцінювали згідно з класифікацією Clavien-Dindo (табл. 2.3) [157].

Первинною точкою дослідження була частота неспроможності колоректального анастомозу. Основою для вивчення частоти цього ускладнення та виявлення специфічних факторів, що призводили до розвитку НА, слугувала I група пацієнтів, оперованих без застосування інтраопераційної ICG-технології.

Як потенційні передопераційні чинники, які могли б призвести до розвитку неспроможності, проаналізовані наступні показники: стать; вік; індекс маси тіла; стадія пухлинного процесу; відсутність чи наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та ступінь їх ураження; відсутність чи наявність віддалених метастазів; морфологічна верифікація пухлини; розмір пухлини; наявність коморбідної патології (цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, хронічний панкреатит, гастрит та/або дуоденіт тощо). Інтраопераційні фактори, які могли вплинути на неспроможність анастомозу, були представлені наступним чином: рівень формування анастомозу щодо зубчастої лінії; тривалість оперативного втручання. Можливі післяопераційні несприятливі фактори не були розглянуті, оскільки не могли вплинути на інтраопераційну тактику хірурга при виборі способу завершення операції.

Таблиця 2.3

### Класифікація післяопераційних ускладнень за Clavien-Dindo

Ступінь	Характеристика
Ступінь I	Будь-яке відхилення від нормального перебігу післяопераційного періоду без необхідності фармакологічних, хірургічних, ендоскопічних та радіологічних втручань
Ступінь II	Потрібне призначення антибіотикотерапії, додаткової консервативної терапії. Можливі гемотрансфузії та повне парентеральне харчування
Ступінь III	Необхідні хірургічні, ендоскопічні або радіологічні втручання
IIIa	Втручання без загальної анестезії
IIIb	Втручання під загальною анестезією
Ступінь IV	Ускладнення, які загрожують життю (включаючи ускладнення зі сторони ЦНС), що вимагають інтенсивного лікування в реанімаційному відділенні
IVa	Дисфункція одного органу
IVb	Поліорганна недостатність
Ступінь V	Смерть хворого

Післяопераційна оцінка цілісності анастомозу проводилася шляхом пальцевого дослідження. У разі підозри на наявність неспроможності анастомозу, пацієнту додатково виконували комп'ютерну томографію малого тазу або проктографію після трансанального введення контрастної субстанції у просвіт кишки. У випадку цілісності анастомозу (за результатами пальцевого дослідження) через 30 днів після операції пацієнту виконували проктографію з водорозчинною контрастною речовиною з метою виявлення рентгенологічної НА.

Вторинними точками дослідження були оцінка безпеки методики інтраопераційної флуоресцентної ангіографії та технічні аспекти її проведення у 49 пацієнтів, оперованих із використанням ICG-технології.

Загальний дизайн дослідження представлений на рис. 2.4.



Рис. 2.4. Загальний дизайн дослідження

На завершення дослідження відображено результати порівняльного аналізу частоти розвитку неспроможності колоректального анастомозу у ранньому післяопераційному періоді пацієнтів основної групи та групи порівняння, з метою оцінки ефективності досліджуваної технології інтраопераційної флуоресцентної ангіографії як методу визначення життєздатності ділянок кишок, що анастомозуються.

## **2.2. Методи діагностичних досліджень та процедур, що використовувались в роботі**

Програма догоспітального обстеження пацієнтів включала збір анамнезу; пальцеве дослідження прямої кишки; ректороманоскопію; колоноскопію; іригографію; фіброезофагогастродуоденоскопію (ФГДС); трепан-біопсію пухлини з гістопатологічним дослідженням біоптатів; комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки та черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням; магнітно-резонансну томографію малого тазу (МРТ); УЗД органів черевної порожнини.

*Фізикальне дослідження* пацієнтів об'єднувало клінічний огляд; пальпацію, перкусію, аускультацию органів грудної клітки і черевної порожнини; пальпацію периферичних лімфатичних вузлів. Перед виконанням пальцевого дослідження прямої кишки проводився візуальний огляд та пальпація періанальної області, у жінок виконували вагінальне та, при необхідності, бімануальне дослідження.

Пальцеве дослідження прямої кишки проводили у положенні пацієнта на спині. Визначали розташування пухлини по відношенню до окружності кишки, характер росту, розміри, відстань нижнього полюса від зубчастої лінії та краю анального каналу, консистенцію та рухливість пухлини щодо кишкової стінки [158].

*Ендоскопічні дослідження* (ректороманоскопія, колоноскопія, ФГДС) виконувались у відділенні ендоскопічної діагностики та хірургії Дніпровського обласного онкологічного диспансеру.

Ректороманоскопію проводили в положенні пацієнта на спині, на боці або колінно-ліктвовому положенні. Використовували ректороманоскопи KarlStorz (Німеччина) із зовнішнім діаметром тубуса 2 см та довжиною 20 см. Локалізацію нижнього полюса пухлини щодо зовнішнього краю анального каналу та зубчастої лінії визначали за відмітками на ректороманоскопі; крім того, оцінювали розташування по окружності, характер росту та розміри новоутворення.

Для проведення ФГДС застосовувалися відеогастроскопи GIF, Olympus (Японія). ФГДС виконувалася без підготовки, натщесерце, з метою виявлення гострої чи хронічної патології стравоходу, шлунка або дванадцятипалої кишки. Тотальна колоноскопія рекомендувалася всім пацієнтам у разі можливості проведення колоноскопа проксимальніше пухлини з метою виявлення синхронних новоутворень товстої кишки. Під час проведення колоноскопії оцінювали новоутворення, відзначаючи його розміри, локалізацію, наявність ознак малігнізації. Для проведення процедури застосовувалися відеоколоноскоп Ehexa-III, Olympus (Японія) або ЕРКі, Pentax (Японія). Ендоскопічні дослідження проводили як без седації, так і, при необхідності, під внутрішньовенним знеболенням. З метою підготовки шлунково-кишкового тракту до колоноскопії всім хворим рекомендувався прийом препаратів на основі поліетиленгліколю («Форлак», «Лавакол», «Фортранс»). Загальний об'єм розчину, залежно від маси тіла, становив від 3 до 4 літрів; пацієнти приймали препарат напередодні проведення дослідження з 15:00 по 200 мл кожні 15-20 хвилин.

**Рентгенологічні дослідження** виконували у відділенні рентгенодіагностики, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії Дніпровського обласного онкологічного диспансеру. Усім пацієнтам виконували комп'ютерну томографію грудної клітки та черевної порожнини, малого тазу з внутрішньовенним контрастуванням, магнітно-резонансну томографію та проктографію у післяопераційному періоді.

Комп'ютерна томографія органів грудної клітки та черевної порожнини, малого тазу з внутрішньовенним контрастуванням виконувалася з метою виявлення патології в даних областях організму та наявності віддалених метастазів пухлини. КТ виконувалась на апараті Brilliance CT 64, Philips (Німеччина).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) малого тазу виконувалася для встановлення стадії пухлинного росту. При цьому оцінювалася наявність інвазії у стінку кишки, мезоректальну клітковину, сусідні органи, наявність уражених мезоректальних та/або тазових лімфовузлів. МРТ проводили всім пацієнтам, у яких були відсутні протипоказання до проведення даного методу (наявність в організмі металевих сторонніх тіл, імплантів, стентів, кардіостимуляторів). В процесі підготовки до дослідження рекомендували очищення прямої кишки за допомогою клізми. Дослідження проводили на апараті Achieva 1.5T, Philips (Німеччина).

**Проктографія** виконувалася пацієнтам у разі підозри на наявність неспроможності анастомозу після пальцевого післяопераційного дослідження, а також всім пацієнтам у перші 30 днів після операції з метою оцінки частоти рентгенологічної неспроможності колоректального анастомозу. Дослідження проводилося на апараті DX-90, DMS-Arelem (Франція). При проведенні дослідження пряму кишку трансанально заповнювали водорозчинною контрастною речовиною, після чого виконували два знімки – в прямій та бічній проекціях [159, 160].

**Патоморфологічне дослідження** передопераційних біоптатів та видалених операційних препаратів виконували в лабораторії патоморфології. Проведення біоптатів пухлини здійснювалося шляхом фіксації досліджуваного матеріалу в 10% розчині забуференого формаліну, після чого матеріал заливали в парафін Paraplastmedium, Leica (Німеччина), фарбували гематоксиліном та еозином, CD34; гістологічні препарати досліджували при збільшенні  $\times 50$ ,  $\times 100$  та  $\times 200$ . Видалений препарат фіксували шляхом занурення в 5% розчин формаліну на 24 години, після чого поздовжнім

розрізом проводили його розтин. Оцінювали якість мезоректумектомії, розміри пухлини, виконували вимірювання країв резекції. Далі здійснювали стандартну проводку: зневоднення, знежирення та ущільнення в апараті TP 1020, Leica (Німеччина), після чого препарат заливали в парафін на обладнанні TISSUE-TEK, SAKURA (Японія). Мікротомування препарату проводили на апараті Accu-CutSPM, SAKURA (Японія). Після фарбування мікропрепарату гематоксиліном та еозином проводили його мікроскопічне дослідження зі збільшенням  $\times 40$  та  $\times 240$ . За наявності злоякісності визначали глибину інвазії, ступінь диференціювання, наявність лімфоваскулярної та периневральної інвазії. При дослідженні лімфатичних вузлів визначалися їх колір, розміри та локалізація. Крім того, оцінювалась латеральна межа росту пухлини з урахуванням її поширення, лімфовузлів та депозитів новоутворення в мезоректальній клітковині. Стадіювання раку прямої кишки здійснювали відповідно до класифікації TNM (7-а редакція) [153], за результатами якого визначалася стадія онкологічного захворювання по UICC.

Зразки для дослідження морфологічних змін і стану мікроциркуляторного русла стінки прямої кишки в зоні її резекції та формування анастомозу у хворих на колоректальний рак після перенесеної променевої неoad'ювантної терапії також отримували під час операції з використанням ICG-технології. Видалений інтраопераційний матеріал фіксували в 10%-ному розчині забуференого формаліну, після чого здійснювали його стандартну проводку: зневоднення та ущільнення в апараті TP 1020 (Leica, Німеччина), заливали в парафін на обладнанні TISSUE-TEK (SAKURA, Японія). Зрізи завтовшки 5 мкм виготовляли на мікротомі Accu-CutSPM (SAKURA, Японія). Після фарбування гематоксиліном та еозином проводили мікроскопічне дослідження при збільшеннях  $\times 50$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$  та  $\times 400$ . Кількісний морфологічний аналіз гістологічних структур кишки в зонах резекції та демаркації здійснювали на цифрових зображеннях з використанням програмного пакету ImageJ 1,47v [161] з урахуванням загальних принципів стереометричного аналізу [162].



*Флуоресцентну ангіографію* з індоціаніном зеленим проводили інтраопераційно перед формуванням апаратного колоректального анастомозу. Для цього спочатку хірургом на основі суб'єктивної оцінки життєздатності проксимальної анастомозованої ділянки кишки намічався рівень її перетину. В подальшому внутрішньовенно вводилося 5 мг індоціаніну зеленого, розведеного 1 мл фізіологічного розчину. Протягом 3-4 хвилин препарат розподілявся по кровотоку, після чого проводилася оцінка перфузії ділянок, що анастомозуються, за інтенсивністю флюоресценції (світіння) шляхом лапароскопічної візуалізації в ближній інфрачервоній області спектру. Як джерело активуючого інфрачервоного випромінювання і реєстратора відповідної флюоресценції використовувалася система флуоресцентної візуалізації IC-Flow™ Imaging System компанії Diagnostic Green (Німеччина) (рис. 2.5).



Рис. 2.5. Камера Diagnostic Green IC-Flow, яка застосовувалася в дослідженні

У випадку адекватної флюоресценції кишка перетиналася на наміченому рівні, у її просвіт встановлювали головку зшивального апарату та формували анастомоз. У разі неадекватного світіння індоціаніну зеленого на наміченому рівні, за результатами флуоресцентної ангіографії, рівень перетину кишки змінювали в більш проксимальному напрямку.

### 2.3. Статистичні методи обробки результатів дослідження

Результати чинного дослідження були піддані статистичній обробці з використанням методів непараметричного та параметричного аналізу [163, 164]. Статистична обробка результатів виконана з використанням пакету комп'ютерних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (ліцензійний номер AGAR 909 E415822FA).

Перевірка закону розподілу кількісних даних проводилась за критерієм Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі варіаційного ряду параметри центральної тенденції оцінювали за допомогою середньої арифметичної величини ( $M$ ), її стандартної похибки ( $m$ ) та стандартного відхилення ( $SD$ ), меж 95 % довірчого інтервалу (95 % CI, від англ. «confidence interval»); при ненормальному розподілі розраховували медіану ( $Me$ ) та інтерквартильний розмах ( $LQ - HQ$ ). Порівняння середніх величин при нормальному розподілі проводили за  $t$ -критерієм Стьюдента, в інших випадках – за  $U$ -критерієм Манна-Уїтні. При множинних порівняннях кількох груп використовували поправку Бонфероні на число порівнянь. Відмінності в категоріальних величинах оцінювали за допомогою критерію  $\chi$ -квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ) та двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Для встановлення та оцінки тісноти зв'язку між показниками застосовано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ).

Для виявлення предикторів розвитку неспроможності анастомозу використовували логістичну регресію з обчисленням показників відношення шансів (ВШ, англ. odds rates – OR) з 95 % довірчими інтервалами (ДІ). Критичний рівень статистичної значущості ( $p$ ) при перевірці усіх гіпотез приймався  $< 0,05$ , тенденцію визначали при  $p < 0,1$ .

## РОЗДІЛ 3

### **АНАЛІЗ ЯКОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ ТА ВИКОНАННЯ В ХОДІ ОПЕРАЦІЇ ОБСЯГУ ЛІМФОДИСЕКЦІЇ І ПРОЯВІВ НЕСПРОМОЖНОСТІ ШВІВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗУ**

Останні два десятиліття ознаменувалися бурхливим розвитком лапароскопічної техніки, яка знайшла широке застосування і в колоректальній хірургії. Використання лапароскопічного доступу при операціях на прямій кишці знижує травматичність втручання, скорочує строки перебування хворого в стаціонарі, зменшує потребу в знеболюванні та частоту проявів ранніх післяопераційних ускладнень, не впливаючи при цьому на рівень онкологічної безпеки [3, 36, 40].

Проте наразі продовжує залишатися дискусійним об'єм лімфодисекції при раку прямої кишки. Виконання розширеної аорто-клубово-тазової лімфаденектомії вважається виграшним при клінічній III стадії та пухлинах, локалізованих проксимальніше 5 см від анального каналу, тоді як в інших випадках тотальна мезоректумектомія без латеральної лімфодисекції є достатньою для досягнення належного контролю та збереження функції автономних нервів при раку прямої кишки [155, 156].

Крім того, і дотепер остаточно не усунено проблеми високої післяопераційної частоти неспроможності колоректальних анастомозів, що обумовлено різним ступенем оснащення установ, які займаються хірургічним лікуванням РПК, технікою виконання операцій, способом формування анастомозів, веденням післяопераційного періоду тощо [202].

Зважаючи на вищевикладене, метою чинного етапу дослідження була оцінка результатів догоспітального етапу досліджень хворих на РПК з урахуванням техніки оперативного втручання та ретроспективний аналіз якості

хірургічного лікування раку прямої кишки та проявів неспроможності швів колоректального анастомозу.

### **3.1. Результати клінічних, функціональних та інструментальних досліджень пацієнтів, радикально оперованих з приводу раку прямої кишки**

До аналізу залучені результати комплексного обстеження та лікування 102 пацієнтів, розподілених на 2 групи в залежності від техніки виконаної лапароскопічної передньої резекції прямої кишки з формуванням апаратного колоректального анастомозу по типу «кінець в кінець»: І група – 53 пацієнти (52,0 %), яким при оцінці адекватності кровопостачання анастомозованих ділянок застосовувалися загальноприйняті критерії визначення хірургічної тактики, та ІІ група – 49 (48,0 %) пацієнтів, яким виконана аналогічна операція із застосуванням технології флуоресцентної ангіографії. Детальна характеристика дизайну дослідження та його інтраопераційні особливості, а також характеристика виділених клінічних груп за віком, статтю пацієнтів та наявними супутніми захворюваннями представлені у підрозділах 2.1 і 2.2.

Крім того, обидві клінічні групи були статистично однорідними ( $p > 0,05$ ) за величиною масо-ростового індексу (ІМТ) та ступенем анестезіологічного ризику за шкалою Американської асоціації анестезіологів (ASA), які можуть впливати на результати хірургічного лікування хворих на РПК (табл. 3.1). Слід зазначити, що надлишкову масу тіла (ІМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) мали 42 (41,2 %) пацієнта.

Надалі в обох групах дослідження проводилася оцінка безпосередніх результатів обстеження і лікування на підставі аналізу характеру та поширеності пухлинного росту, локалізації та стадії неопластичного процесу, результатів патоморфологічного дослідження видалених препаратів.

Згідно узагальненим результатам передопераційного обстеження 102 пацієнтів, наведеним у табл. 3.2, непластичний процес локалізувався в

ректосигмоїдній зоні у 21 (20,6 %), нижньоампулярному – у 16 (15,7 %), середньоампулярному – у 31 (30,4 %) та верхньоампулярному відділах прямої кишки – у 34 (33,3 %) випадків спостереження. При цьому, як свідчать результати трепанобіопсії, пухлина мала характер високо-диференційованої аденокарциноми (АК) у 20 (19,6 %), помірно-диференційованої – у 76 (74,5 %), низько-диференційованої – у 5 (4,9 %) та недиференційованої – у 1 (1,0 %) пацієнтів.

Таблиця 3.1

**Характеристика груп спостережень пацієнтів за масо-ростовим індексом та ступенем анестезіологічного ризику, абс. (%) або  $M \pm SD$**

Показник	Разом (n=102)	Групи дослідження		Відмінності між групами
		I група – порівняння (n=53)	II група – основна (n=49)	
<i>Анестезіологічний ризик за шкалою ASA:</i>				
- клас I	47 (46,1%)	26 (49,0%)	21 (42,9%)	$\chi^2 = 0,79;$ $p = 0,675$
- клас II	52 (51,0%)	25 (47,2%)	27 (55,1%)	
- клас III	3 (2,9%)	2 (3,8%)	1 (2,0%)	
<i>Масо-ростовий індекс (ІМТ), кг/м<sup>2</sup>:</i>				
18,5 - 24,9	60 (58,8%)	29 (54,7%)	31 (63,3%)	$\chi^2 = 0,77;$ $p = 0,381$
25 - 29,9	42 (41,2%)	24 (45,3%)	18 (36,7%)	
- середній	24,1 $\pm$ 2,3	24,3 $\pm$ 2,1	23,8 $\pm$ 2,5	$t = 1,03;$ $p = 0,306$

Стадія онкологічного захворювання за UICC відповідала I (T1-2 N0M0) – у 7 (6,9 %), II (T3-4 N0M0) – у 43 (42,2 %), III (T1-4 N1-3M0) – у 49 (48,0 %) та IV (T1-4 N0-3M1) – у 3 (2,9 %) пацієнтів. Передопераційну хіміо-/променеу терапію (продовжану дистанційну конформну променеу терапію на первинну пухлину та зони регіонарного метастазування СОД 50,4 Гр на фоні прийому капецитабіну) було проведено 100 (98,0 %) пацієнтам, а двом проведено курс неoad'ювантної поліхіміотерапії за схемою «FOLFOX-4».

Як свідчать отримані із застосуванням критерію  $\chi$ -квадрат Пірсона результати, порівнювані групи за локалізацією та стадією неопластичного процесу, ступенем диференціювання аденокарциноми, а також характером

передопераційної хіміо-/променевої терапії статистично значимих відмінностей не мали (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Аналіз функціональних та інструментальних передопераційних досліджень у пацієнтів з РПК, абс. (%)**

Показники передопераційного дослідження		Разом (n=102)	Групи дослідження		Відмінності між групами
			I група – порівняння (n=53)	II група – основна (n=49)	
Локалізація тумору	<i>Ректосигма</i>	21 (20,6 %)	8 (15,1 %)	13 (26,5 %)	$\chi^2 = 3,58;$ $p = 0,311$
	<i>Нижньоампулярний РПК</i>	16 (15,7 %)	11 (20,7 %)	5 (10,2 %)	
	<i>Середньоампулярний РПК</i>	31 (30,4 %)	17 (32,1 %)	14 (28,6 %)	
	<i>Верхньоампулярний РПК</i>	34 (33,3 %)	17 (32,1 %)	17 (34,7 %)	
Характер процесу	<i>Високо-диференційована АК</i>	20 (19,6 %)	10 (18,9 %)	10 (20,4 %)	$\chi^2 = 1,26;$ $p = 0,740$
	<i>Помірно-диференційована АК</i>	76 (74,5 %)	40 (75,4 %)	36 (73,5 %)	
	<i>Низько-диференційована АК</i>	5 (4,9 %)	2 (3,8 %)	3 (6,1 %)	
	<i>Недиференційована АК</i>	1 (1,0 %)	1 (1,9 %)	–	
Стадія захворювання	<i>I</i>	7 (6,9 %)	4 (7,5 %)	3 (6,1 %)	$\chi^2 = 0,53;$ $p = 0,913$
	<i>II</i>	43 (42,2 %)	21 (39,6 %)	22 (44,9 %)	
	<i>III</i>	49 (48,0 %)	26 (49,1 %)	23 (47,0 %)	
	<i>IV</i>	3 (2,9 %)	2 (3,8 %)	1 (2,0 %)	
Передопераційна ХПТ	<i>НХПТ</i>	100 (98,0 %)	52 (98,1 %)	48 (98,0 %)	$\chi^2 = 0,003;$ $p = 0,955$
	<i>ПХТ</i>	2 (2,0 %)	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)	

Усім пацієнтам обох груп виконана лапароскопічна передня резекція прямої кишки та формування апаратного колоректального анастомозу по типу «кінець в кінець», сформована превентивна стома, виконана лімфаденектомія. Тривалість операції коливалась 125 до 310 хвилин з медіаною 200,5 (186 - 231) хвилина. В тому числі тривалість операції в групі порівняння коливалась від

175 до 310 хвилин, медіана – 210 (195 – 235) хв., а в основній групі показник варіював від 125 до 310 хв. з медіанним значенням 190 (175 – 230) хв. при  $p = 0,003$  за U-критерієм.

За допомогою патоморфологічного дослідження інтраопераційного матеріалу прямої кишки, отриманого під час виконання лапароскопічної передньої резекції прямої кишки з формуванням апаратного анастомозу, було оцінено ефективність передопераційної хіміо-/променевої терапії у хворих на РПК. Повний лікувальний патоморфоз новоутворення (за Ryan) реєструвався у 12 (11,7%) випадках, майже повний – у 6 (5,9%), частковий – у 78 (76,5%) та незначний – у 6 (5,9%) пацієнтів. Водночас, проростання пухлиною всіх шарів стінки кишки було виявлено у 93 (91,2%) пацієнтів, а поширення неопластичного процесу на жирову клітковину – у 37 (36,3%), брижу – у 13 (12,7%) чи параректальну клітковину – у 18 (17,6%) випадків спостереження (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Результати патоморфологічних досліджень у пацієнтів, радикально оперованих з приводу РПК, абс. (%)**

Показник		Разом (n=102)	Групи дослідження		Відмінності між групами
			I група – порівняння (n=53)	II група – основна (n=49)	
Лікувальний патоморфоз	Повний	12 (11,7 %)	7 (13,2 %)	5 (10,2 %)	$\chi^2 = 0,23$ ; $p = 0,973$
	Майже повний	6 (5,9 %)	3 (5,7 %)	3 (6,1 %)	
	Частковий	78 (76,5 %)	40 (75,4 %)	38 (77,6 %)	
	Незначний	6 (5,9 %)	3 (5,7 %)	3 (6,1 %)	
Проростання пухлиною всієї товщі стінки кишки		93 (91,2 %)	48 (90,6 %)	45 (91,8 %)	$\chi^2 = 0,05$ ; $p = 0,821$
Гіперплазія лімфоїдної тканини		35 (34,3 %)	16 (30,2 %)	19 (38,8 %)	$\chi^2 = 0,83$ ; $p = 0,361$
Поширеність процесу	Жирова клітковина	37 (36,3 %)	16 (30,2 %)	21 (42,9 %)	$\chi^2 = 1,77$ ; $p = 0,184$
	Брижа	13 (12,7 %)	7 (13,2 %)	6 (12,2 %)	$\chi^2 = 0,02$ ; $p = 0,884$
	Параректальна клітковина	18 (17,6 %)	11 (20,8 %)	7 (14,3 %)	$\chi^2 = 0,73$ ; $p = 0,392$

Загальна кількість видалених лімфовузлів у хворих на РПК обох груп становила 1038, у середньому – 10 (8 – 12) лімфовузлів на одного хворого, в тому числі в I групі – 11 (8 – 13), в II групі – 9 (7 – 11) лімфовузлів при  $p = 0,05$  за U-критерієм. Ознаки метастатичного ураження (МТС) регіонарних лімфовузлів виявлені в 32 (31,4 %) пацієнтів, з них у 17 (32,1 %) пацієнтів I групи і у 15 (30,6 %) осіб II групи ( $p = 0,874$  за  $\chi^2$ ).

Безпосередній підрахунок кількості метастатичних лімфовузлів, а також аналіз співвідношення числа метастатичних лімфовузлів до видалених може дозволити не тільки детальніше оцінити ступінь регіонарної поширеності метастатичного процесу, а й адекватність обсягу лімфаденектомії. При цьому з аналізу навмисно були виключені зразки N0 з метою забезпечити адекватність результатів саме за наявності метастатичного ураження, оскільки саме в цьому випадку важливо оцінити адекватність обсягу лімфаденектомії. Продемонстровано, що у досліджуваній вибірці з 32 пацієнтів з регіонарним метастатичним поширенням пухлинного процесу кількість уражених лімфовузлів коливалася від 1 до 10 з медіаною 2 (1 – 3) лімфовузла з МТС. У відсотковому співвідношенні метастатичних лімфовузлів до числа видалених медіана склала 16,2 (11,1 – 26,1) % (табл. 3.4). Тобто, у третини хворих на РПК, яким проведено радикальну операцію лапароскопічним доступом з видаленням у середньому 10 (8 – 12) лімфовузлів у одного хворого, можливо очікувати виявлення пухлинних клітин в 2 (1 - 3) лімфовузлах.

З метою встановлення та оцінки тісноти зв'язку між різними показниками, що зіставлялися (загальна характеристика хворих, характер та поширеність пухлинного росту, локалізація та стадія неопластичного процесу, тривалість операції, результати гістопатологічного дослідження видалених препаратів тощо), проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ) (табл. 3.5, 3.6).



Таблиця 3.4

**Результати гістопатологічних досліджень лімфовузлів у пацієнтів, радикально оперованих з приводу РПК, абс. (%) або Ме (LQ - HQ)**

Показник	Разом (n=102)	Групи дослідження		Відмінності між групами
		I група – порівняння (n=53)	II група – основна (n=49)	
Середня кількість видалених лімфовузлів на 1 хворого	10 (8 – 12)	11 (8 – 13)	9 (7 – 11)	U = 1010; p = 0,050*
Кількість хворих з метастатичним ураженням лімфовузлів, в т.ч.:	32 (31,4 %)	17 (32,1 %)	15 (30,6 %)	$\chi^2 = 0,79$ ; p = 0,675
- середня кількість лімфовузлів з МТС на 1 хворого	2 (1 – 3)	2 (1 – 4)	1 (1 – 3)	U = 81; p = 0,065
- середня частка лімфовузлів з МТС серед видалених, %	16,2 (11,1 – 26,1)	22,2 (12,5 – 33,3)	12,5 (11,1 – 23,1)	U = 92,5; p = 0,185

Примітка. \* - відмінності показників у групах статистично достовірні

Встановлено, що при частковому або незначному лікувальному патоморфозі частіше спостерігалось метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,018$ ) і проростання пухлиною всієї товщі стінки кишки ( $r_s = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ), тоді як при повному або майже повному – поширення пухлинного процесу частіше не виявлялося ( $r_s = -0,39$  при  $p < 0,001$ ) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Оцінка кореляційного зв'язку окремих показників перед- та інтраопераційних досліджень з лікувальним патоморфозом<sup>1</sup> пухлини (n = 102)**

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ )	p -рівень
Жіноча стать	0,10	0,331
Вік	0,02	0,824

## Продовження табл. 3.5

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ )	p -рівень
Жіноча стать	0,10	0,331
Вік	0,02	0,824
Індекс маси тіла	0,06	0,522
Патоморфологічна стадія T	0,20	0,048 *
Патоморфологічна стадія N	0,00	0,982
Патоморфологічна стадія M	0,05	0,633
Супутня патологія	-0,04	0,698
Тривалість операції	0,02	0,831
Зміна місця анастомозу	-0,06	0,525
Кількість видалених лімфовузлів	0,07	0,471
Кількість МТС лімфовузлів	0,24	0,018 *
Поширення росту пухлини	0,23	0,020 *
Проростання усіх шарів стінки кишки	0,41	0,001 *

Примітки: <sup>1</sup> - патоморфоз повний (0), майже повний (1), частковий (2) або незначний (3),  
\* - статистично значимий коефіцієнт кореляції ( $p < 0,05$ )

Таблиця 3.6

**Оцінка кореляційного зв'язку окремих показників перед- та інтраопераційних досліджень з локалізацією пухлини в ректосигмі (n = 102)**

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ )	p -рівень
Жіноча стать	0,13	0,192
Вік	-0,07	0,492
Індекс маси тіла	0,08	0,455
Патоморфологічна стадія T	0,18	0,076
Патоморфологічна стадія N	-0,16	0,110
Патоморфологічна стадія M	0,20	0,046 *
Супутня патологія (панкреатит)	0,22	0,025 *
Тривалість операції	-0,13	0,204
Зміна місця анастомозу	-0,09	0,376
Кількість видалених лімфовузлів	0,10	0,325
Кількість МТС лімфовузлів	0,08	0,449
Поширення росту пухлини	0,31	0,001 *

Примітка.\* - статистично значимий коефіцієнт кореляції ( $p < 0,05$ )

До того ж, поширення росту пухлин та метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів частіше реєструвалося у разі ректосигмоїдної локалізації аденокарциноми ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,001$  і  $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,046$  відповідно); окрім того, така топографія непластичного процесу характеризувалася частішими випадками діагностування коморбідної патології ШКТ, зокрема, панкреатиту ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,025$ ).

### **3.2. Ускладнення хірургічного лікування раку прямої кишки у вигляді неспроможності апаратного анастомозу**

Оскільки аналіз відкритих літературних публікацій свідчить, що товсто-товстокишкові анастомози найбільш схильні до неспроможності [2, 23, 24, 114], першочергове завдання чинного етапу дослідження полягало у вивченні основних факторів, що призводять до її розвитку. Для цього до ретроспективного аналізу були залучені дані 53 пацієнтів зі встановленим злоякісним новоутворенням прямої кишки, яким виконано лапароскопічні оперативні втручання із первинним відновленням кишкової безперервності.

За результатами післяопераційного пальцевого дослідження, підтвердженого даними проктографії чи комп'ютерної томографії, у 9 із 53 пацієнтів (17,0 %) I групи в ранньому післяопераційному періоді реєструвався розвиток неспроможності швів анастомозу, тоді як подібного ускладнення не виявлялося у 100 % пацієнтів II групи, оперованих із застосуванням технології інтраопераційної флуоресцентної ангіографії ( $p = 0,003$  за критерієм FET).

Відповідно до даних наукових літературних публікацій, було визначено список предикторів, які могли б призвести до розвитку неспроможності. Як потенційні передопераційні чинники, розглянуто наступні показники:

- стать (чоловіча або жіноча);
- вік;
- індекс маси тіла;
- стадія пухлинного процесу (I, II, III, IV);
- T – поширення первинної пухлини (1, 2, 3, 4);

- N – відсутність чи наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та ступінь їх ураження (1, 2, 3);
- M – відсутність чи наявність віддалених метастазів (0, 1);
- морфологічна верифікація пухлини;
- розмір пухлини;
- супутня патологія (цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, хронічний панкреатит, гастрит та/або дуоденіт тощо).

Інтраопераційні фактори, які могли вплинути на спроможність анастомозу та реєстровані як потенційні чинники, були представлені наступним чином:

- рівень формування анастомозу щодо зубчастої лінії;
- тривалість оперативного втручання;
- флуоресцентна ангіографія.

Можливі післяопераційні несприятливі фактори не були розглянуті, оскільки не могли вплинути на інтраопераційну тактику хірурга при виборі способу завершення операції.

Для подальшого аналізу взаємозв'язку неспроможності анастомозу (НА) із вищезазначеними предикторами попередньо проведено розподіл пацієнтів на дві групи порівняння – з НА ( $n = 9$ ) та ті, у яких розвитку даного ускладнення не спостерігалось ( $n = 44$ ). Результати аналізу кореляційного зв'язку факторів ризику з частотою розвитку неспроможності анастомозу в ранньому післяопераційному періоді представлені у табл. 3.7.

За результатами проведеного порівняльного аналізу нами не виявлено статистично значимих зв'язків між частотою розвитку неспроможності коло-ректального анастомозу у хворих на РПК та більшістю досліджуваних предикторів ( $p > 0,1$ ). Водночас продемонстровано тенденцію ( $p < 0,1$ ) до збільшення частоти неспроможності анастомозу в ранньому післяопераційному періоді у осіб чоловічої статі – 27,3 % проти 9,7 % у жінок ( $r_s = 0,23$  при  $p = 0,096$ ) та локалізації пухлини у ректосигмоїдному відділі ПК – 37,5 % проти 13,3 % інших локалізацій ( $r_s = 0,23$  при  $p = 0,097$ ).

**Характеристика факторів ризику у пацієнтів з наявністю неспроможності апаратного колоректального анастомозу (n = 53)**

Фактор ризику		Частота НА, n <sub>1</sub> / n <sub>2</sub> (%)	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r <sub>s</sub> )	p
<b>Стать</b>	<i>Жінки</i>	3/ 31 (9,7%)	0,23	0,096**
	<i>Чоловіки</i>	6/ 22 (27,3%)		
<b>Вік</b>	<i>До 60 років включно</i>	4/ 18 (22,2%)	-0,10	0,471
	<i>Старше 60 років</i>	5/ 35 (14,3%)		
<b>Індекс маси тіла</b>	<i>До 25 кг/м<sup>2</sup></i>	3/ 29 (10,3%)	0,19	0,161
	<i>25 кг/м<sup>2</sup> і більше</i>	6/ 24 (25,0%)		
<b>Розмір пухлини</b>	<i>До 42,5 мм включно</i>	3/ 22 (13,6%)	0,08	0,588
	<i>Більше 42,5 мм</i>	6/ 31 (19,4%)		
<b>Супутня патологія:</b>				
<b>Цукровий діабет</b>	<i>Так</i>	2/ 6 (33,3%)	0,16	0,266
	<i>Ні</i>	7/ 47 (14,9%)		
<b>Ішемічна хвороба серця</b>	<i>Так</i>	4/ 31 (12,9%)	-0,13	0,358
	<i>Ні</i>	5/ 22 (22,7%)		
<b>Гіпертонічна хвороба</b>	<i>Так</i>	5/ 34 (14,7%)	-0,08	0,564
	<i>Ні</i>	4/ 19 (21,1%)		
<b>Хронічний панкреатит</b>	<i>Так</i>	1/ 3 (33,3%)	0,11	0,447
	<i>Ні</i>	8/ 50 (16,0%)		
<b>Гастрит, дуоденіт</b>	<i>Так</i>	5/ 17 (29,4%)	0,23	0,101
	<i>Ні</i>	4/ 36 (11,1%)		
<b>Локалізація пухлини</b>	<i>Ректосигма</i>	3/ 8 (37,5%)	0,23	0,097**
	<i>Нижньоампулярний РПК</i>	3/ 11 (27,3)	0,14	0,316
	<i>Середньоампулярний РПК</i>	1/ 17 (5,9%)	-0,20	0,145
	<i>Верхньоампулярний РПК</i>	2/ 17 (11,8%)	-0,10	0,368
<b>Поширеність процесу на брижу</b>	<i>Так</i>	3/ 7 (42,9%)	0,27	0,05 *
	<i>Ні</i>	6/ 46 (13,0%)		
<b>Висота анастомозу від анокутанної лінії</b>	<i>До 6,5 см включно</i>	6/ 23 (26,1%)	-0,21	0,126
	<i>Більше 6,5 см</i>	3/ 30 (10,0%)		
<b>Тривалість операції</b>	<i>До 210 хвилин включно</i>	7/ 35 (20,0%)	-0,11	0,419
	<i>Більше 210 хвилин</i>	2/ 18 (11,1%)		

Примітки: n<sub>1</sub>/ n<sub>2</sub> – кількість випадків НА у вибірці з даним фактором ризику / загальна чисельність цієї вибірки; \* - статистично значимий коефіцієнт кореляції (p < 0,05), \*\* – тенденція до статистичної значущості коефіцієнта кореляції (p < 0,1)

При поширенні пухлинного процесу на клітковину брижи частота розвитку неспроможності апаратного колоректального анастомозу була збільшеною в 3,3 рази – 42,9 % проти 13,0 % в інших випадках ( $r_s = 0,27$  при  $p = 0,05$ ). Слід відзначити, що в двох з 3-х випадків НА у хворих (чоловічої статі) з ректосигмоїдним РПК мав місце поширений неопластичний процес (T3N2M1, T4N1M0), проростанням усіх шарів стінки кишки та розповсюдженням на клітковину брижі.

Отримані результати можуть свідчити про слабкий вплив характеристик пацієнта та неопластичного процесу у прямій кишці на ймовірність розвитку неспроможності апаратного колоректального анастомозу при лапароскопічній передній резекції прямої кишки з формуванням апаратного колоректального анастомозу по типу «кінець в кінець». На противагу цьому, інтраопераційне проведення флуоресцентної ангіографії у пацієнтів, радикально оперованих з приводу РПК, можна вважати методом профілактики НА, оскільки за результатами, представленими в розділі 5, використання названої технології унеможливило розвиток неспроможності анастомозу в ранньому післяопераційному періоді у 100 % осіб зазначеної категорії.

### **Висновок за розділом 3**

Згідно узагальненим результатам аналізу даних обстеження та комплексного лікування 102 пацієнтів з приводу раку прямої кишки, групи дослідження були сформовані однорідними і за показниками віку, статі, індексу маси тіла, характеру та поширеності пухлинного росту, локалізації та стадії неопластичного процесу статистично значимих відмінностей не мали ( $p > 0,05$ ). При цьому виявлено наявність статистично значимого кореляційного зв'язку ректосигмоїдної локалізації неопластичного процесу, а також виразності пухлинної відповіді на передопераційну хіміо-/променеу терапію і кількістю метастатично уражених регіонарних лімфовузлів.

Результати проведеного ретроспективного аналізу предикторів неспроможності колоректального анастомозу свідчать, що факторами ризику виникнення зазначеного ускладнення можуть бути чоловіча стать ( $p = 0,096$ ), локалізація пухлини у ректосигмоїдному відділі ПК ( $p = 0,097$ ) з поширенням неопластичного процесу на клітковину брижи ( $p = 0,05$ ).

За матеріалами даного розділу оприлюднені наступні роботи [165, 166, 167]:

## РОЗДІЛ 4

### **ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРЯМОЇ КИШКИ В ЗОНІ ДЕМАРКАЦІЇ ТА РЕЗЕКЦІЇ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ПРОМЕНЕВУ ТА НЕОАД'ЮВАНТНУ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЮ**

Метою чинного розділу роботи було вивчення морфологічних змін і стану мікроциркуляторного русла стінки прямої кишки в зоні її резекції та формування анастомозу у хворих на колоректальний рак після перенесеної променевої неоад'ювантної терапії.

Досліджено ділянки прямої кишки хворих на РПК, яким перед формуванням колоректального анастомозу проводили пролонговану дистанційну конформну променеви терапію на первинну пухлину та зони регіонарного метастазування СОД 50,4 Гр на фоні прийому капецитабіну. Зразки для дослідження отримували під час виконання лапароскопічної передньої резекції прямої кишки з формуванням апаратного анастомозу. Для аналізу використовували дві ділянки кишки – проксимальніше від межі адекватної флюоресценції (зона резекції) та дистальніше (зона демаркації). Для контролю використовували інтраопераційний матеріал прямої кишки, отриманий під час операцій у хворих без онкологічної патології.

Кількісний морфологічний аналіз гістологічних структур кишки в зонах резекції та демаркації здійснювали на цифрових зображеннях з використанням програмного пакету ImageJ 1,47v з урахуванням загальних принципів стереометричного аналізу. Визначали такі параметри: висота епітеліоцитів слизової оболонки, відносна кількість зруйнованих епітеліоцитів, зовнішній і внутрішній діаметри артеріол слизового, підслизового, міжм'язового сплетень, діаметри гемокапілярів вісцерального та соматичного типів, зовнішній діаметр венул слизової та м'язової оболонок, відносний об'єм мікросудин і чисельна щільність ядер ендотеліоцитів слизової та м'язової оболонок, площа



поперечного перетину міоцита та відносна кількість зруйнованих міоцитів м'язової оболонки.

Встановлено, що у зоні резекції прямої кишки у складі слизової оболонки колоректальної зони загальна гістоархітектоніка та поверхня епітелію не відрізнялись від групи контролю (рис. 4.1, 4.2). Епітеліальна пластинка разом з базальною мембраною зберігали цілісність. За розмірами деякі стовпчасті епітеліоцити і келихоподібні клітини були невеликими, з помірними ознаками гіпотрофії, просвітленою цитоплазмою, проте середнє значення висоти ентероцитів не відрізнялось у статистично вагомому ступені від контролю. Відносна кількість зруйнованих епітеліоцитів у складі кишкових крипт була незначною, складаючи в середньому ( $M \pm m$ )  $7,39 \pm 1,05$  %, та у більшості спостережень не перевищувала контрольні значення (табл. 4.1).

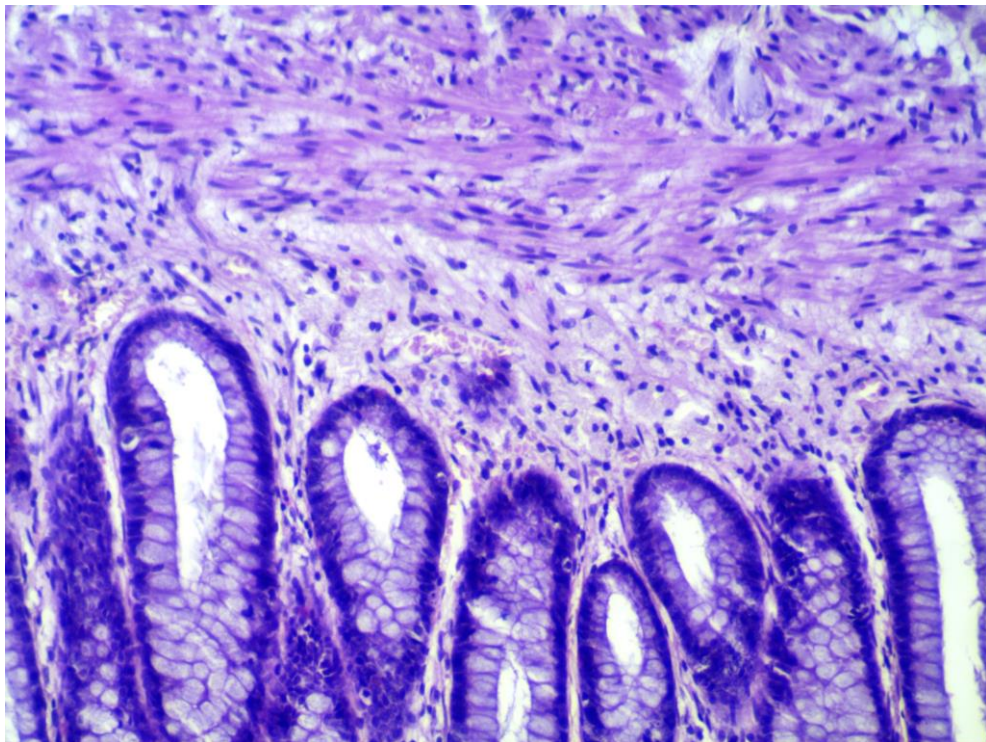


Рис. 4.1. Загальна гістоархітектоніка слизової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого контрольної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

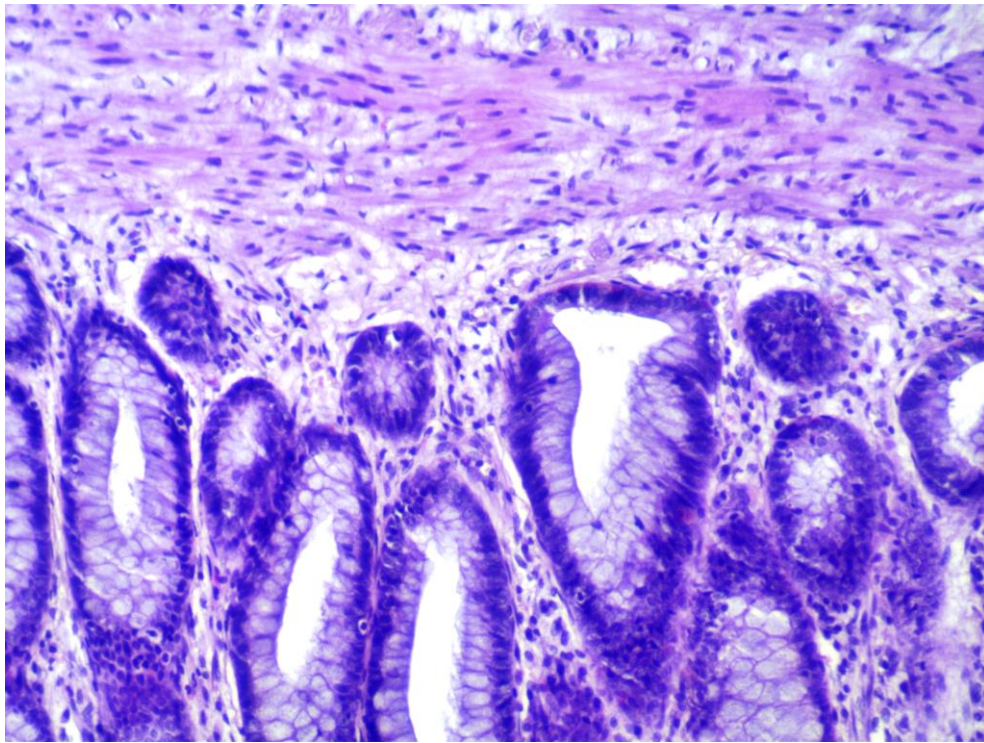


Рис. 4.2. Загальна гістоархітектоніка слизової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні резекції. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$ .

Таблиця 4.1

**Морфометрична характеристика слизової оболонки прямої кишки ( $M \pm m$ )**

Параметр	Контроль	Зона резекції	Зона демаркації
Висота епітеліоцитів (мкм)	$17,6 \pm 2,7$	$14,9 \pm 2,3$	$15,6 \pm 2,0$
Відносна кількість зруйнованих епітеліоцитів (%)	$5,12 \pm 0,78$	$7,39 \pm 1,05^{**}$	$25,83 \pm 3,46^{***}$
Зовнішній діаметр артеріол (мкм)	$27,3 \pm 2,4$	$26,3 \pm 2,5$	$24,8 \pm 3,1$
Внутрішній діаметр артеріол (мкм)	$24,8 \pm 1,9$	$18,2 \pm 1,5^*$	$19,1 \pm 1,8^*$
Діаметр вісцеральних гемокапілярів (мкм)	$12,3 \pm 0,8$	$13,4 \pm 1,1^{**}$	$9,2 \pm 1,4^{***}$
Зовнішній діаметр венул (мкм)	$27,3 \pm 3,4$	$25,9 \pm 2,7^{**}$	$17,2 \pm 2,3^{***}$
Відносний об'єм мікросудин (%)	$6,34 \pm 0,52$	$5,27 \pm 0,68^{**}$	$3,71 \pm 0,38^{***}$
Чисельна щільність ядер ендотеліоцитів ( $\text{мм}^{-2} \times 10^3$ )	$8,35 \pm 1,03$	$7,32 \pm 0,67^{**}$	$4,07 \pm 0,65^{***}$

Примітки: \* - статистично значуща відмінність від контрольних значень ( $p < 0,05$ );  
 \*\* - статистично значуща відмінність між зонами резекції та демаркації ( $p < 0,05$ ).



Товщина власної пластинки слизової оболонки в зоні резекції була рівномірною та мала типову будову. Осередків дистрофічних або некробіотичних змін не виявлялося. На відміну від контрольної групи (рис. 4.3), поблизу дна кишкових крипт спостерігалися поодинокі дрібні інфільтрати, що містили сегментоядерні лейкоцити, гістіоцити та лімфоцити на тлі помірного інтерстиційного набряку, що вказувало на наявність хронічного запалення у даній зоні (рис. 4.4). Клітини м'язової пластинки утворювали тонкі суцільні пласти з характерною орієнтацією відносно кишкової стінки. Загальна структура та розташування волоконних структур власної пластинки та підслизового прошарку не відрізнялись від нормальної будови. Лімфоїдні вузлики мали типовий склад та звичайну кількість, що свідчило про збереження характерних захисних реакцій з боку імунних структур.

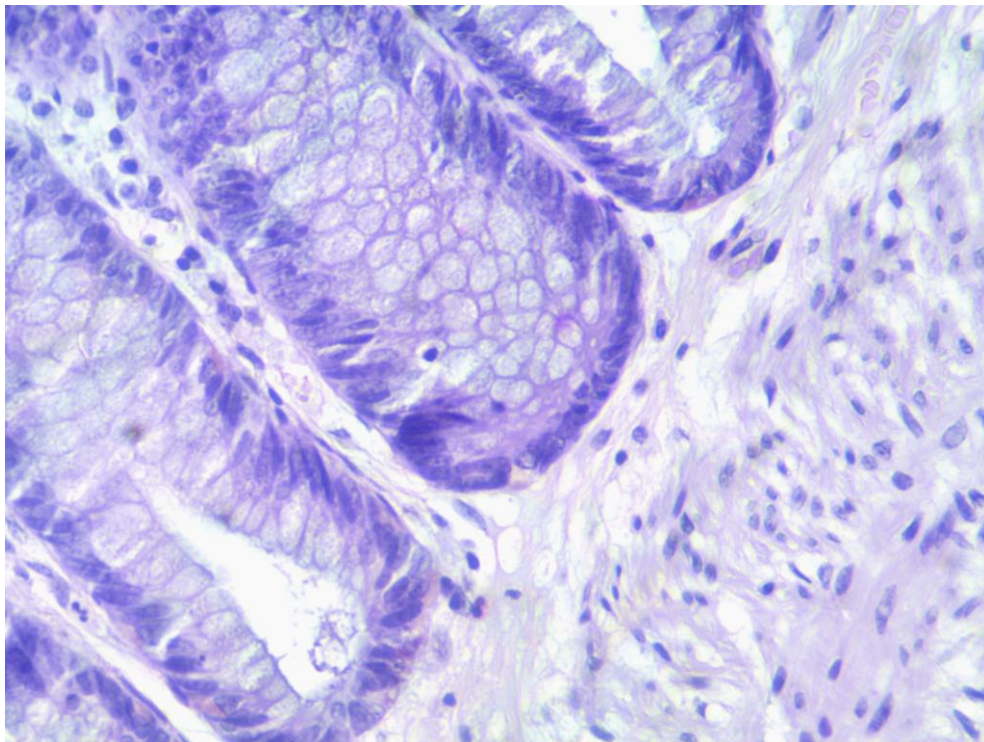


Рис. 4.3. Стан власної пластинки поблизу дна кишкових крипт. Слизова оболонка прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого контрольної групи. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 400$ .

Мікросудини приносної, обмінної та дренажної ланок

гемомікроциркуляторного русла мали суттєві відмінності від звичайної морфологічної картини слизової оболонки. У зоні резекції зовнішній діаметр артеріол слизового і підслизового сплетень не відрізнявся статистично вагомою мірою від контрольних значень, але внутрішній діаметр на 26,6 % ( $p < 0,05$ ) поступався контролю. Значне потовщення стінки дрібних артерій і артеріол у даній локалізації відбувалося за рахунок гіпертрофії гладких міоцитів середньої оболонки мікросудин. Серед цих міоцитів не виявлялися ушкоджені клітини або дистрофічні зміни у їх складі. Також були відсутні ознаки склерозування або внутрішньостінкового набряку. Просвіт артерій був рівномірним на протяжності та повнокровним.

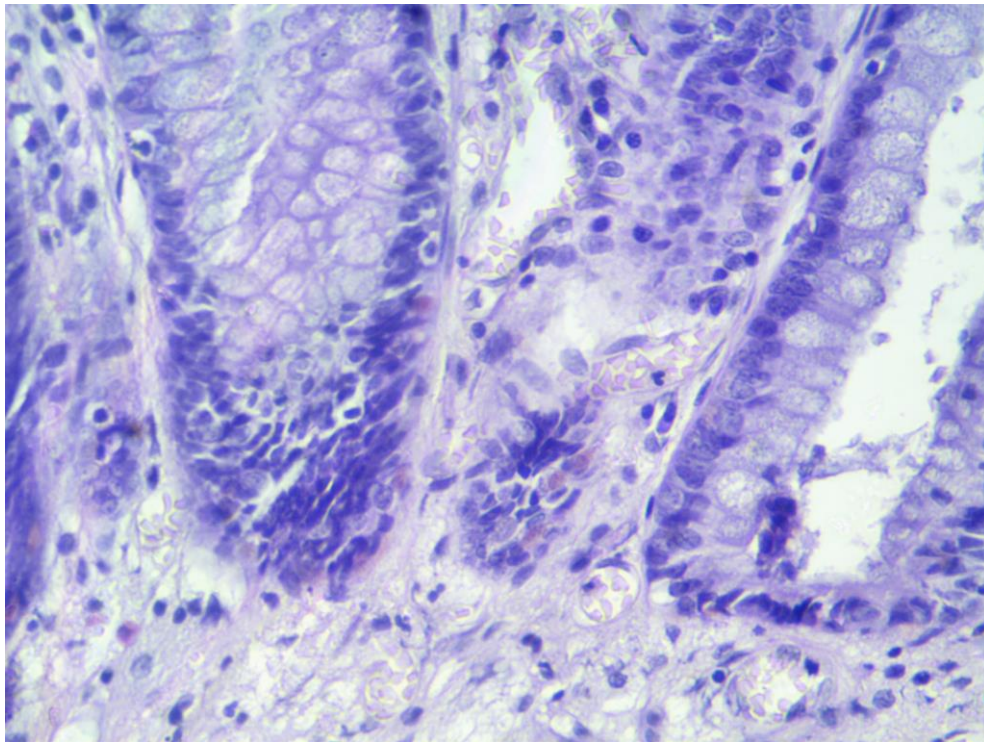


Рис. 4.4. Стан власної пластинки поблизу дна кишкових крипт. Слизова оболонка прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні резекції. Забарвлення гематоксином та еозином.  $\times 400$ .

Стінка артеріол зберігала принцип тришарової будови. Ендотелій розташовувався на безперервній базальній мембрані. Краї видовжених ендотеліоцитів щільно контактували між собою. У субендотеліальній зоні

стінки артеріол спостерігалися окремі ділянки еластичної мембрани, від якої у напрямку до ендотелію простягалися тонкі фібрили. У протилежному напрямку волокна прямували до міоцитів середньої оболонки. Середня оболонка була утворена суцільним шаром циркулярно розташованих гладком'язових клітин. Зовнішній слабо виражений сполучнотканинний шар стінки артеріол без чіткої межі інтегрувався в інтерстицій слизової оболонки кишки (рис. 4.5, 4.6).

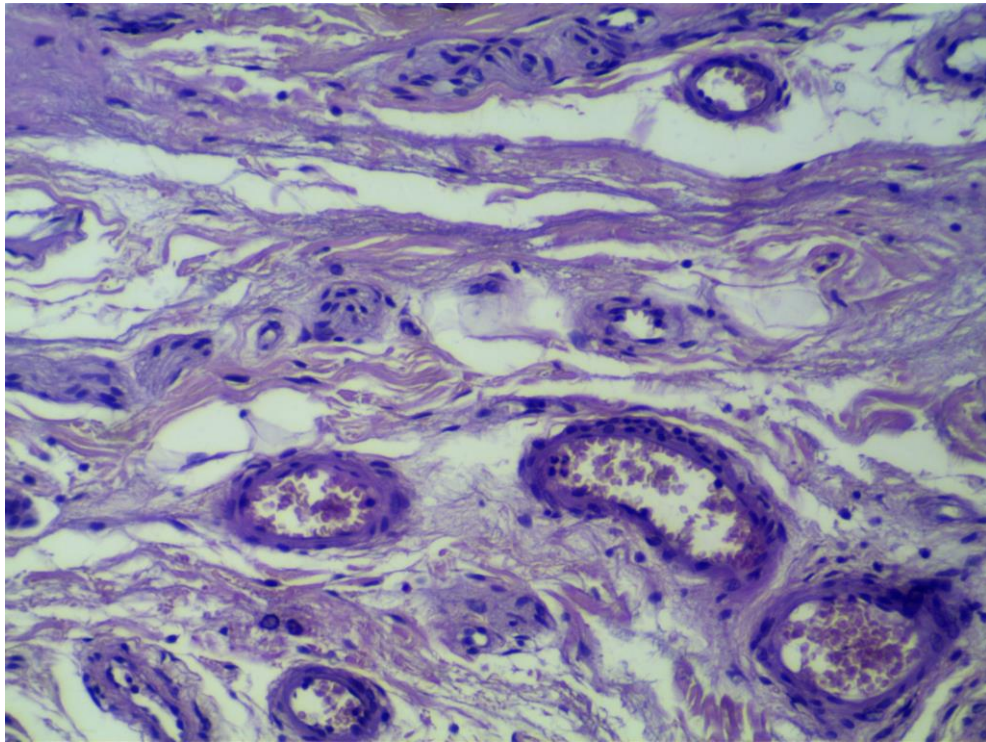


Рис. 4.5. Артеріальне сплетення слизової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого контрольної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

Діаметр вісцеральних гемокапілярів, що щільно оплітали кишкові крипти з боку базальної епітеліальної мембрани, не відрізнявся від контрольного значення (див. табл. 4.1). Їх стінка була суцільною, ендотеліальні клітини мали типову фенестровану будову, без ознак набряку і патологічних змін. В їхніх просвітах спостерігалося звичайне кровонаповнення без явищ стазу, тромбоутворення, складжування еритроцитів або діapedезних крововиливів (рис. 4.7, 4.8).



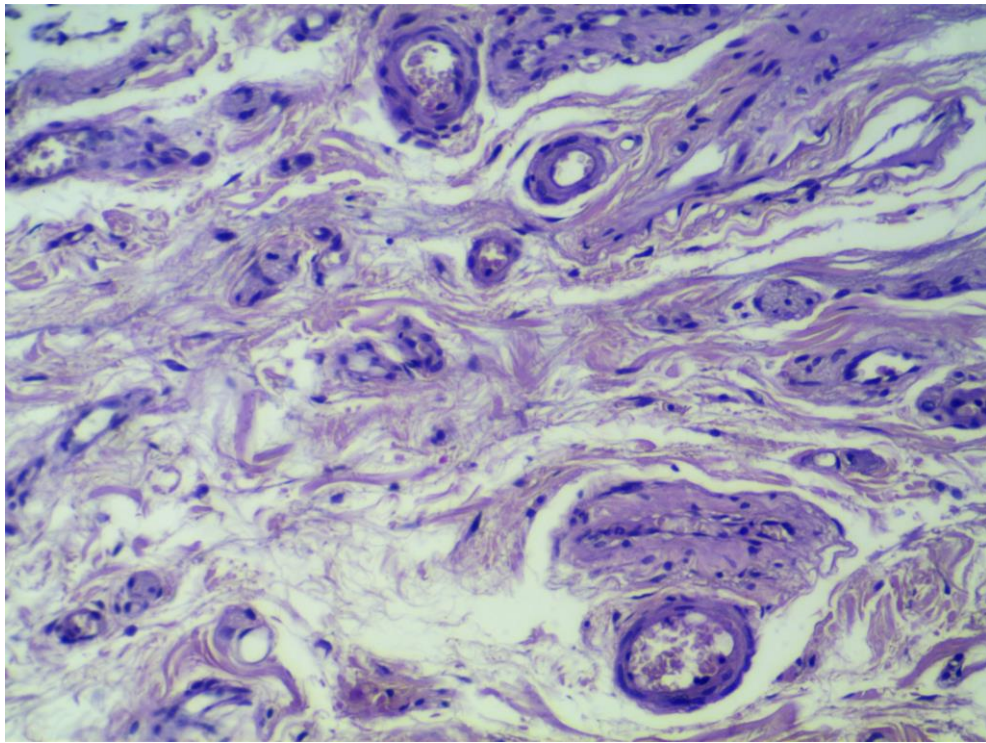


Рис. 4.6. Артеріальне сплетення слизової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні резекції. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

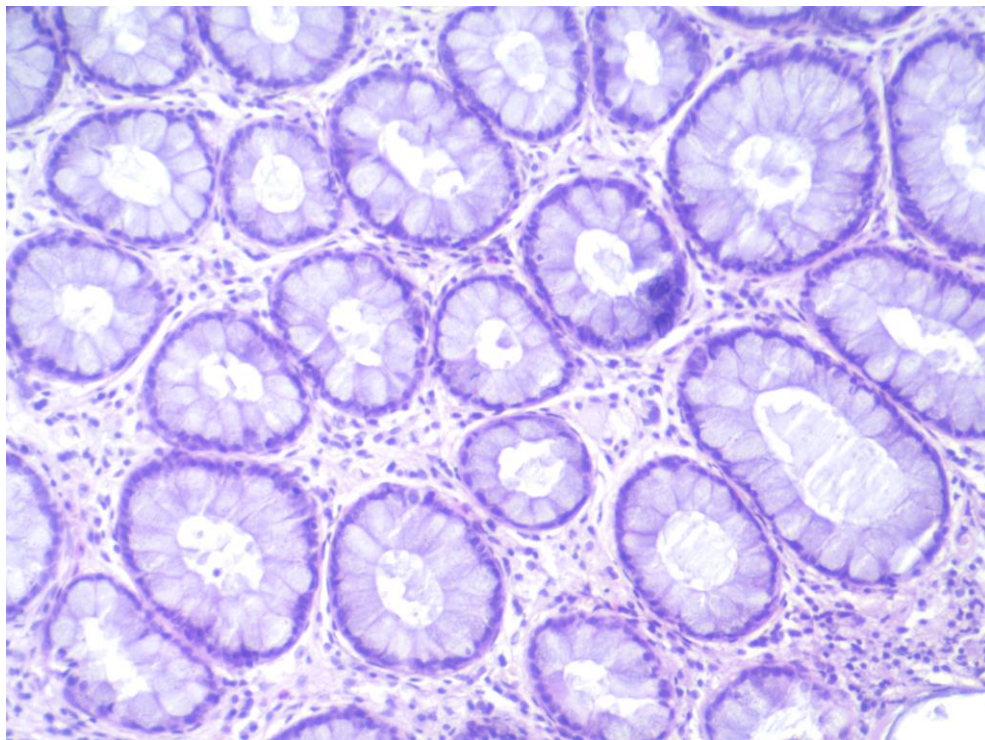


Рис. 4.7. Капіляри між криптами слизової прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого контрольної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

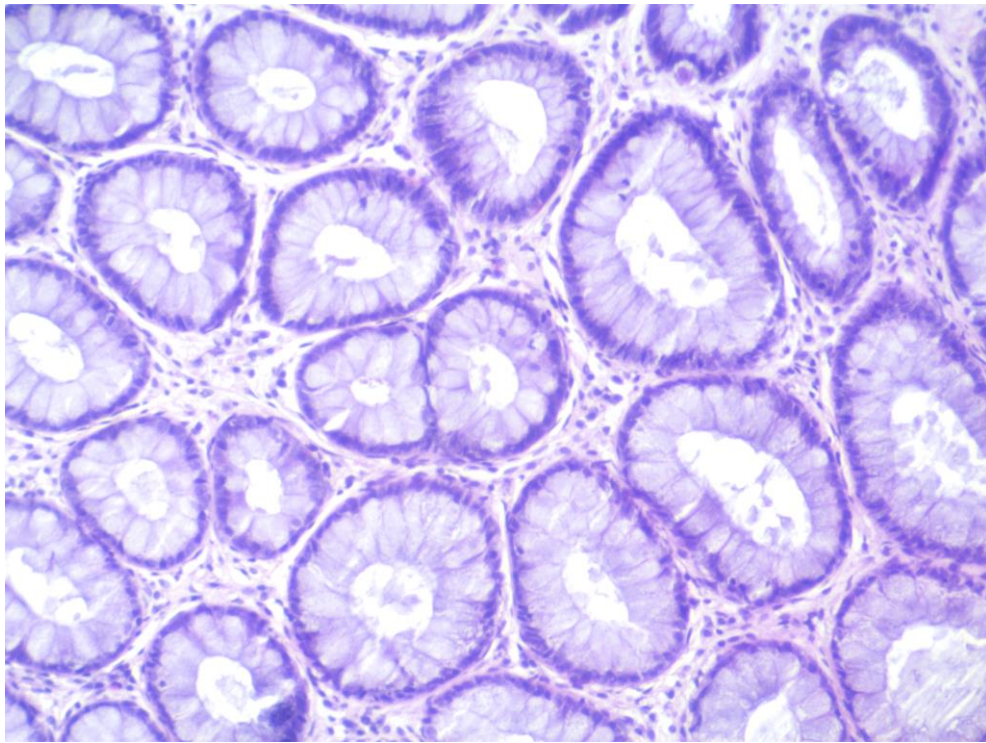


Рис. 4.8. Капіляри між криптами слизової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні резекції. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 400$ .

Короткі тонкостінні прекапіляри мали гладком'язовий шар з поодинокими клітинами, які не мали щільного контактування одна з одною. Еластична мембрана не виявлялася. Характерною структурною особливістю прекапілярів була спіралеподібна орієнтація міоцитів, а також наявність прекапілярних сфінктерів, що утворювалися кількома циркулярними гладком'язовими клітинами при відгалуженні від артеріол. Міоцити щільно прилягали до ендотеліальної базальної мембрани. Посткапіляри мали збільшені ендотеліальні клітини, розташовані на чіткій базальній мембрані. Структура міжендотеліальних сполучень виглядала як просте накладання крайових зон сусідніх клітин на значній протяжності, що здатне зберігати рухливість стінки посткапілярів та таким чином забезпечувати істотний резерв ємності. Навколо базальної мембрани виявлялися численні перицити, які не контактували між собою.

Венулярні судини за діаметром, формою просвіту та кровонаповненням не відрізнялися від групи контролю, що поряд із відсутністю стазу свідчило про адекватний перебіг процесів всмоктування води та електролітів. При морфометричному вивченні чисельної щільності ядер ендотеліоцитів і відносного об'єму мікросудин у складі слизової оболонки та підслизового прошарку не було виявлено статистично значущих відмінностей даних параметрів мікроциркуляторного русла у порівнянні з контрольною групою.

Навколо мікросудин пухка сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки та сполучнотканинного прошарку містила характерні клітинні елементи. Важливо зазначити, що кількість фібробластів у даній зоні була суттєво більшою, ніж в контрольних препаратах, що також опосередковано вказувало на тривалу помірну циркуляторну гіпоксію, але надмірного колагеноутворення у даних ділянках не відзначалося.

При кількісному морфологічному аналізі м'язової оболонки виявлялися суттєві патологічні зміни клітинних та інтерстиційних компонентів у її складі. Зокрема, спостерігалось значне зменшення розмірів гладких міоцитів у порівнянні з контролем (на 28,5 %;  $p < 0,05$ ) за рахунок атрофічних та дистрофічних змін цитоплазми, зменшення ядерної активності клітин. Відносна кількість зруйнованих міоцитів зростала у 3,48 рази (табл. 4.2) відносно контрольного значення.

У просвіті дрібних артерій та артеріол міжм'язового сплетення спостерігалось виразне повнокров'я, звуження внутрішнього діаметра на 27,2 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контролем. Стовщення стінки приносящих судин відбувалося, з одного боку, за рахунок гіпертрофії міоцитів середньої оболонки артерій, з іншого боку – як наслідок внутрішньостінкового набряку. У деяких артеріолах спостерігалися помірні явища склерозування.

Більшість артерій і артеріол мала тришарову будову (рис. 4.9, 4.10). Безперервний ендотелій розташовувався на базальній мембрані з ознаками помірного набряку. У субендотеліальній зоні ділянки еластичної мембрани були зв'язані волокнами з ендотеліальною базальною мембраною і міоцитами



середньої оболонки стінки артеріол. У суцільному шарі циркулярно розташованих гладком'язових клітин спостерігалися помірні за розмірами ділянки інтерстиційного набряку. Зовнішній сполучнотканинний шар стінки артеріол також мав ознаки набряку. Іноді зустрічались артеріоли з деформованим просвітом та локальними ушкодженнями цілісності судинної стінки (рис. 4.11).

Таблиця 4.2

### Морфометрична характеристика м'язової оболонки прямої кишки ( $M \pm m$ )

Параметр	Контроль	Зона резекції	Зона демаркації
Площа поперечного перетину міоцита (мкм)	9,38 ± 1,02	6,71 ± 0,83 *	3,60 ± 0,58 * **
Відносна кількість зруйнованих міоцитів (%)	2,07 ± 0,47	7,21 ± 0,89 * **	40,8 ± 5,62 * **
Зовнішній діаметр артеріол (мкм)	25,8 ± 2,1	24,6 ± 2,7	36,7 ± 3,9 * **
Внутрішній діаметр артеріол (мкм)	20,6 ± 1,5	15,0 ± 1,7 *	27,5 ± 3,3 * **
Діаметр соматичних гемокапілярів (мкм)	7,2 ± 0,4	11,8 ± 1,4 * **	16,1 ± 1,9 * **
Зовнішній діаметр венул (мкм)	23,9 ± 2,8	32,7 ± 2,9 * **	7,9 ± 2,1 * **
Відносний об'єм мікросудин (%)	3,28 ± 0,42	3,06 ± 0,47 **	1,77 ± 0,25 * **
Чисельна щільність ядер ендотеліоцитів ( $\text{мм}^{-2} \times 10^3$ )	4,35 ± 0,74	4,04 ± 0,52 **	2,10 ± 0,44 * **

Примітки: \* - статистично значуща відмінність від контрольних значень ( $p < 0,05$ );  
\*\* - статистично значуща відмінність між зонами резекції та демаркації ( $p < 0,05$ ).

Діаметр соматичних гемокапілярів м'язової оболонки кишки на 63,9 % ( $p < 0,05$ ) перевищував контрольне значення і сягав в середньому  $11,8 \pm 1,4$  мкм. Це призводило до того, що значна кількість еритроцитів у просвіті гемокапіляра не формувала щільного контактування з люмінальною поверхнею ендотелію, внаслідок чого помітно обмежувалась ефективність трансендотеліального газообміну. Отже, поява атрофічних та дистрофічних змін цитоплазми міоцитів поряд із зростанням їх деструктивних форм є безпосереднім наслідком циркуляторної гіпоксії м'язової оболонки.

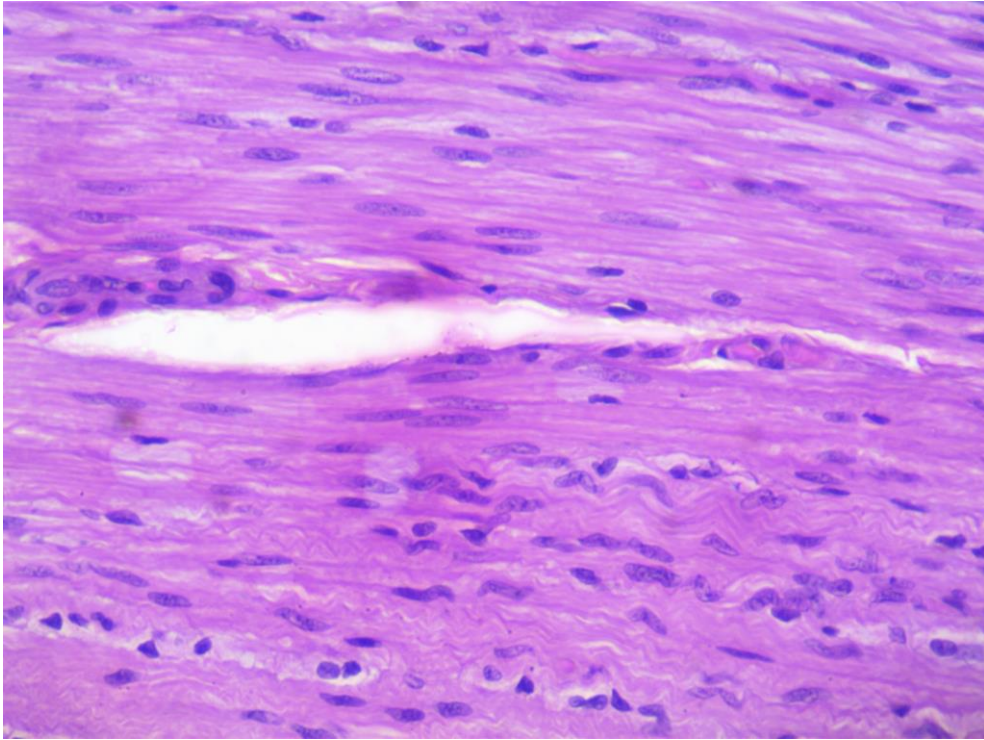


Рис. 4.9. Стан мікроциркуляторного русла м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого контрольної групи. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

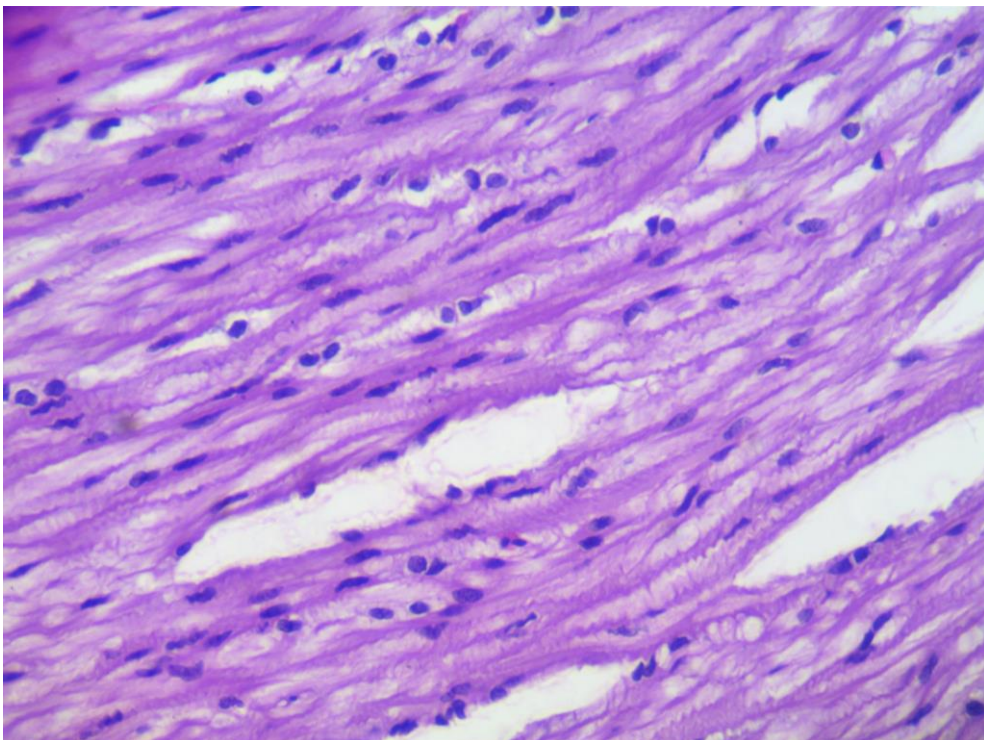


Рис. 4.10. Стан мікроциркуляторного русла м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні резекції. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

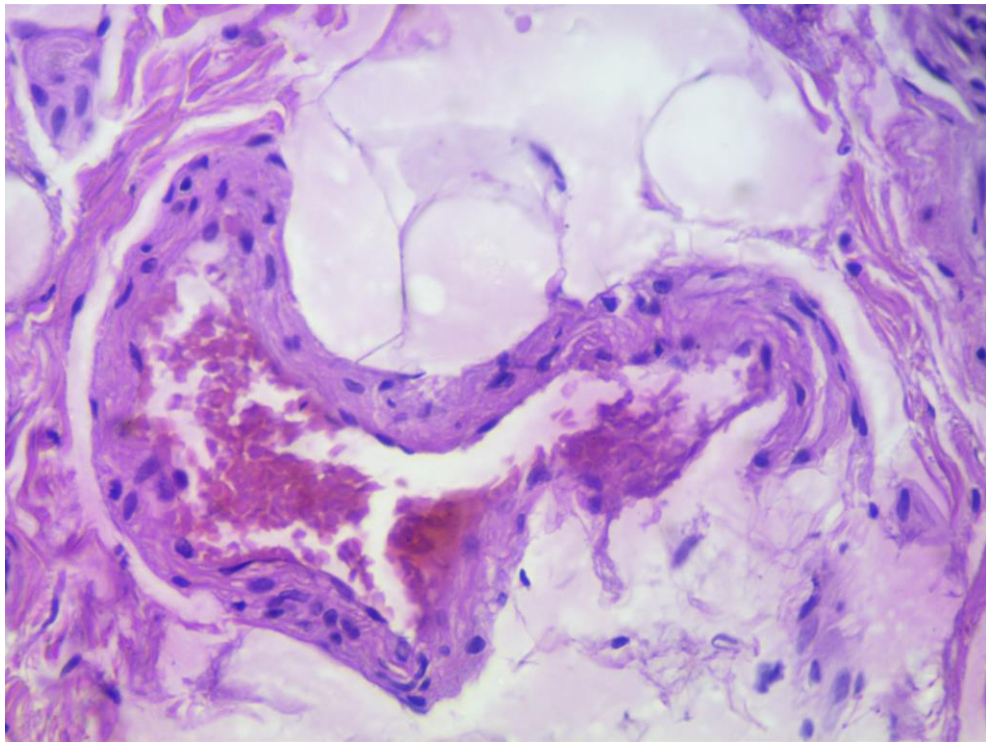


Рис. 4.11. Характер ушкодження артеріоли м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні резекції. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

На відміну від контрольної групи (рис. 4.12), у стінці коротких прекапілярів спостерігалися поодинокі атрофовані гладкі міоцити, відокремлені між собою помірно набряклим матриксом (рис. 4.13). Деякі міоцити втрачали характерну спіралеподібну орієнтацію (рис. 4.14). Прекапілярні сфінктери з циркулярними гладком'язовими клітинами у місці галуження мікросудин містили невелику кількість хаотично розташованих міоцитів, що вказувало на часткове обмеження регуляції місцевої перфузії. Багато міоцитів стінки мікросудин втрачали щільний контакт з базальною мембраною ендотелію. Посткапіляри мали збільшені ендотеліальні клітини, розташовані на безперервній базальній мембрані. Переважна більшість міжендотеліальних сполучень зберігали цілісність, кількість фенестр ендотеліоцитів не відрізнялась від контрольної групи (рис. 4.15, 4.16). Значна кількість поперечних профілів посткапілярів мала сплющену конфігурацію. Перичити навколо базальної мембрани посткапілярів в окремих випадках відокремлювались від неї ділянками перивазальної інфільтрації.



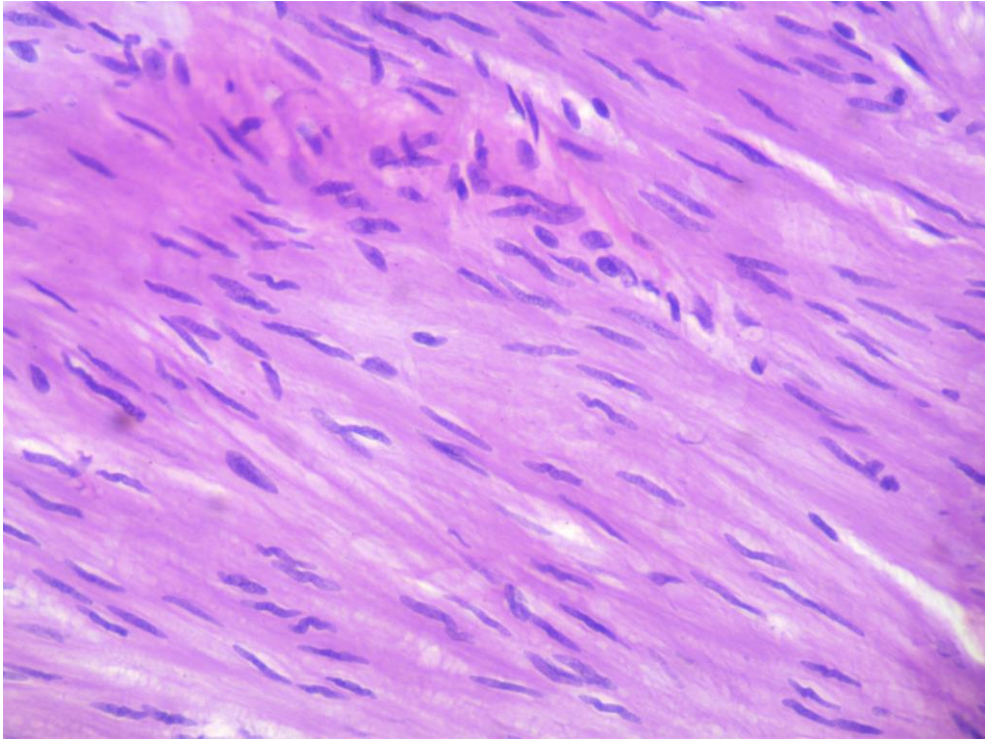


Рис. 4.12. Стан мікроциркуляторного русла м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого контрольної групи. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

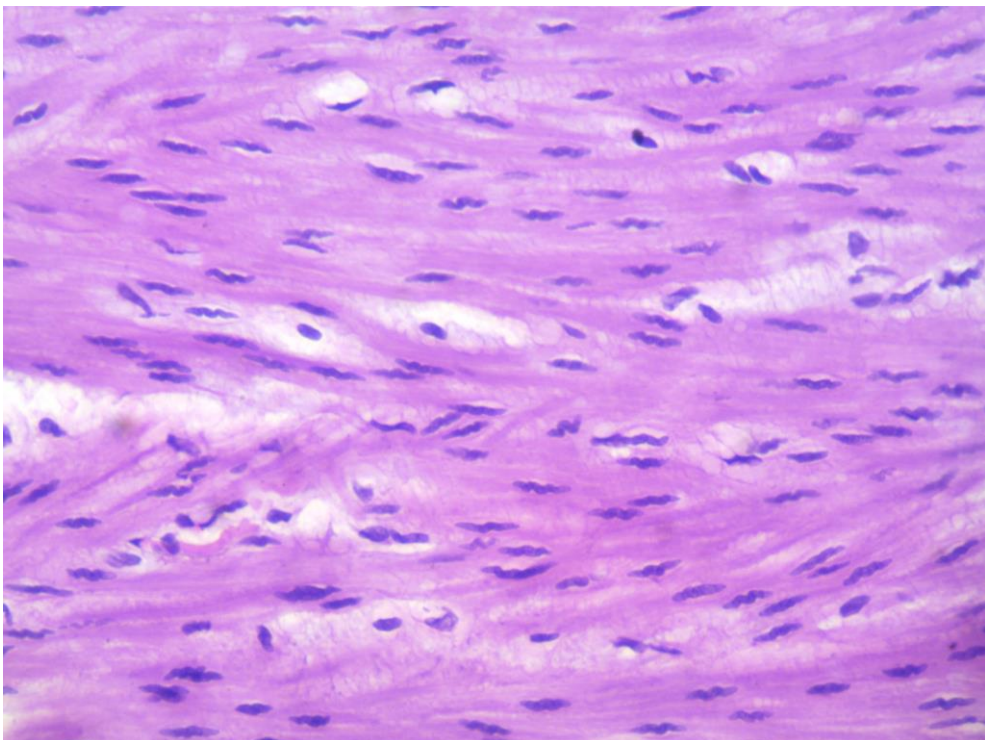


Рис. 4.13. Стан мікроциркуляторного русла м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні резекції. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

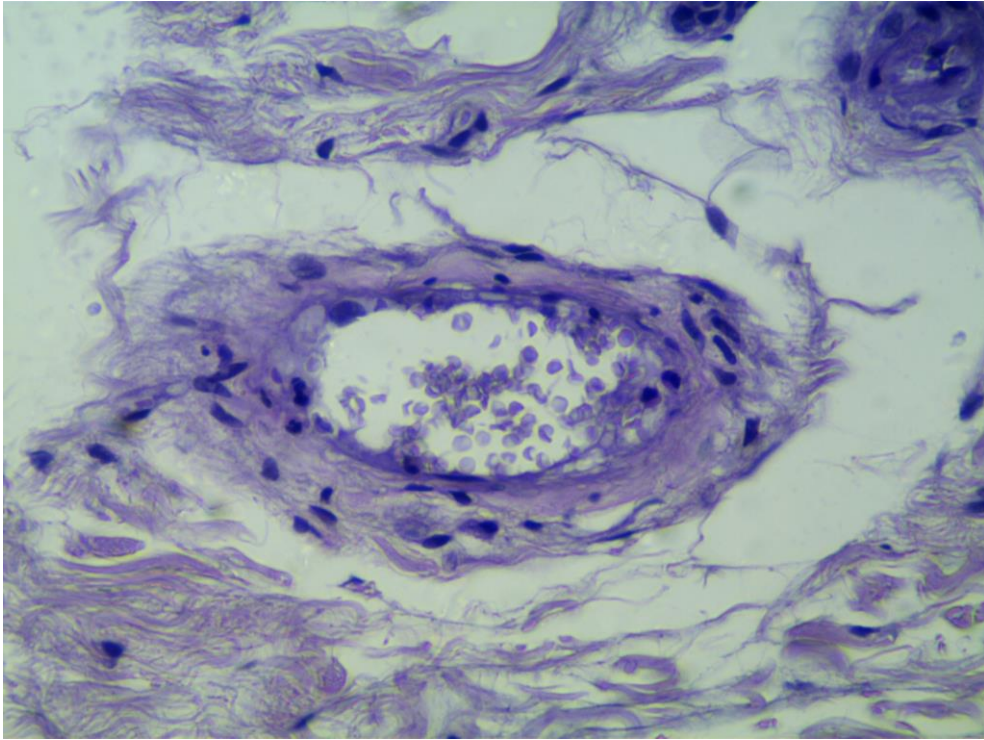


Рис. 4.14. Ушкодження стінки приносної мікросудини м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні резекції. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

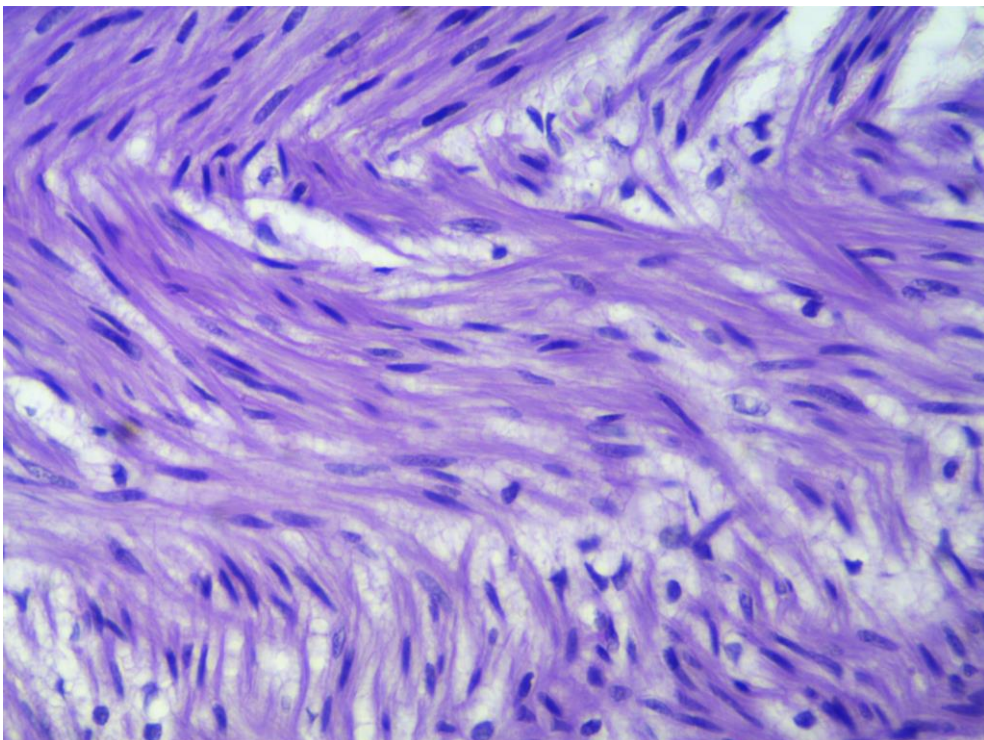


Рис. 4.15. Дренажна ланка мікроциркуляторного русла м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого контрольної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .



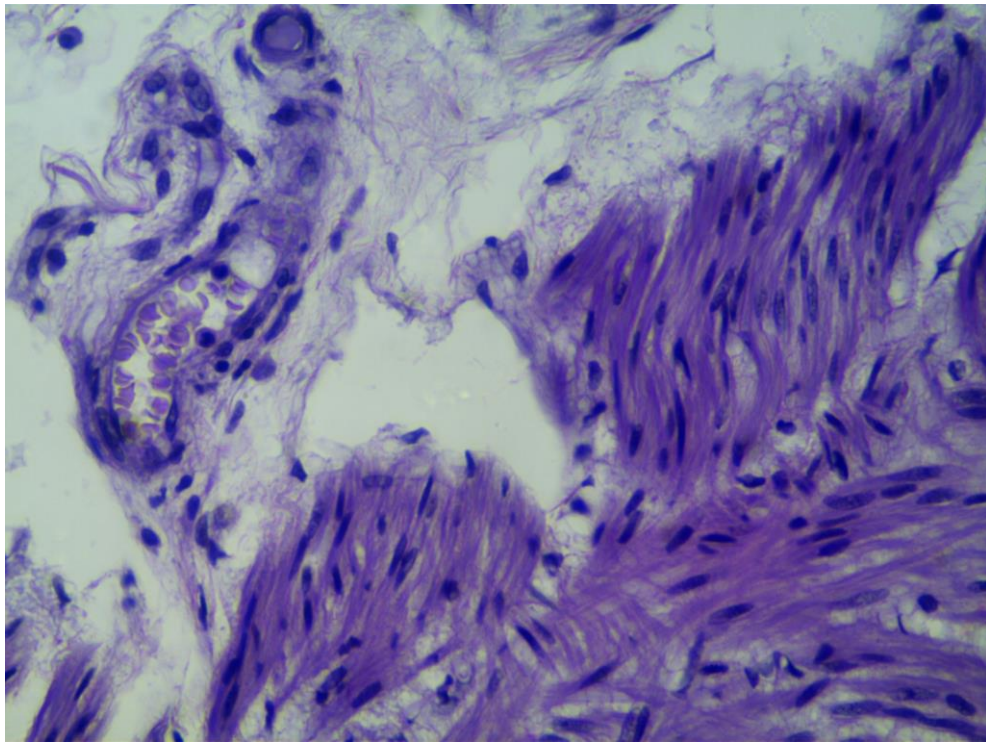


Рис. 4.16. Дренажна ланка мікроциркуляторного русла м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні резекції. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

Діаметр венул м'язової оболонки кишки у зоні резекції на 36,8 % ( $p < 0,05$ ) перебільшував контрольний показник. Товщина венулярної стінки була збільшеною за рахунок помірного плазматичного просочування та набряку, проте цілісність стінки мікросудин зберігалася. На тлі помірного інтерстиційного набряку не виявлялося статистично вагомого зниження чисельної щільності ядер ендотеліоцитів і відносного об'єму мікросудин у складі м'язової оболонки у порівнянні з контрольними величинами (див. табл. 4.2), що свідчило про компенсований характер мікроциркуляторних змін м'язової оболонки у зоні резекції та збереження регенераторного потенціалу для формування колоректального анастомозу.

У зоні демаркації, що визначалася за допомогою інтраопераційної флуоресцентної ангіографії, рельєф внутрішньої поверхні та інші візуальні ознаки стану стінки прямої кишки істотно не відрізнялись від проксимальної зони резекції, проте блокування перфузії індоціаніну зеленого вказувало на

критичні ушкодження мікроциркуляції. При проведенні морфологічного аналізу з'ясувалося, що при зовнішній макроскопічній цілісності слизової оболонки кишки в дистальній зоні демаркації структура кишкової стінки зазнавала критичних патоморфологічних перебудов (рис. 4.17). Зокрема, епітеліоцити кишкових крипт піддавалися деструкції та незворотнім дистрофічним змінам, що призводило до 5-разового збільшення зруйнованих клітин у порівнянні з контролем (див. табл. 4.1), сягаючи рівня  $25,83 \pm 3,46$  % від загальної епітеліальної популяції. Це в 3,5 рази перевищувало частку зруйнованих епітеліоцитів, що визначалася в зоні резекції. Розміри вцілілих епітеліоцитів з ознаками дистрофії значно не змінювались у порівнянні з контролем і проксимальною зоною резекції. Такі клітини розташовувались переважно на поверхні епітеліального вистелення прямої кишки або у верхніх ділянках кишкових крипт та маскували структурні ушкодження слизової оболонки (рис. 4.18).

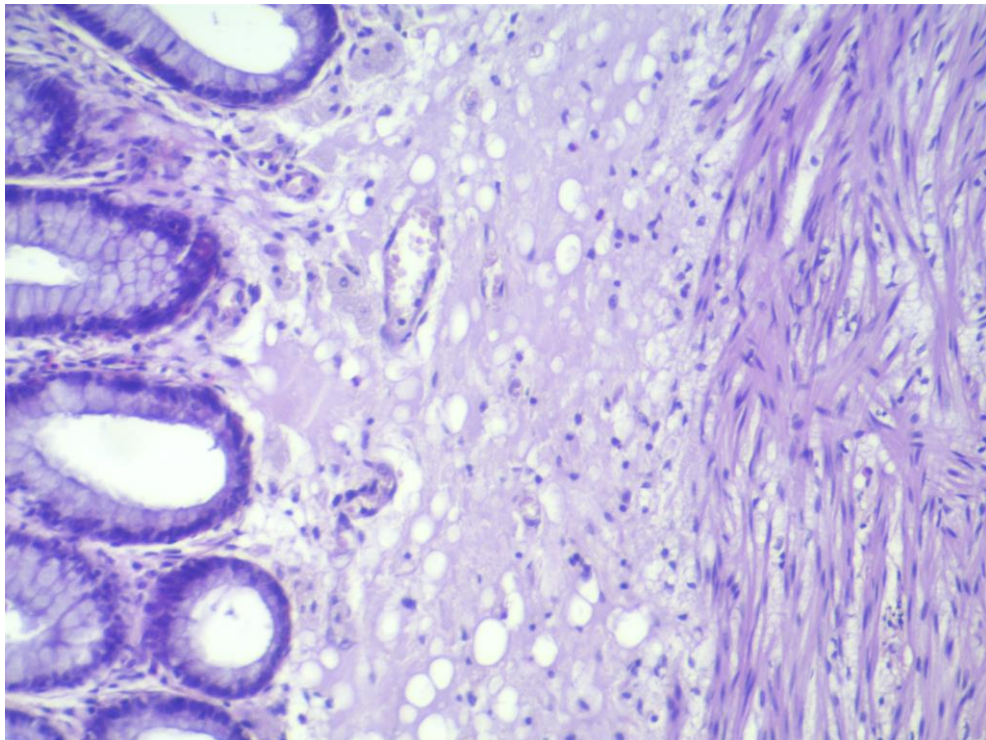


Рис. 4.17. Загальна гістоархітектоніка слизової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$ .

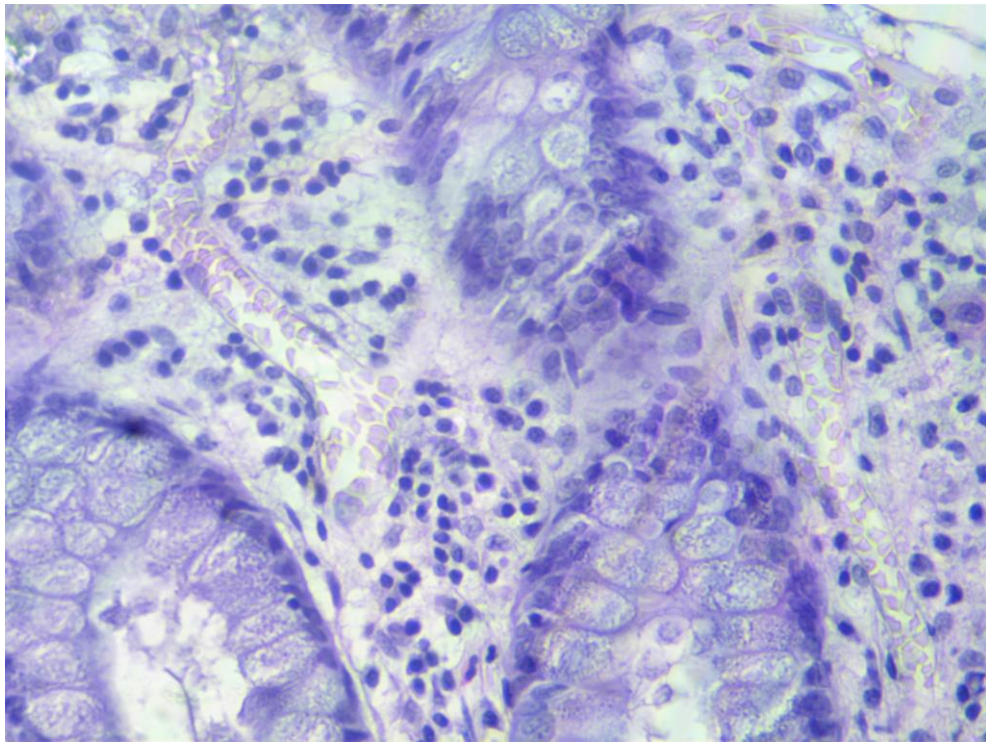


Рис. 4.18. Характер ушкодження епітеліальних клітин слизової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 400$ .

У власній пластинці слизової у зоні демаркації стоншені ділянки межували з осередками потовщення за рахунок гетероморфних дистрофічних і некробіотичних змін (рис. 4.19). На тлі виразного набряку виявлялися численні інфільтрати, що містили сегментоядерні лейкоцити, макрофаги, лімфоцити, що свідчило про активний запальний процес у даній зоні (рис. 4.20). Більшість міоцитів м'язової пластинки мали ознаки атрофії або деструкції, втрачали контакти з сусідніми клітинами й утворювали фрагментовані та дезорієнтовані ділянки м'язової тканини (рис. 4.21). Стоншені колагенові волокна утворювали набряклі прошарки навколо лімфоїдних вузликів.

У зоні демаркації зовнішній діаметр артеріол слизового і підслизового сплетень не відрізнявся статистично від контрольних значень; внутрішній діаметр на 23,0 % ( $p < 0,05$ ) поступався контролю. Подібні зміни спостерігалися і в проксимальній зоні резекції, але вони відбувалися за рахунок гіпертрофії гладких міоцитів середньої оболонки артеріол.



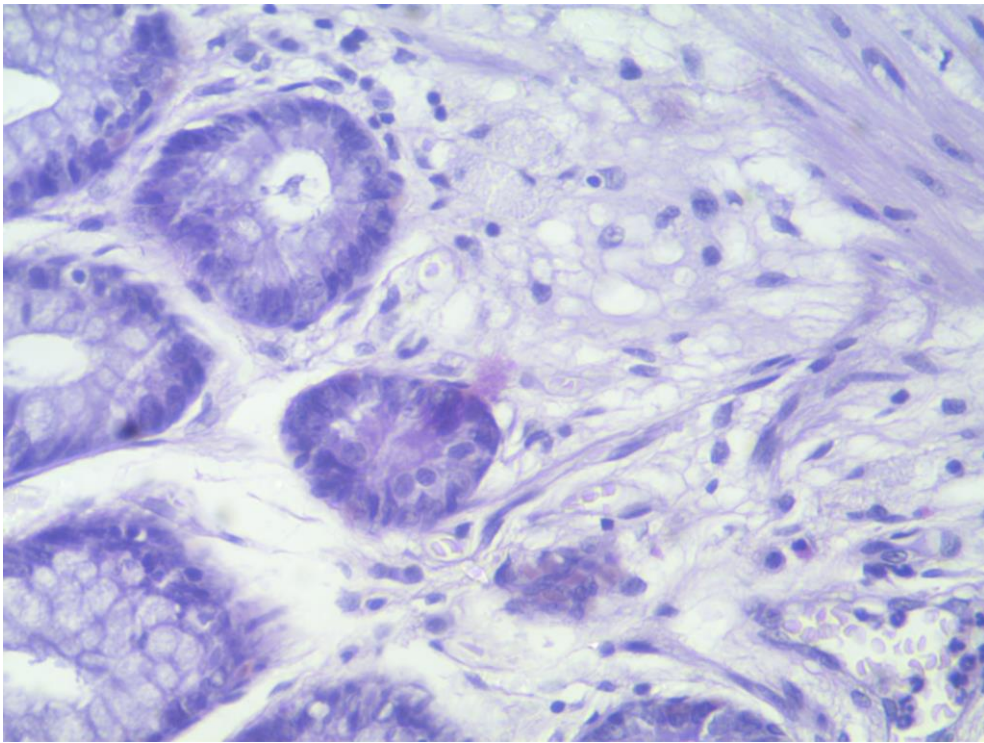


Рис. 4.19. Дистрофічні та некробіотичні зміни у власній пластинці слизової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

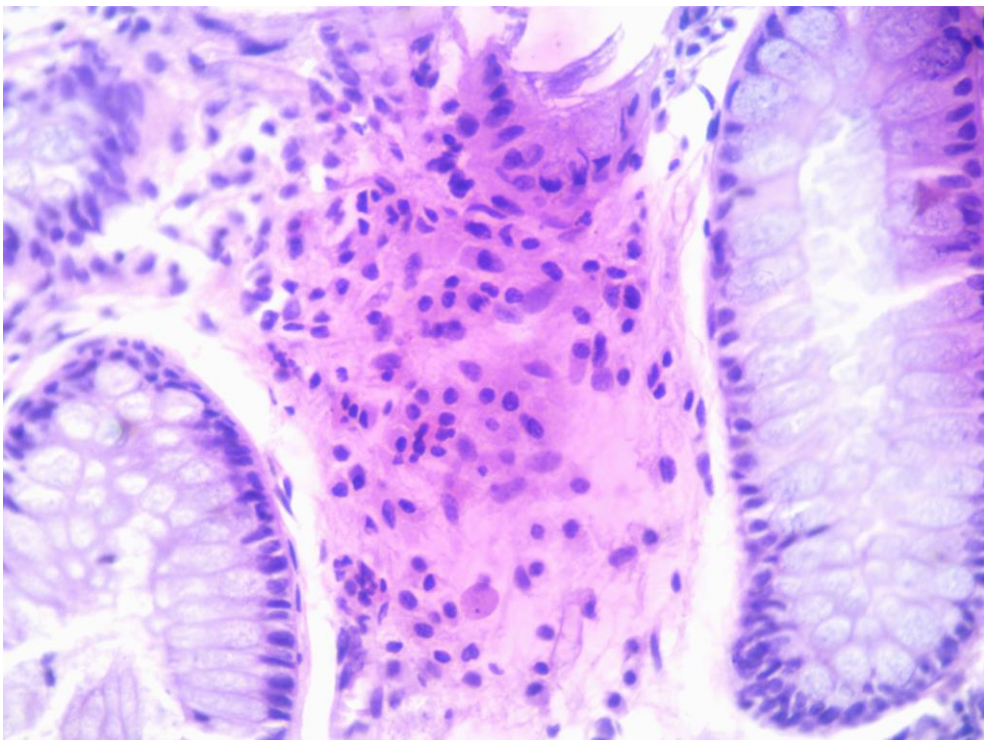


Рис. 4.20. Клітинний склад інфільтратів слизової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

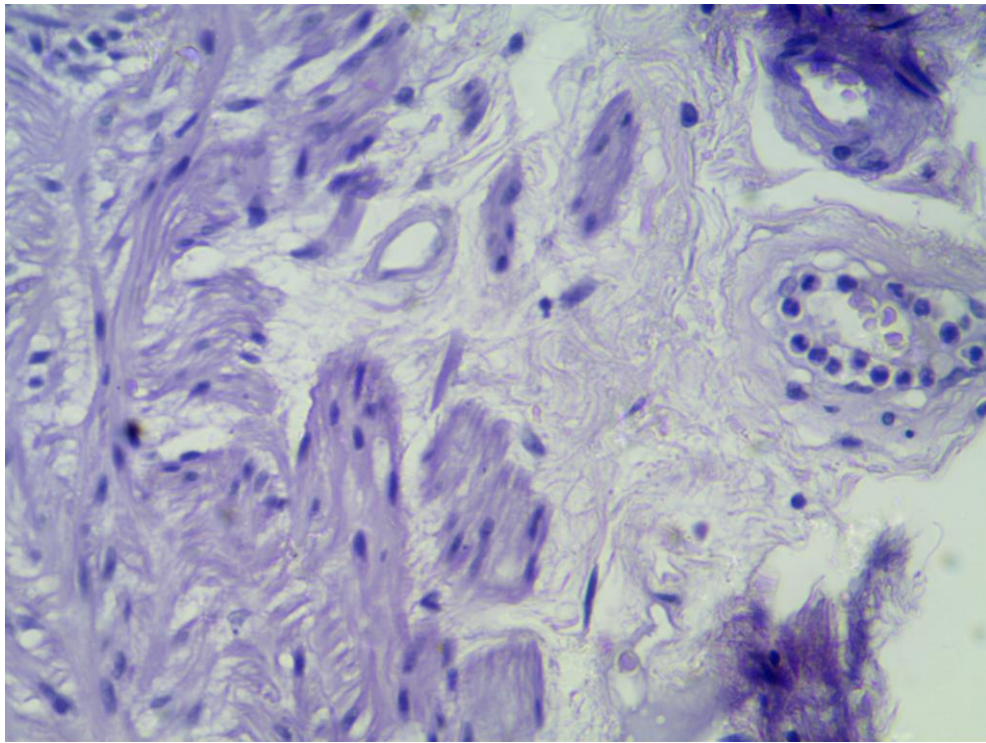


Рис. 4.21. Характер ушкоджень м'язової пластинки слизової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

У той же час у дистальній зоні демаркації спостерігалися ушкоджені клітини, дистрофічні зміни у їх складі, осередки склерозування та внутрішньостінкового набряку. Просвіт артерій був помірно заповнений форменими елементами крові. Деякі артеріоли мали розриви стінки, що обумовлювало утворення ділянок крововиливів у інтерстиції власної пластинки між сусідніми криптами або навколо їх дна.

Діаметр вісцеральних гемокапілярів між криптами поблизу фрагментованої базальної мембрани був на 25,2 % ( $p < 0,05$ ) меншим за величину контролю та на 31,3 % ( $p < 0,05$ ) поступався значенню в зоні резекції. Це відбувалося за рахунок значного інтерстиційного набряку та стискання мікросудин (рис. 4.22). Стінка багатьох фенестрованих капілярів мала дефекти або набряклий ендотелій. У тих капілярах, що мали суцільну стінку, спостерігалося часткове спустошення просвітів або утворення дрібних тромбів. У деяких ділянках відзначалися діapedезні крововиливи (рис. 4.23).



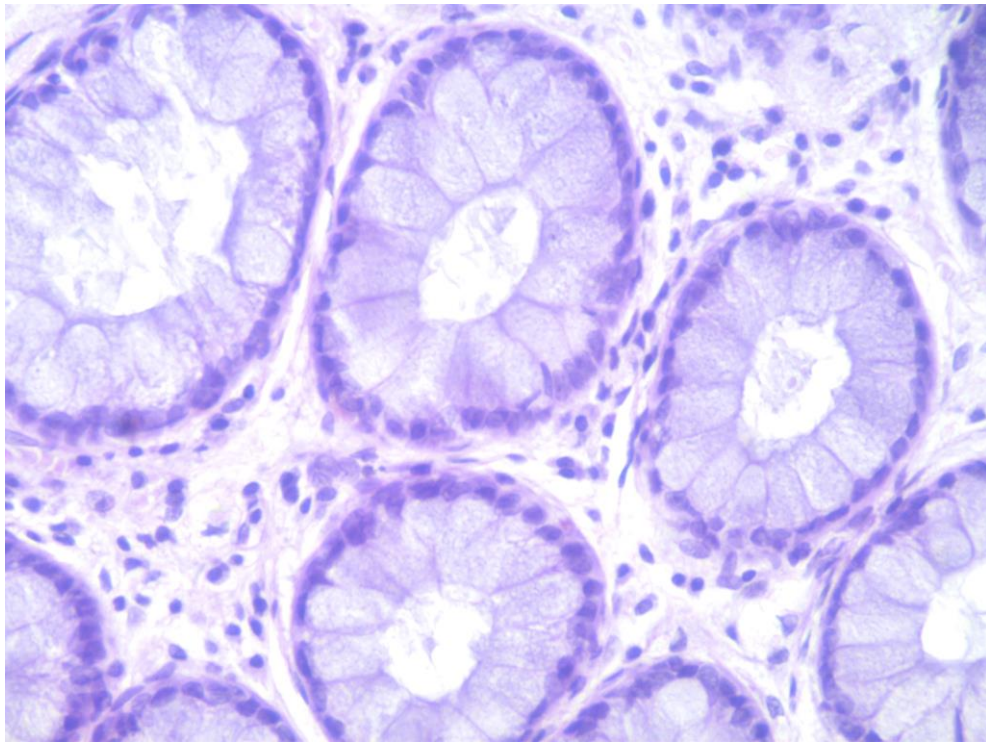


Рис. 4.22. Інтерстиційний набряк та стискання мікросудин між криптами слизової прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

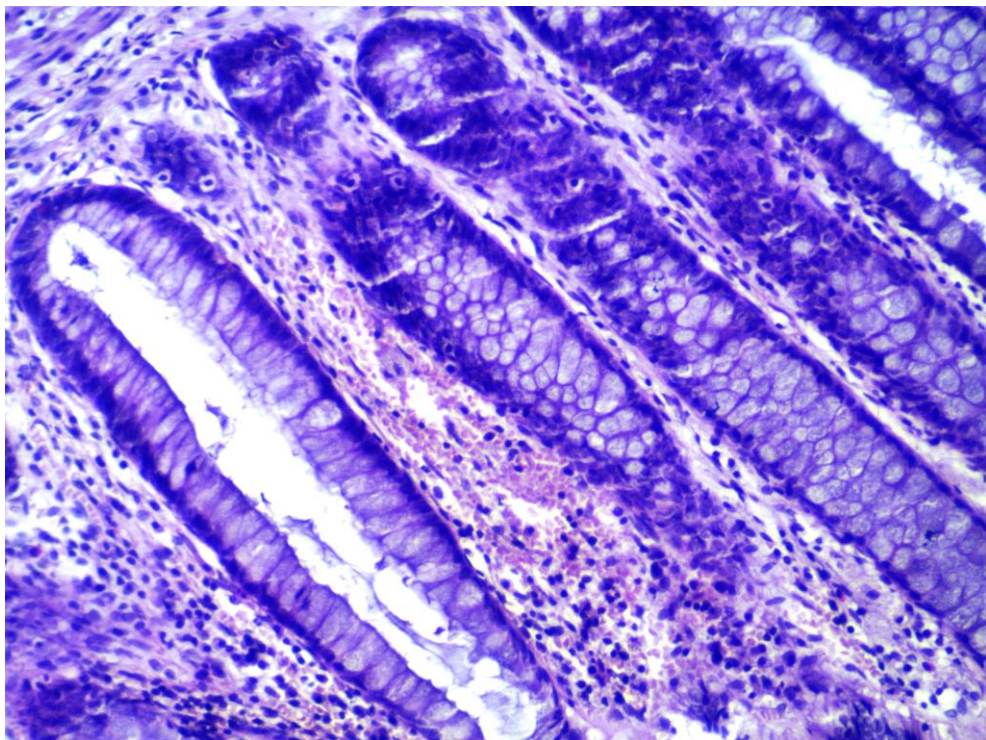


Рис. 4.23. Зони крововиливів між криптами слизової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

Венули слизової оболонки мали деформований просвіт, були спустошеними або виявляли ознаки стазу. Внаслідок стискання набряклим периваскулярним інтерстицієм зовнішній діаметр венул статистично значуще поступався показникам контролю та зони резекції (на 37,0 % і 33,6 % відповідно). Величина відносного об'єму мікросудин у складі слизової оболонки на 41,5 % ( $p < 0,05$ ) була меншою у порівнянні з контролем і на 29,6 % ( $p < 0,05$ ) відносно параметра у зоні резекції. Чисельна щільність ядер ендотеліоцитів у складі слизової оболонки та підслизового прошарку зони демаркації зменшувалась більш ніж удвічі порівняно з контрольним значенням і на 44,4 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з проксимальною зоною резекції (див. табл. 4.1).

Отже, в зоні демаркації кількісні показники стану артеріол слизової оболонки не відрізнялися суттєво від значень в зоні резекції, але зміни вісцеральних гемокапілярів і венул свідчили про значне ушкодження порівняно з проксимальною зоною резекції, що підтверджувалось статистично вагомих зниженням загальних параметрів мікроциркуляторного русла (відносного об'єму мікросудин і чисельної щільності ендотеліальних ядер).

У м'язовій оболонці прямої кишки в зоні демаркації відбувалися різкі деструктивні зміни у складі м'язового та мікроциркуляторного компонентів. За рахунок атрофічних та дистрофічних змін цитоплазми міоцитів, на тлі зменшення їх ядерної активності (рис. 4.24), спостерігалось значне зменшення площі поперечного перетину скоротливих клітин у порівнянні з контролем (на 61,6 %;  $p < 0,05$ ). Порівняно з показником проксимальної зони резекції також відзначалося суттєве зменшення параметра на 46,3 % ( $p < 0,05$ ). На тлі утворення значних за об'ємом некротичних ділянок і значного інтерстиційного набряку (рис. 4.25) відносна кількість зруйнованих міоцитів у складі шарів м'язової оболонки зростала майже 20-разово у порівнянні з групою контролю; у порівнянні із зоною резекції частка загиблих клітин збільшувалась у 5,7 рази; у середньому незворотно змінені міоцити складали близько 2/5 від усієї популяції скоротливих клітин (див. табл. 4.2).



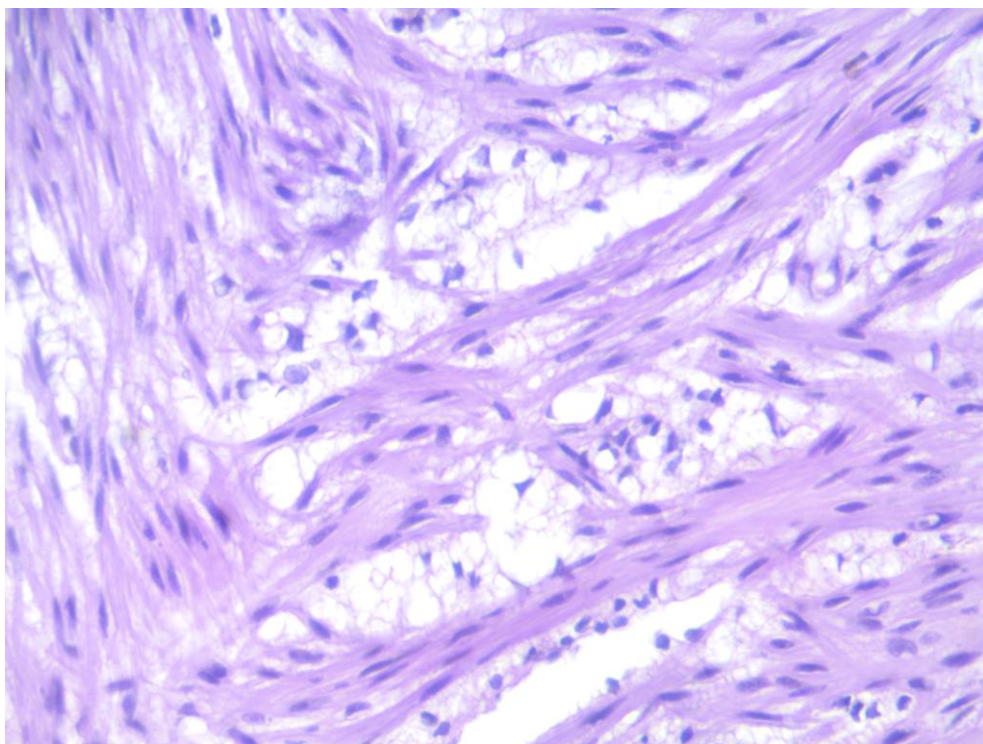


Рис. 4.24. Загальна структура м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

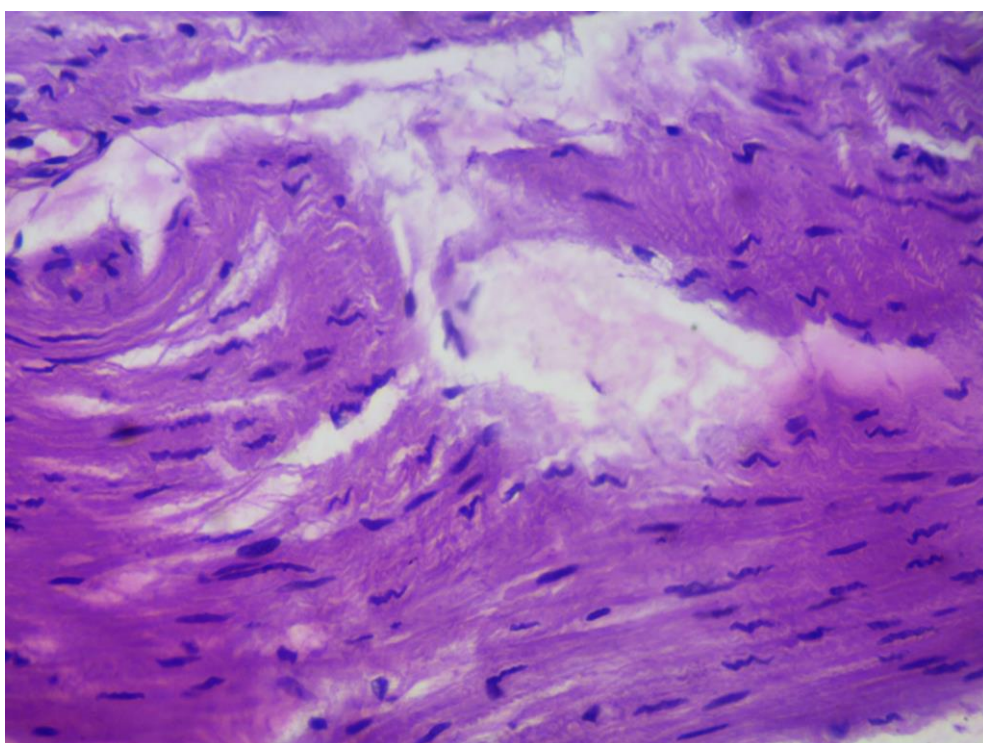


Рис. 4.25. Ділянки некрозу та набряку у складі м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

Мікроциркуляторні ушкодження м'язової оболонки в зоні демаркації виявлялися у деструкції стінки судин міжм'язового сплетення з утворенням значних осередків крововиливів навколо артерій і артеріол, значною поліморфноклітинною інфільтрацією, деформацією загальної гістоархітектоніки (рис. 4.26). Спостерігалось руйнування цілісності базальних мембран мікросудин приносної ланки мікроциркуляторного русла. Морфометричне вивчення тих судин, що зберігали цілісний ендотелій, показало значне збільшення зовнішнього (на 42,2 %;  $p < 0,05$ ) та внутрішнього діаметрів (на 33,5 %;  $p < 0,05$ ) артеріол відносно відповідних контрольних значень. У порівнянні із значеннями зони резекції збільшення зовнішнього і внутрішнього діаметрів артеріол становило 56,5 % ( $p < 0,05$ ) та 83,3 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. На відміну від тих змін, що спостерігалися в зоні резекції, зростання просвіту артеріол у зоні демаркації відбувалось за рахунок декомпенсації склеротично змінених стінок приносних судин, внаслідок чого вони втрачали можливість створювати умови для адекватного кровопостачання гемокапілярної сітки м'язової оболонки. Розширений просвіт таких артеріол містив невелику кількість формених елементів крові. Спостерігалися явища тромбозу, стазу, крайового накопичення лейкоцитів.

Стінка збережених артеріол мала тришарову будову, проте ушкоджений ендотелій розташовувався на фрагментованій базальній мембрані. У багатьох випадках краї видовжених ендотеліоцитів втрачали з'єднання між собою. У субендотеліальній зоні стінки артеріол залишки еластичної мембрани були оточені розпушеними і набряклими фібрилярними фрагментами. У середній оболонці спостерігалось розпушення гладком'язових клітин, які втрачали свою циркулярну орієнтацію та контакти між собою. Значно набряклий зовнішній сполучнотканинний шар стінки приносних мікросудин без чіткої межі переходив у зони ушкодженого інтерстицію м'язової оболонки кишки.

Більшість гемокапілярів соматичного типу були спустошеними і розширеними. Їх діаметр більш ніж удвічі перевищував контрольну величину (див. табл. 4.2), що унеможлиблювало здійснення повноцінного

трансендотеліального газообміну. У порівнянні із відповідним параметром зони резекції збільшення складало 36,4 % ( $p < 0,05$ ). У зоні демаркації спостерігалася масивна втрата міжендотеліальних контактів і фрагментація базальних мембран гемокапілярів. Тотальний перикапілярний набряк у багатьох ділянках поєднувався з набряком інтерстицію, осередками крововиливів, перивазальною лімфоцитарно-гістіоцитарною інфільтрацією.

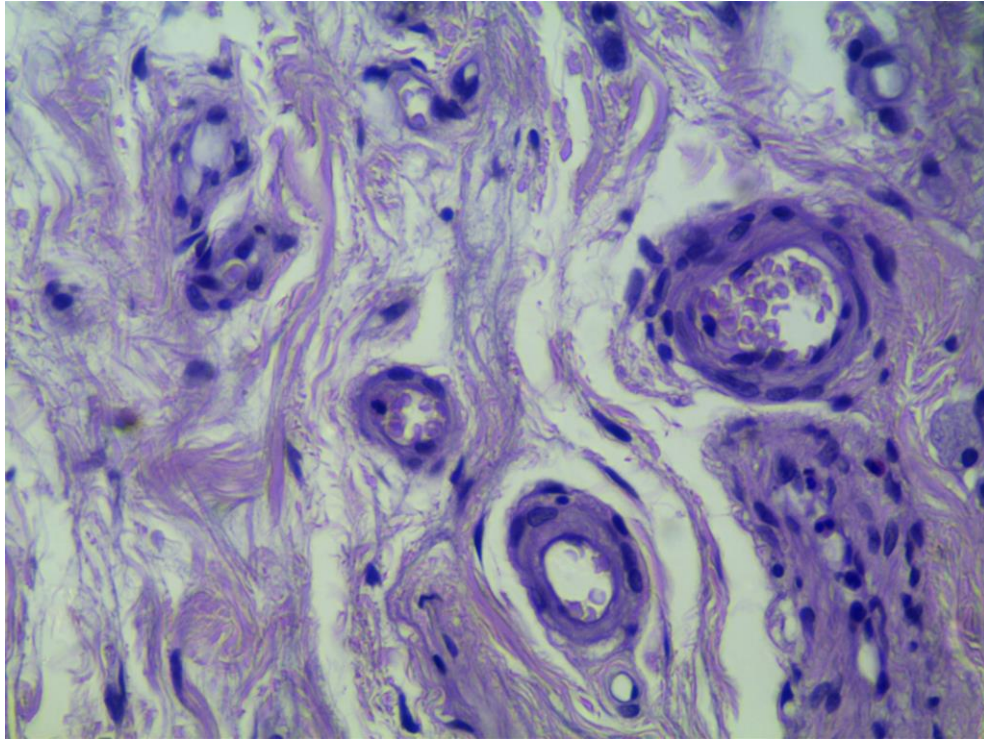


Рис. 4.26. Деформація тканинної структури в ділянці міжм'язового артеріального сплетення м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

У стінці вцілілих коротких прекапілярів спостерігалися поодинокі атрофовані гладкі міоцити, відокремлені між собою набряклим матриксом (рис. 4.27). Міоцити втрачали характерну спіралеподібну орієнтацію. Прекапілярні сфінктери з циркулярними гладком'язовими клітинами не виявлялися (рис. 4.28), що свідчило про виключення участі прекапілярів із регуляції перфузії на мікрорегіональному рівні. Крім того, міоцити стінки мікросудин втрачали



сполучення з ендотеліальною базальною мембраною. Посткапіляри мали набряклі ендотеліальні клітини, розташовані на фрагментованій базальній мембрані. У багатьох випадках міжендотеліальні сполучення втрачали цілісність, що за рахунок внутрішньостінкового набряку призводило до критичної деформації мікросудин на значній протяжності. Поодинокі перицити поблизу базальної мембрани спустошених посткапілярів були відокремлені від неї ділянками перивазальної інфільтрації або дрібних крововиливів (рис. 4.29).

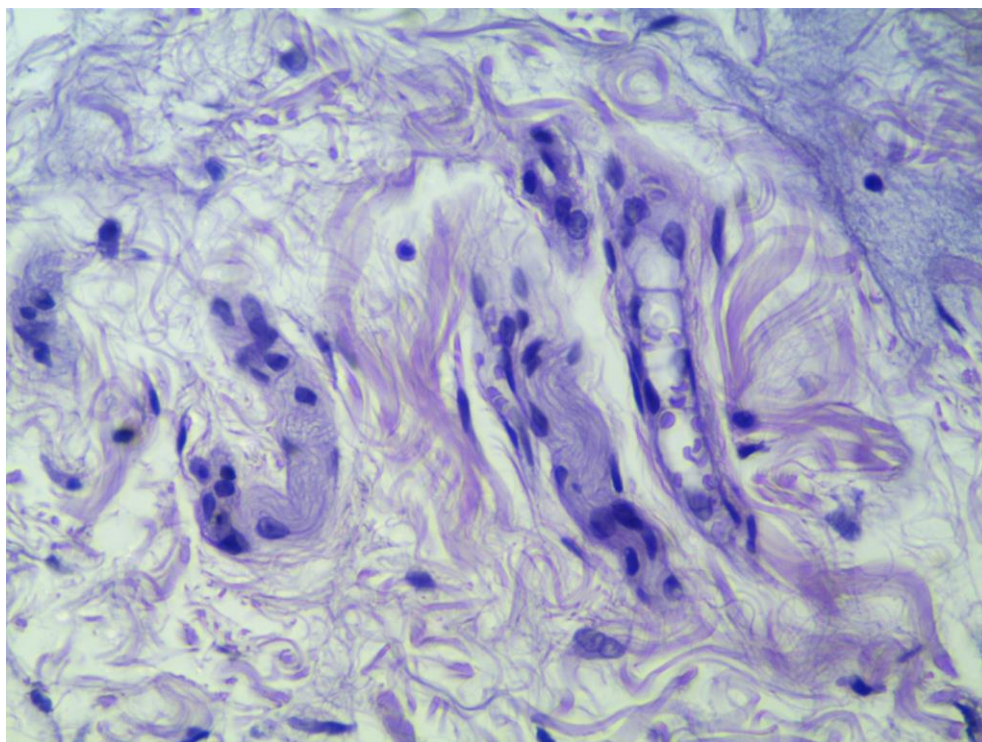


Рис. 4.27. Ушкодження міоцитів стінки прекапілярів м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 400$ .

Неспроможність соматичних гемокапілярів забезпечити циркуляцію крові призводила до спустошення дренажної ланки мікроциркуляторного русла. За умов зростання інтерстиційного набряку та відсутності достатнього кровонаповнення венули зберігали цілісність стінки, проте їх діаметр 3-разово поступався контрольному значенню та у 4,1 рази був нижчим за показник проксимальної зони резекції (див. табл. 4.2). Більшість венул м'язової оболонки в зоні демаркації мали деформований просвіт в оточенні ендотелію у стані атрофії.



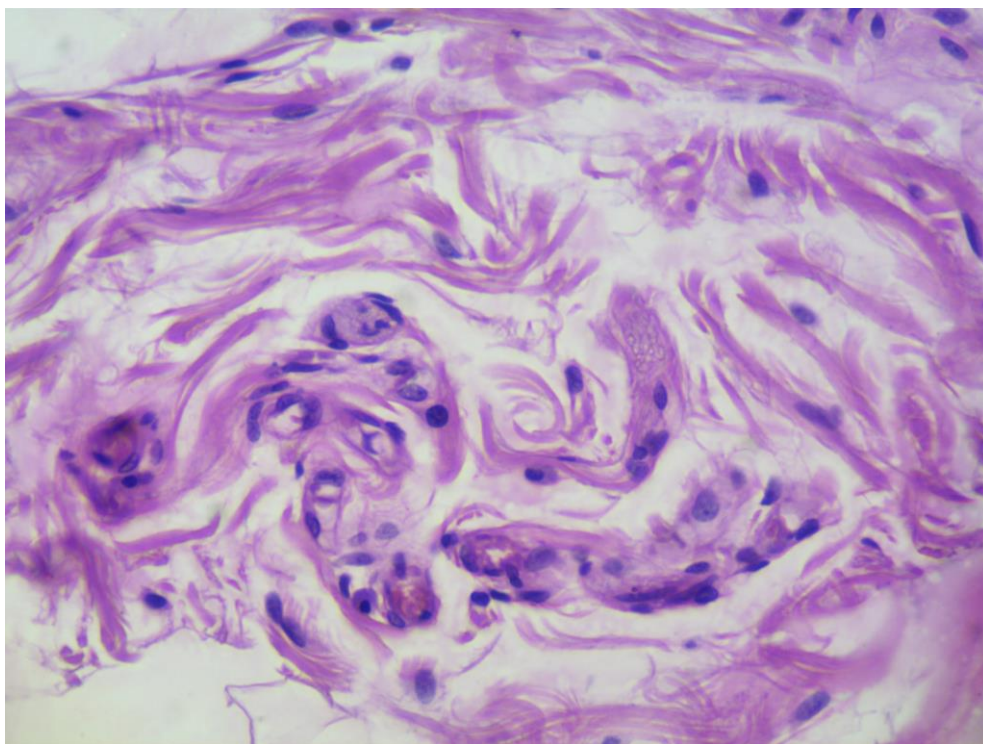


Рис. 4.28. Зона біфуркації прекапіляра м'язової оболонки прямої кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

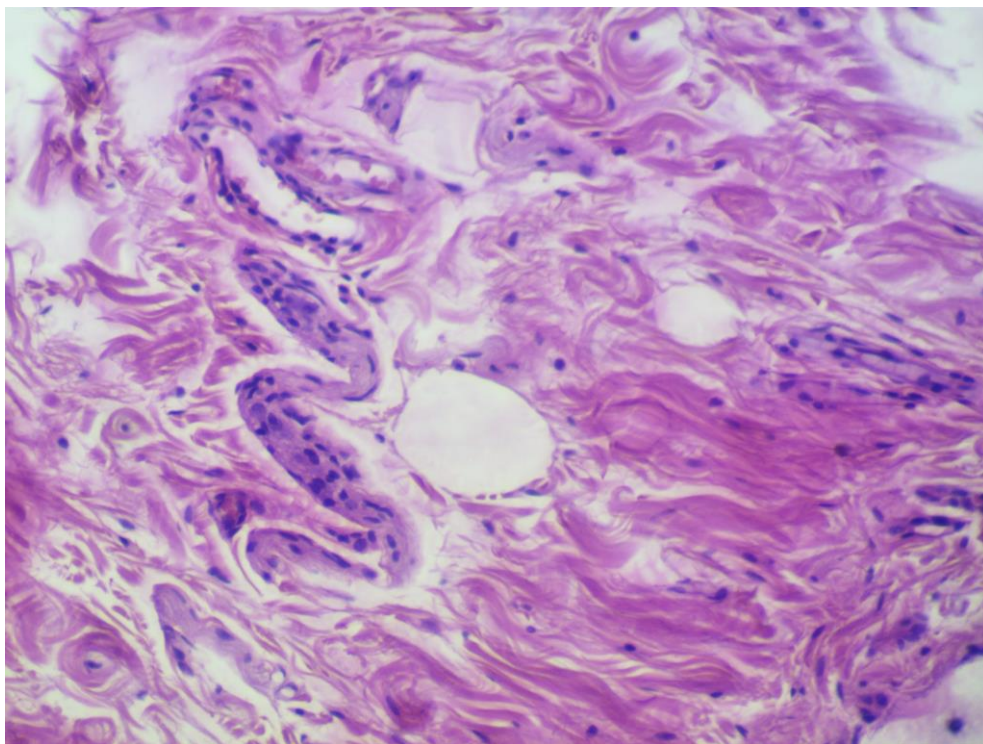


Рис. 4.29. Ушкодження посткапілярів і венул у складі мікросудинного русла м'язової оболонки кишки. Інтраопераційний матеріал хворого на колоректальний рак в зоні демаркації. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

Загалом, сукупна чисельна щільність ядер ендотеліоцитів у стінках артеріол, гемокапілярів і венул м'язової оболонки в зоні демаркації вдвічі поступалася контрольній величині та була на 48,0 % ( $p < 0,05$ ) нижчою, ніж у проксимальній зоні резекції. Пропорційні та аналогічні за напрямком зміни спостерігалися при морфометричному визначенні відносного об'єму мікросудин у складі м'язової оболонки (статистично значуще зменшення на 46,0 % і 42,2 % відповідно).

#### **Висновок за розділом 4**

Зміни означених параметрів, які слугують інтегральною характеристикою ефективності мікроциркуляції, вказують на декомпенсованість і незворотність ушкоджень мікросудин. На наш погляд, наведені результати певною мірою пояснюють структурні причини блокування перфузії в зоні демаркації, що визначається за допомогою флуоресцентної ангіографії, та свідчать про необхідність враховувати стан гемомікроциркуляторного русла при формуванні колоректального анастомозу після перенесеної неоад'ювантної терапії.

За матеріалами даного розділу оприлюднені наступні роботи [168, 169]:

## РОЗДІЛ 5

### АЛГОРИТМ ВИКОРИСТАННЯ ICG ТЕХНОЛОГІЇ ТА ОЦІНКА ЇЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

#### 5.1. Обґрунтування алгоритму та методики використання ICG–технології при формуванні колоректального анастомозу

Незважаючи на успіхи сучасної медицини, неспроможність товстокишкового анастомозу залишається одним із найбільш загрозливих ускладнень колоректальної хірургії, яке подовжує строки перебування хворого в стаціонарі, призводить до суттєвого зростання витрат на лікування пацієнта, погіршує якість його життя після операції та віддалені онкологічні результати.

Досягнення в галузі хірургічної техніки, технологій та неoad'ювантного лікування раку прямої кишки дозволяють хірургам формувати низькі колоректальні анастомози без погіршення онкологічних результатів як альтернативу постійним колостомам. Однак в структурі післяопераційних ускладнень у цієї категорії хворих на перше місце виходить неспроможність анастомозу, частота якого може досягати 40 % [22, 24].

Основними причинами інтраопераційних технічних труднощів при формуванні співусть, які хірург може усунути під час операції, є його недостатня герметичність, натяг кишки, що зводиться, а також неадекватне кровопостачання проксимального або дистального кінців кишки, із яких формують анастомоз.

Неадекватне кровопостачання ділянок кишки, що анастомозуються, є добре відомим фактором, який обумовлює виникнення недостатності швів навіть у герметичному за даними інтраопераційного тестування анастомозі. Традиційно життєздатність кишки та адекватність її кровопостачання

оцінюються хірургом шляхом візуального огляду: враховується колір стінки кишки, пульсація крайової артерії та активність крововиливу з краю перетнутої кишки, що сьогодні вважаються клінічними показниками належної васкуляризації. Однак метод візуального контролю є досить суб'єктивним і не завжди супроводжується правильною оцінкою мікроперфузії стінки кишки. Інтраопераційна флуоресцентна ангіографія з індоціаніном зеленим була запропонована як більш об'єктивна альтернатива, яка може дозволити адекватно оцінити навіть мікроциркуляцію в стінці кишки.

За результатами рандомізованого дослідження P. de Nardi et al. (2020), не було доведено ефективність ICG-технології як методу зниження частоти неспроможності колоректального анастомозу – 5 % проти 9 % ( $p > 0,05$ ) [170]. Безумовно, на даний час, немає достатніх та об'єктивних даних про повноцінність і ефективність застосування ICG-технології. У зв'язку з цим, нами була розроблена гіпотеза по формуванню алгоритму застосування ICG-технології для чинного етапу нашого дослідження, що під час операції на прямій кишці дозволить об'єктизувати оцінку та адекватності кровопостачання ділянок кишок, що анастомозуються, і це потенційно може покращити результати лікування пацієнтів за рахунок зниження частоти неспроможності колоректального анастомозу.

Для оцінки та картування перфузії тканин була використана візуалізація індоціанану зеленого – лікарського засобу VERDYE («Diagnostic Green GmbH», Німеччина), зареєстрованого в Україні (09.07.2020 р. – 08.07.2025 р.) у відповідності до ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» та постанови Кабінету Міністрів України р № 376 від 26.05.2005 «Про затвердження порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)».

Індоціанін зелений – найчастіше застосовується у флуоресцентній ангіографії флюорофор, є водорозчинним трикарбоціаніновим барвником, який зв'язується з ліпопротеїдами крові після внутрішньовенної ін'єкції і залишається у зв'язаному стані у внутрішньосудинному руслі до виведення.

В якості підготовки товстої кишки до операції, перед оперативним втручанням усі пацієнти приймали осмотичний проносний засіб на основі поліетиленгліколю та в процесі виконання оперативного втручання виконували у певної послідовності контроль кровообігу в ободовій та прямій кишці.

Флуоресцентну ангіографію з індоціаніном зеленим проводили інтраопераційно перед формуванням апаратного колоректального анастомозу.

### **Алгоритм оцінки кровопостачання мобілізованої**

#### **ділянки кишки з пухлиною та ділянок кишки для анастомозування**

*I. Виконання стандартизованих хірургічних прийомів артеріальної та венозної мобілізації ділянки ободової та прямої кишки для радикального видалення пухлини і необхідних тканин з регіонарними лімфатичними вузлами.*

- лапароскопічно виконуємо мобілізацію, кліпування та перетин нижньобрижової артерії на відстані 1,5 см від її гирла, що відповідає рівню D-2 лімфодисекції;
- виконуємо виділення та кліпування нижньобрижової вени на 1 см нижче зв'язки Трейца;
- мобілізуємо лімфатично-васкулярний кіль з клипуванням або термічним впливом і перетином артерії Драмонда на 10 см проксимальніше верхнього краю пухлини;
- мобілізуємо пряму кишки з пухлиною та мезоректальною клітковиною до рівня хірургічної шиї прямої кишки (обов'язкова умова – мобілізація прямої кишки після повної судинної ізоляції);
- первинна лапароскопічна візуальна оцінка проксимальної та дистальної ліній демаркації, та їх розмітка ультразвуковим скальпелем або кліпсами;
- при виявленні порушень скріпкові відмітки переставляли дистально по нижньому мобілізованому краю та проксимально – по верхньому мобілізованому краю.

*II. Підготовка розчину до введення:*

- один флакон індоціаніну зеленого 5% розчиняли у 10 мл стерильної води;
- інфузійний катетер периферійної вени промивали 10 мл стерильної води.

### *III. Введення препарату та інтерпретація результатів:*

- 10 мл 5% розчину індоціаніну зеленого струминно вводимо через промитий інфузійний катетер до периферійного кров'яного русла. (проводимо оцінку ліній флюоресценції на 45-50 секундах після введення препарату);
- освітлення маркованої лінії демаркації світлом, близьким до інфрачервоного спектру, та визначаємо лінію флюоресценції стінки кишки (резекція кишки починається з дистального краю, по лінії флюоресценції та демаркації якщо вони співпадають, а для перетину дистальної ділянки кишки використовується лапароскопічний артикуляційний лінійний степлер довжиною 60 мм);
- перетин проксимального відділу кишки проводимо після її вилучення із черевної порожнини після виконання мінілапаротомії (пряма кишка з пухлиною виводиться із черевної порожнини, візуально додатково оцінюється колір кишки та кровообіг на рівні накладеної мітки і при підтвердженні збереженого кровотоку, після перетину кишки і формування кисетного шва у кишку вводиться голівка сшиваючого апарату);
- кишка з введеною голівкою вводиться у черевну порожнину, черевна порожнина герметизується і ніжка голівки вводиться у сшивальний апарат, введений через анальний канал.

### *IV. Анастомозування та контроль кровообігу в зоні анастомозу:*

- проводиться зведення сшивальної частини апарату і при її стисканні, повторно оцінюється шляхом лапароскопічної візуалізації в ближній інфрачервоній області спектру інтенсивність флюоресценції, що при якому світінні свідчить про достатній

кровоток, а при недостатньому світінні - виконуємо додадкову резекцію краю кишки з цієї сторони;

- при позитивному повторному контролі, анастомоз прошивається скрепками.

За цією методикою прооперовано 49 пацієнтів з неопластичними ураженнями ректосигми та нижньо-, середньо- і верхньоампулярного відділів прямої кишки 1а-4 ступеню на базі Дніпровського обласного онкологічного диспансеру протягом 2016-2021 років (II – основна група дослідження). Основні характеристики пацієнтів та результатів перед- та інтраопераційних досліджень в даній групі наведені у попередніх розділах 2, 3 і 4.

Зокрема продемонстровано, що непластичний процес локалізувався в ректосигмоїдній зоні у 13 (26,5 %) випадках з розташуванням нижнього краю пухлини у верхньоампулярному відділі, нижньоампулярному – у 5 (10,2 %), середньоампулярному – у 14 (28,6 %) та верхньоампулярному відділах прямої кишки – у 17 (34,7 %) випадків спостереження. Стадія онкологічного захворювання за UICC відповідала I (Ia+Iв) – у 3 (6,1 %), II (IIa+IIв+IIс) – у 22 (44,9 %), III (IIIa+IIIв+IIIс) – у 23 (47,0 %) та IV – у 1 (2,0 %) пацієнтів. У 47 із 49 осіб (95,9 %) спостерігалися супутні хронічні серцево-судинні, гастроентерологічні, урологічні, гінекологічні та ендокринологічні захворювання, які знаходилися в стані компенсації. При цьому на цукровий діабет II типу, наявність якого, як вважається, супроводжується двократним збільшенням ризику розвитку неспроможності анастомозу [122], страждало 2 пацієнта (4,1 %). Перед операцією дистальний полюс пухлини розташовувався в середньому на 11 (6-22) см від краю анусу, а її розмір варіював від 1,4 до 10 см з медіаною 4,4 (2,8 – 6,5) см.

Усім пацієнтам виконана лапароскопічна передня резекція прямої кишки та формування апаратного колоректального анастомозу по типу «кінець в кінець»; виконувалася «висока» перев'язка нижньої брижової артерії проксимальніше відходження лівої ободової артерії. З метою об'єктивної оцінки життєздатності ділянок кишок, що анастомозуються, після мобілізації кишки,

перетину та перев'язки судин її брижі і вибору хірургом оптимального місця для формування колоректального анастомозу, перед перетином кишки всім пацієнтам проведено інтраопераційну флуоресцентну ангіографію з індоціаніном зеленим. Тривалість флуоресцентної ангіографії становила 2-4 хвилини і складалася з внутрішньовенного введення індоціаніну зеленого, розподілу його по кровотоку та визначення флуоресценції ділянок кишок, що анастомозуються.

За результатами флуоресцентної ангіографії, у 3 із 49 пацієнтів (6,1 %) встановлено відсутність світіння у вибраній для формування анастомозу ділянці та наявність флуоресцента в кровотоку лише на 2-5 см проксимальніше вибраної лінії перетину кишки. Така ситуація розцінювалася як неадекватне кровопостачання вибраної ділянки кишки, після чого здійснювалося переміщення межі резекції у проксимальному напрямку до зони адекватного кровопостачання з подальшим формуванням колоректального апаратного анастомозу. Зважаючи на особливу увагу до цих пацієнтів, ми вважали доцільним навести більш докладні результати аналізу.

Усі пацієнти були чоловічої статі, віком 56, 62 та 65 років, жоден з яких не страждав на цукровий діабет 2 типу. Пацієнти були оперовані з приводу раку середньоампулярного, верхньоампулярного та нижньоампулярного відділів прямої кишки (по 1 пацієнту), кожному з яких у передопераційному періоді проведено курс хіміо-/променевої терапії. Усім трьом пацієнтам виконана лапароскопічна передня резекція прямої кишки та формування апаратного колоректального анастомозу по типу «кінець в кінець». Анастомоз локалізувався в середньому на відстані 8 см від краю ануса. Зміну меж резекції на 2-5 см проксимальніше початкових за результатами флуоресцентної ангіографії виконано у всіх трьох пацієнтів. За результатами післяопераційного пальцевого дослідження, а в подальшому – даними проктографії/комп'ютерної томографії в жодному з трьох випадків неспроможності колоректального анастомозу не спостерігалось.



Превентивна стома, необхідність накладення якої визначалася хірургом, була сформована всім 49 (100 %) пацієнтам. При цьому в жодного пацієнта не реєструвалося ніяких побічних чи алергічних реакцій на внутрішньовенне введення індоціаніну зеленого, як і не спостерігалось складнощів у медичного персоналу під час проведення ICG-методики. Наприкінці 1-ї доби відновлювалася перистальтика кишечника, до кінця 2-ї – реєструвалася повна активація всіх прооперованих. Крім того, ні в кого з 49 пацієнтів не виявлено жодного випадку розвитку післяопераційних гнійно-септичних ускладнень, обумовлених як самим оперативним втручанням, так і проведенням флуоресцентної ангіографії. З урахуванням зазначеного, можна стверджувати про безпечність застосування технології інтраопераційної флуоресцентної ангіографії у пацієнтів, радикально оперованих з приводу раку прямої кишки.

Медіана тривалості операції склала 190 (175 - 230) хвилин, післяопераційного ліжко-дня – 6 (6 - 7) діб.

З метою оцінки ефективності досліджуваної методики, як методу визначення життєздатності ділянок кишок, що анастомозувалися, проведено аналіз частоти розвитку неспроможності колоректального анастомозу як у ранньому, так і пізньому післяопераційному періоді. Для цього всім 49 пацієнтам в умовах стаціонару проводилася післяопераційна оцінка цілісності анастомозу шляхом пальцевого дослідження. У разі підозри на наявність неспроможності анастомозу, пацієнту додатково виконували комп'ютерну томографію малого тазу або проктографію після трансанального введення контрастної субстанції у просвіт кишки. У випадку цілісності анастомозу (за результатами пальцевого дослідження) через 30 днів після операції пацієнту виконували проктографію з водорозчинною контрастною речовиною з метою виявлення рентгенологічної НА.

Згідно з результатами чинного дослідження, неспроможність колоректального анастомозу не виявлялася в жодному з випадків спостереження як за даними післяопераційного пальцевого дослідження, так і через 30 днів за даними проктографії чи комп'ютерної томографії.

## **5.2. Удосконалення лапароскопічної методики хірургічного лікування раку прямої кишки шляхом об'єктивізації та при мобілізації кишки з пухлиною**

Лапароскопічна передня резекція (ЛПР) прямої кишки є оптимальною у функціональному відношенні операцією, яка виконується як при доброякісних захворюваннях органу, так і при ректальному раку. Однак дотепер немає стандартної техніки ЛПР, в повному об'ємі не визначені показання та протипоказання для її виконання, недостатньо вивчені безпосередні та віддалені результати. Крім того, показання до вибору рівня мобілізації та меж резекції, залежно від характеру та ступеня поширеності процесу досконало не розроблені, вкрай суперечливими є погляди на доцільність проведення лімфодисекції, в повному об'ємі не визначені показання до вибору її обсягу та методики при різній локалізації ректального раку. До того ж, немає чітких діагностичних критеріїв, які могли б безпомилково визначити обсяг втручання на передопераційному етапі, що вкрай важливо при використанні лапароскопічного доступу через відсутність у хірурга пальпаторного контролю за межами резекції.

В доступних літературних публікаціях інформація щодо проведення лімфодисекції лапароскопічним доступом є досить обмеженою і епізодичною. Відсутній чіткий діагностичний алгоритм контролю меж резекції на перед/післяопераційному етапах діагностики, що вкрай ускладнює вибір комбінованого лікування з одного боку та вибір оптимальних меж резекції при ретроспективному аналізі з іншого.

З урахуванням зазначеного, метою чинного етапу дослідження було удосконалення лапароскопічної методики хірургічного лікування раку прямої кишки шляхом об'єктивізації та повноти лімфодисекції при мобілізації кишки з пухлиною.

Лімфодисекція є одним із важливих розділів хірургічного лікування раку прямої кишки, який визначає прогноз та результат захворювання; цей факт ще у 1908 року підкреслював у своїх роботах А. Моупіан, зазначаючи, що

«...хірургія злоякісних пухлин – це органна хірургія, це анатомія лімфатичної системи» [171]. Протягом століття усвідомлений ризик лімфогенного метастазування пухлини, а також неможливість у більшості випадків достовірної візуальної та пальпаторної оцінки ураження лімфатичних вузлів сприяли тому, що превентивна лімфодисекція стала обов'язковим елементом резекційних втручань, які виконуються хворим цієї категорії [172]. Натепер питання про обсяг лімфодисекції в тій чи іншій клінічній ситуації найчастіше вирішується безпосередньо медичними центрами, виходячи з уявлень місцевих фахівців про оптимальну тактику та техніку втручання.

Питання про вибір обсягу лімфодисекції при раку прямої кишки та визначення чітких показань до її виконання залишається дискусійним та активно обговорюється в літературі. Традиційно критеріями адекватності лімфодисекції є перев'язка живлячих судин біля основи, а також кількість лімфатичних вузлів, що видаляються, у відповідних колекторах [173]. Однак точний рівень перев'язки судин часто не визначено, а кількість видалених в операційному препараті лімфатичних вузлів є не стільки показником якості роботи хірурга, скільки можливістю патоморфолога видалити їх із мобілізованої та видаленої паракишкової клітковини з регіонарними лімфовузлами .

Тотальна мезоректумектомія, яка стала стандартом хірургії раку прямої кишки, дозволяє мінімізувати число місцевих рецидивів при РПК [174]. Однак такий підхід не дозволяє виключити ймовірність розвитку рецидивів з метастазів у регіонарних лімфовузлах, що знаходяться поза зоною дисекції (тазові, клубові тощо). При цьому розширена аорто-клубово-тазова лімфаденектомія спрямована на профілактику зазначених рецидивів, проте, у свою чергу, є більш травматичним втручанням та пов'язана із збільшенням числа ускладнень. Співвіднівши ризик рецидивів та ускладнень, більшість авторів обмежується проведенням тотальної мезоректумектомії, яка в поєднанні з передопераційною терапією є стандартом лікування раку в Європі [155, 156].

Разом з тим, ряд японських авторів вважає, що розширена аорто-клубово-тазова лімфаденектомія має стати такою ж рутинною операцією при раку прямої кишки, як передня резекція або черевно-промежина екстирпація кишки [175]. При розширеній лімфодисекції виконують високу перев'язку нижньої брижової артерії в місці відходження від аорти, після чого відсепаровують парієтальну фасцію з клітковиною та лімфатичними судинами від аорти, нижньої порожнистої вени та загальних клубових судин; крім того, проводять видалення латеральних лімфатичних колекторів, в т.ч. дисекцію лімфатичних вузлів з області замикаючої ямки [175]. Видалення цієї групи лімфатичних вузлів активно пропагується японськими хірургами при місцевопоширеному раку прямої кишки або ж при дистальній локалізації пухлини [176, 177]. Крім того, J.T. Liang et al. зазначають, що обладійливі короткострокові онкологічні результати та швидке одужання дозволяють рекомендувати лапароскопічну D3-дисекцію пацієнтам із раком ректосигмоїдної локалізації III стадії [178].

Проте значна кількість інтра- та післяопераційних ускладнень поряд з високою травматичністю лімфаденектомії, а також технічною складністю виконання, стримують багатьох хірургів. Лапароскопічний доступ, безумовно, вирішує одне із завдань – зменшує травматичність. При цьому з інтраопераційних ускладнень найчастіше зустрічаються поранення магістральних судин та порожнинних органів. Післяопераційні ускладнення, специфічні для аорто-клубово-тазової лімфаденектомії, об'єднують уrogenітальні ускладнення, обумовлені порушенням вегетативної іннервації, та лімфорею (лімфоцеле), пов'язану з перетином лімфатичних протоків.

Зважаючи на вищевикладене, в чинному дослідженні з метою попередження виникнення сечостатевих порушень при проведенні D2-лімфодисекції нами застосована так звана нерв-зберігаюча техніка (nerve-sparing technique – NST), яка полягала в збереженні симпатичної та парасимпатичної іннервації [179, 180]. З урахуванням зазначеного, виділяють декілька рівнів збереження вегетативної нервової системи.

Симпатичні нервові волокна починаються від центральних корінців XI і XII грудних та I-III поперекових сегментів спинного мозку. При виході зі спинного мозку вони утворюють поперекові нерви, які, з'єднуючись над аортою, формують верхнє гіпогастральне сплетення. Прямуючи уздовж верхньої прямокишкової артерії в малий таз, верхнє гіпогастральне сплетення ділиться на 2 частини, які, досягаючи тазового сплетення на латеральній стінці тазу, формуючи нижнє гіпогастральне сплетення. Парасимпатична іннервація прямої кишки здійснюється гілками блукаючого нерва, а також нервовими волокнами, що починаються з вентральних корінців II, III і IV крижових сегментів. Вони входять у порожнину тазу через крижові отвори позаду від парієтальної фасції і прямують вниз і латерально до тазового сплетення [154].

Після введення троакарів та відведення петель тонкої кишки догори під нижньою горизонтальною гілкою дванадцятипалої кишки перпендикулярно аорті розсікали парієтальну очеревину до сечоводів, візуалізуючи лівий сечовід. В подальшому розріз продовжували перпендикулярно вздовж правого сечоводу. Така рання ідентифікація обох сечоводів запобігала їх можливому пораненню при подальшій лімфаденектомії. Виділяли та лігували нижню брижову артерію та вену.

Дисекцію тканин проводили до рівня внутрішньочеревної фасції – безпосередньо біля аорти і до передниркового листка заочеревинної фасції. Відсепаровували парааортальну і паракавальну клітковину, а також клітковину в області біфуркації аорти та клубових судин, прямуючи зверху вниз вздовж зазначених фасцій. Режим монополярної коагуляції застосовували виключно при тракції у напрямку від судини з метою попередження її випадкового поранення. На цьому етапі починали зберігати лівий і правий гіпогастральні нерви спочатку вздовж аорти, а потім – на бічних стінках тазу до тазового сплетення. Латеральними межами дисекції слугували сечоводи, оточені фасціальним футляром, утвореним двома листками припиркової фасції. Подальшу лімфодисекцію здійснювали по ходу внутрішньочеревної фасції, відтісняючи латерально заочеревинну фасцію з сечоводами, що проходять в

ній. Дорсальною межею лімфодисекції на цьому етапі операції слугував поперековий м'яз. Сигмоподібну кишку затискачем Бебкокка відводили медіально, формуючи «вікно» в корені брижі. При цьому сигмоподібна кишка виявлялася повністю мобілізованою (рис. 5. 1).

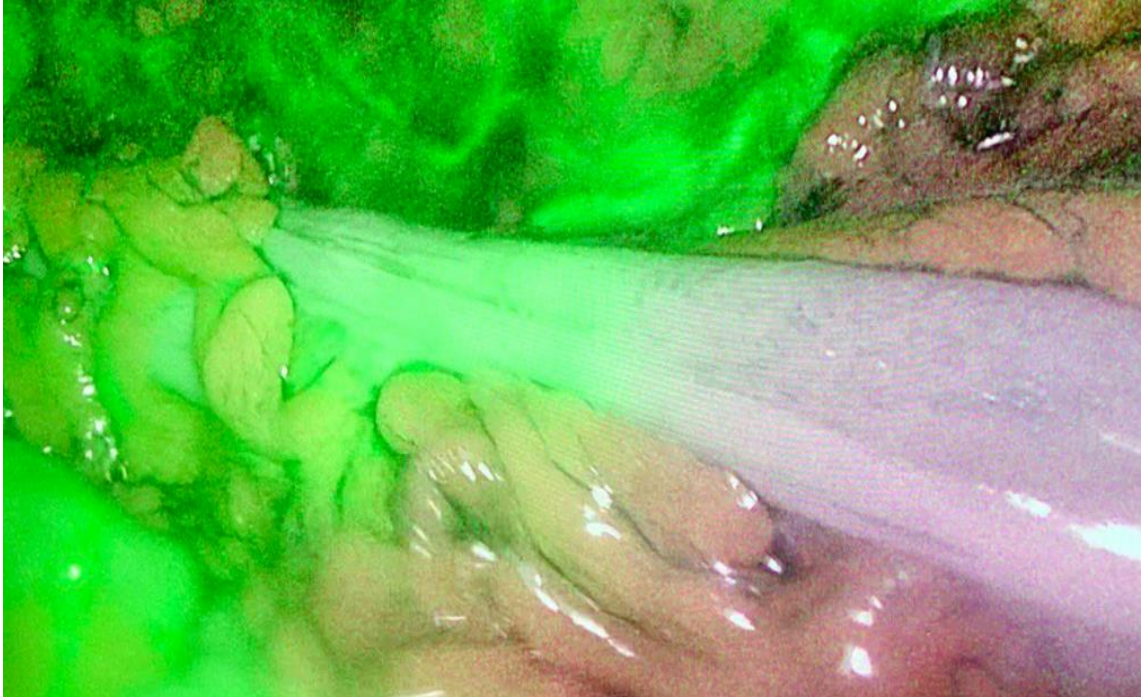


Рис. 5.1. Ділянка флюоресценції лінії перетину ободової кишки (власні результати)

Надалі вздовж клубових судин в області біфуркації аорти та нижньої порожнистої вени виконували лімфодисекцію та проводили мезоректумектомію.

Орієнтуючись на окістя крижів в області мису і прямуючи вздовж внутрішньочеревної фасції, відсепаровували паріетальну фасцію тазу. Видалення паріетальної фасції починали із заднього півкола з наступним переходом на бічні стінки. Найскладнішим етапом тазової лімфодисекції була латеральна лімфаденектомія, яку здійснювали із замикального простору. До рівня відходження верхньої міхурової артерії лімфодисекцію проводили вздовж внутрішньої клубової артерії, а латеральніше цієї області клітковину видаляли навколоміхуровим доступом – між внутрішніми та зовнішніми клубовими судинами.

При виконанні бічної лімфаденектомії навколومیхуровим доступом продовжували розріз тазової очеревини по ходу зовнішньої клубової артерії до внутрішнього пахвинного кільця. У дистальній частині розрізу обов'язково візуалізували сім'яносний проток і судини, що супроводжують його. Яєчникові судини, що проходять у воронко-тазових зв'язках, перетинали у разі видалення придатків матки. На цьому етапі проявляли максимальну обережність, щоб не пошкодити розташований латеральніше зовнішньої клубової артерії стегново-статевий нерв і здухвинну вену. Сечовід віділяли та відводили медіально. Захопивши жорстким затискачем край розсіченої очеревини, вздовж зовнішньої клубової артерії латеральніше сечоводу за допомогою гострого і тупого препарування видаляли клітковину у напрямку до зовнішньої клубової вени.

За допомогою ендоскопічного ретрактора зовнішні клубові судини відводили латерально та вгору, відкриваючи доступ до замикальних областей. При цьому медіально візуалізували замикальний нерв з супровідними судинами і внутрішній замикальний м'яз, який слугував орієнтиром глибини лімфодисекції. Постійно здійснюючи тракцію вгору і в сторони, видаляли клітковину, розташовану під зовнішніми клубовими судинами в замикальній ділянці єдиним блоком з максимально щадним впливом на тканини в ділянці замикального нерва.

Як свідчать отримані результати, летальних результатів після оперативного втручання у 102 пацієнтів з приводу РПК з виконанням D2-лімфодисекції не було зареєстровано. Інтраопераційних ускладнень (поранення аорти, нижньої порожнистої вени, сечоводу) не спостерігалось. Післяопераційні ускладнення відзначені в 9 (8,8 %) випадках (неспроможність анастомозу). Важких сечостатевих ускладнень, пов'язаних з порушенням вегетативної іннервації, не зареєстровано. Серйозної крововтрати та конверсій не спостерігалось. Середня кількість видалених лімфовузлів складала 10 (8 - 12). Метастази в N1 лімфовузлах виявлені у 32 (31,4 %) спостереженнях, у 19 (18,6 %) – N2. Відзначено збільшення частоти метастазування латеральним



шляхом лімфівідтоку при раку нижньоампулярного відділу прямої кишки при приблизно однаковій частоті висхідного метастазування раку верхне- і середньоампулярної області (рис. 5.2. та 5.3.).

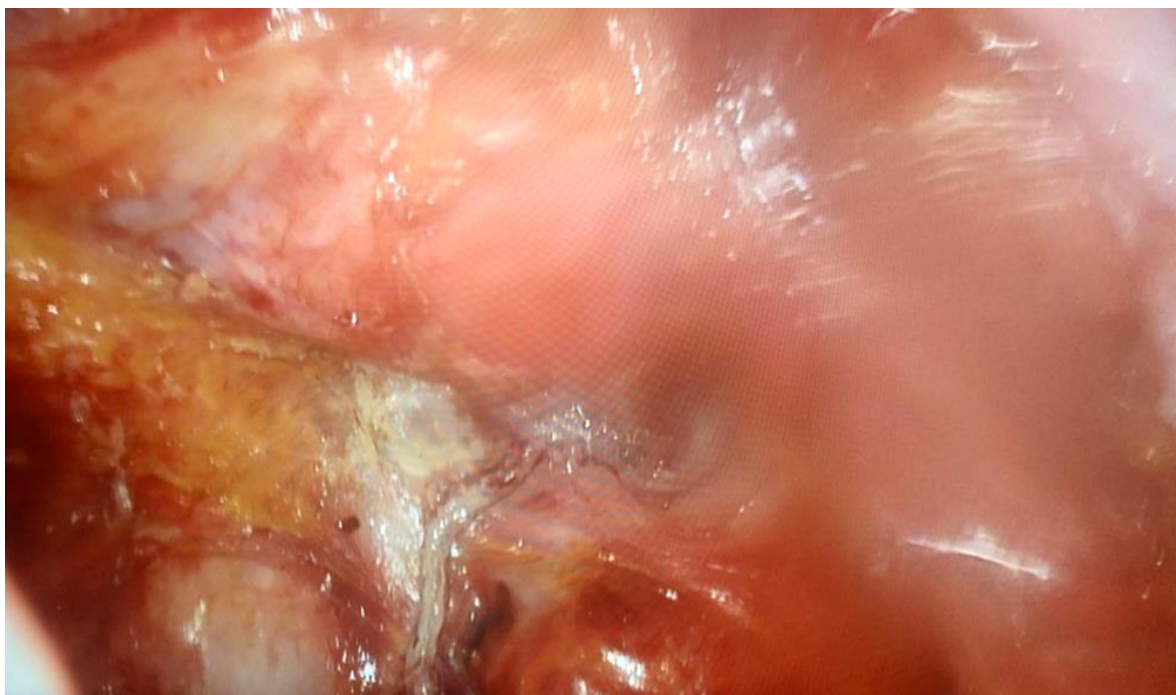


Рис. 5.2. Анастомозна ділянка (власні результати)

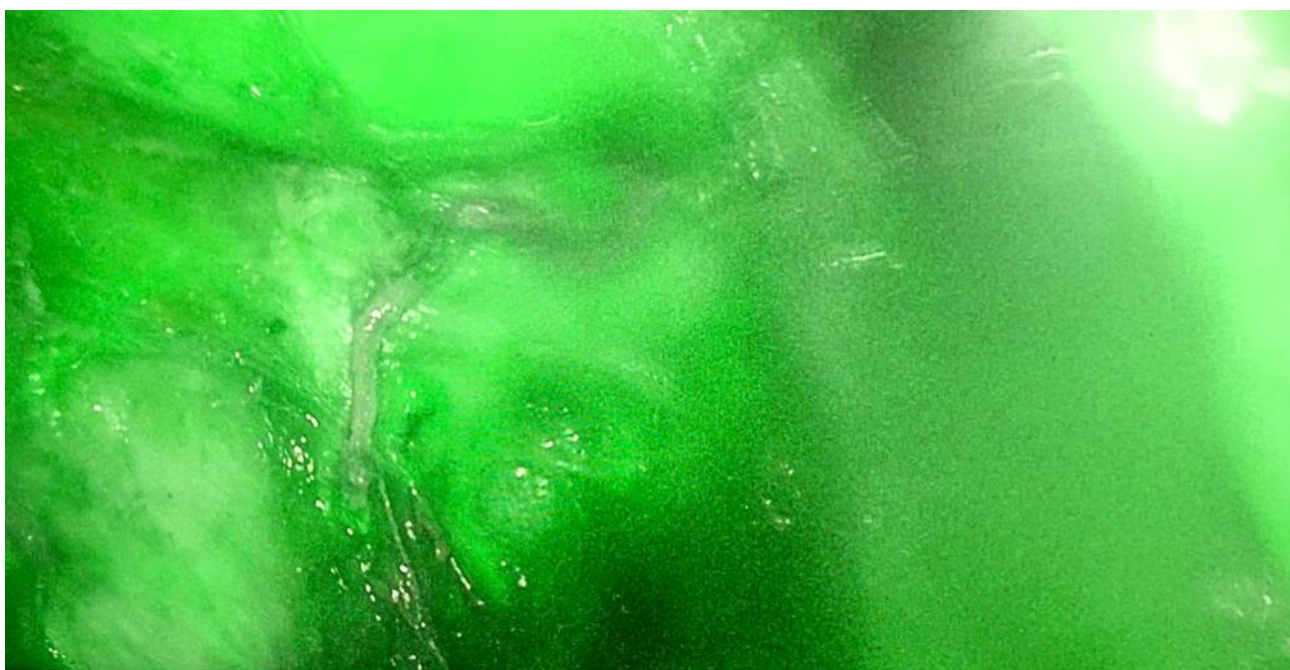


Рис. 5.3. Ділянка флюоресценції зони резекції прямої кишки (власні результати)



Аналіз та оцінка отриманих нами результатів підтвердили думку більшості авторів про те, що лапароскопічний доступ не поступається традиційному в радикальності і перевершує останній у комфортності післяопераційного періоду, про що свідчить ослаблення больового синдрому, зниження післяопераційного ліжко-дня та скорочення термінів реабілітації. Ймовірно, зменшення травматичності та інвазивності втручання досягається не тільки в результаті зменшення величини лапаротомного розрізу, а через прецизійність лапароскопічної техніки оперування, можливість досягти адекватної експозиції та візуалізації у важкодоступних анатомічних областях. До того ж, згадуючи про радикальність операцій, слід зазначити, що повністю вдалося уникнути троакарних метастазів – ускладнень, специфічних для лапароскопічного доступу.

Післяопераційна лімфорейя мала, як правило, нетривалий характер (2-3 доби), зустрічалася у 7 (6,9 %) пацієнтів. Жодного разу при використанні нерв-зберігаючої техніки не було зареєстровано тяжких сечостатевих ускладнень.

Отже, виконання лімфодисекції лапароскопічним доступом супроводжується мінімальною кількістю ускладнень, комфортним післяопераційним періодом та задовільною виживаністю пацієнтів, дозволяє суттєво знизити інтенсивність больового синдрому та повністю виключити застосування наркотичних анальгетиків у післяопераційний період. Безперечними перевагами методики є мінімізація інтраопераційної крововтрати та необхідності післяопераційних гемотрансфузій, раннє відновлення перистальтики кишечника, повна активізація хворих до кінця другої доби після оперативного втручання. Ретельна надійна коагуляція тканин в зоні дирекції дозволяє попередити розвиток тривалої лімфорейї; при цьому необхідною умовою є перетин тканин у напрямку від судин, що попереджує їх поранення. Використання нерв-зберігаючої техніки дозволяє повністю уникнути уrogenітальних ускладнень.

Отже, лімфаденектомія має вирішальне значення для оптимальної онкологічної резекції при раку прямої кишки. Однак без прямої візуалізації

аберрантний шлях дифузії лімфатичних вузлів може залишитися нерезектованим. Очевидно, лімфатичний мапінг з індоціаніном зеленим дозволив би візуалізувати лімфовузли в реальному часі.

### 5.3. Оцінка ефективності ICG-технології при хірургічному лікуванні раку прямої кишки

За результатами порівняльного аналізу встановлено істотні переваги оперативної техніки лапароскопічної резекції прямої кишки із застосуванням ICG-технології порівняно з аналогічним оперативним втручанням при РПК, але із загальноприйнятою технікою оцінки життєздатності кишечника та адекватності кровопостачання ділянок кишок, що анастомозуються. Це підтверджувалося наявністю статистично значимого зворотного кореляційного зв'язку методики, насамперед, з тривалістю операції ( $r_s = -0,30$  при  $p=0,002$ ), розвитком НА в ранньому післяопераційному періоді ( $r_s = -0,30$  при  $p=0,002$ ) та кількістю проведених ліжко-днів ( $r_s = -0,23$  при  $p=0,018$ ) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

#### Оцінка кореляційного зв'язку показників перед-, інтра- та післяопераційних досліджень з методом оперативного втручання<sup>1</sup> (n = 102)

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ )	p - рівень
Стать	0,10	0,341
Вік	0,09	0,931
Індекс маси тіла	-0,11	0,262
Патоморфологічна стадія T	0,07	0,456
Патоморфологічна стадія N	-0,07	0,486
Патоморфологічна стадія M	-0,05	0,609
Супутня патологія	-0,15	0,140
Тривалість операції	-0,30	0,002*
Зміна місця анастомозу	0,18	0,069
Кількість видалених лімфовузлів	-0,19	0,050*
Кількість МТС лімфовузлів	-0,05	0,596
Поширення росту пухлини	0,13	0,187
НА в післяопераційному періоді	-0,30	0,002*
Кількість ліжко-днів	-0,23	0,018*

Примітки: <sup>1</sup> - групи із чи без застосування ICG-технології;

\* - статистично значимий коефіцієнт кореляції ( $p < 0,05$ )

Слід зазначити, що за іншими показниками (гендерна належність, вік, індекс маси тіла, локалізація та стадія неопластичного процесу, характер та поширеність пухлинного росту тощо) групи були однорідними та статистично значимих відмінностей не мали.

Загальна тривалість операцій в основній групі коливалась від 125 до 310 хв. і в середньому становила 190 (175 – 230) хв., в той час як у групі порівняння була достовірно вищою 210 (195 – 235) хв. ( $p = 0,003$  за U-критерієм) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Порівняльна характеристика показників післяопераційного періоду та ускладнень у групах дослідження**

<b>Показник</b>	<b>I група – порівняння (n=53)</b>	<b>II група – основна (n=49)</b>	<b>Відмінності між групами</b>
<i>Зміна місця накладання анастомозу, абс. (%)</i>	–	3 (6,1 %)	0,107 (FET)
<i>Середня тривалість операції, хв., Me (LQ – HQ)</i>	210 (195 – 235)	190 (175 – 230)	0,003 (U)
<i>Середня тривалість післяопераційного ліжко-дня, діб, Me (LQ – HQ)</i>	7 (6 – 8)	6 (6 – 7)	0,019 (U)
<i>Неспроможність анастомозу в ранньому післяопераційному періоді, абс. (%)</i>	9 (17,0 %)	–	0,003 (FET)
<i>Інші ускладнення (серома п/о рубця), абс. (%)</i>	3 (5,7 %)	–	0,244 (FET)

Як вже зазначалось вище, розвиток неспроможності анастомозу в ранньому післяопераційному періоді зафіксовано у 9 (17,0%) хворих групи порівняння, в той час як в групі з інтраопераційним використанням ICG-технології таких випадків не було ( $p = 0,003$  за критерієм FET). Розрахунок показника відношення шансів показав, що застосування інтраопераційної флуоресцентної ангіографії в колоректальній хірургії достовірно знижує ризик розвитку неспроможності анастомозу – ВШ = 0,05 (95 % ДІ 0,0 - 0,84) ( $p = 0,003$ ). В пізньому післяопераційному періоді випадків НА не відмічено в жодній групі.

Загальна тривалість перебування хворих у стаціонарі після радикальної операції з приводу РПК коливалась від 5 до 8 діб, але була достовірно меншою в основній групі – 6 (6 – 7) діб проти 7 (6 – 8) діб в групі порівняння ( $p = 0,019$  за U-критерієм).

Отже, враховуючи статистичну однорідність груп дослідження за демографічними та клініко-анамнестичними показниками, за основними параметрами неопластичного процесу, а також за видом і обсягом передопераційного лікування і хірургічного втручання, можна стверджувати, що проведення інтраопераційної флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим є об'єктивним методом визначення кровопостачання ділянок товстої кишки, що анастомозуються, який дозволяє виявляти неадекватне кровопостачання колоректального анастомозу і може слугувати безпечним методом профілактики його неспроможності.

Таким чином, проаналізувавши літературні джерела та маючи власний хірургічний досвід лікування РПК стає очевидним, що в теперішній час не існує єдиного прийнятого алгоритму об'єктивізації кровотоку в стінці ободової та прямої кишки при виконанні лапароскопічної передньої резекції у хворих на рак прямої кишки з використанням індоціаніну зеленого. На підставі фармакологічних та фармакодинамічних властивостей індоціаніну зеленого, а розроблений і наведений в роботі нами власний алгоритм флуоресцентної ангіографії з метою вивчення можливості візуалізації інтрамурального кровотоку ободової та прямої кишки в зоні їх пересічення та накладання анастомозу мав виразний позитивний клінічний ефект і є ефективним методом, що впливає на якість та частоту ускладнень при хірургічному лікуванні раку прямої кишки.

## **Висновок за розділом 5**

Застосування флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим у пацієнтів, радикально оперованих з приводу РПК та отримані нами результати, дозволили встановити, що технологія є легко здійсненою та безпечною.

Використання її в процесі хірургічного втручання, за розробленим нами алгоритмом, забезпечує зниження ризику розвитку неспроможності кишкових анастомозів у хірургії раку прямої кишки (ВШ = 0,05 (95 % ДІ 0,0 - 0,84);  $p = 0,003$ ), особливо при лапароскопічних резекціях у зв'язку зі складністю оцінки хірургом кровопостачання ділянок кишок, що анастомозуються. Позитивний ефект підтверджено і наявністю статистично значимого зворотного кореляційного зв'язку, насамперед, з тривалістю операції ( $r_s = -0,30$  при  $p=0,002$ ), розвитком неспроможності швів в ранньому післяопераційному періоді ( $r_s = -0,30$  при  $p=0,002$ ) та кількістю проведених в стаціонарі ліжко-днів ( $r_s = -0,23$  при  $p=0,018$ ), що характеризує якість оперативного втручання.

Отримані результати оприлюднені в наступних роботах [181, 182, 183].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

За даними офіційної статистики, рак прямої та ободової кишки посідає одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності та смертності дорослого населення в переважній більшості країн світу. Рівень приросту захворюваності цією формою онкологічної патології щорічно становить 4–6 % у загальній структурі злоякісних пухлин та 8–14 % – у популяції з колоректальним раком [1, 35, 37, 51].

Незважаючи на очевидні успіхи у ранній діагностиці раку прямої кишки, серед хворих з вперше виявленим пухлинним процесом частота місцево-поширених форм захворювання становить 20-25 %. У 70-80 % пацієнтів РПК діагностується в III-IV стадії захворювання, що є серйозним мотивом для відмови від виконання радикальної операції у 40-55 % пацієнтів [36, 58].

Основним методом лікування хворих на рак прямої кишки залишається хірургічний – як самостійний, так і невід'ємний компонент комбінованого лікування [6, 7, 9, 13, 14]. Натепер в арсеналі хірургічного лікування РПК всю більшу популярність набуває метод тотальної мезоректумектомії (ТМЕ), запропонований R.I. Heald et al. [155]. Будучи сфінктерозберігаючим оперативним втручанням, ТМЕ передбачає виділення прямої кишки та комплексу тканин, які знаходяться в межах міжфасціального простору та включають параректальну клітковину, судини та лімфатичні вузли, що дозволяє виконати резекцію прямої кишки з дотриманням усіх принципів онкологічного радикалізму та, як наслідок, покращити не лише безпосередні, але й віддалені онкологічні результати лікування хворих на РПК [77, 156, 184, 185].

Популяризація малоінвазивної ендовідеохірургії протягом останніх десятиліть сприяла широкому впровадженню в онкопроктологію лапароскопічної технології, яка, на думку більшості авторів, становить гідну

конкуренцію традиційній відкритій хірургії. Натепер опубліковано велику кількість робіт, що ілюструють можливість, безпеку та ефективність застосування лапароскопічної методики оперативного доступу у хірургічному лікуванні РПК [36, 40, 179, 186, 187].

Результати нашого ретроспективного аналізу солідарні зазначеним даним. Так, результатами комплексного обстеження та лікування 102 пацієнтів з РПК (середній вік –  $63,0 \pm 10,0$  років), яким проведена лапароскопічна передня резекція прямої кишки з формуванням апаратного колоректального анастомозу по типу «кінець в кінець» продемонстровано, що застосовувана методика лапароскопічної ТМЕ характеризується незначним обсягом інтраопераційної крововтрати, помірною інтенсивністю больового синдрому, що дозволяє повністю виключити застосування наркотичних анальгетиків у післяопераційний період, раннім відновленням фізіологічних функцій та низькою частотою уrogenітальних ускладнень, що сприяло значному скороченню тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі після операції та помітному зменшенню частоти місцевих рецидивів раку. До того ж, при застосуванні методики лапароскопічної ТМЕ також реєструвалася низька частота (4,9 %) глибоких ушкоджень цілісності мезоректальної фасції – ускладнення, яке, значно частіше (35,3 %) зустрічається після відкритих втручань.

Оптимальною у функціональному відношенні операцією при ректальному раку є лапароскопічна передня резекція (ЛПР) прямої кишки. Однак дотепер немає стандартної техніки ЛПР, в повному об'ємі не визначені показання та протипоказання для її виконання, недостатньо вивчені безпосередні та віддалені результати. Крім того, показання до вибору рівня мобілізації та меж резекції залежно від характеру та ступеня поширеності процесу досконало не розроблені, вкрай суперечливими є погляди на доцільність проведення лімфодисекції, в повному об'ємі не визначені показання до вибору її обсягу та методики при різній локалізації ректального раку. До того ж, немає чітких діагностичних критеріїв, які могли б

безпомилково визначити обсяг втручання на передопераційному етапі, що вкрай важливо при використанні лапароскопічного доступу через відсутність у хірурга пальпаторного контролю за межами резекції.

Одним із важливих розділів хірургічного лікування раку прямої кишки є лімфодисекція, який визначає прогноз та результат захворювання; цей факт ще 1908 року підкреслював у своїх роботах Moynihan, зазначаючи, що «...хірургія злоякісних пухлин – це органна хірургія, це анатомія лімфатичної системи» [171]. Протягом століття усвідомлений ризик лімфогенного метастазування пухлини, а також неможливість у більшості випадків достовірної візуальної та пальпаторної оцінки ураження лімфатичних вузлів сприяли тому, що превентивна лімфодисекція стала обов'язковим елементом резекційних втручань, виконуваних хворим цієї категорії [188]. Натепер питання про обсяг лімфодисекції в тій чи іншій клінічній ситуації найчастіше вирішується безпосередньо медичними центрами, виходячи з уявлень місцевих фахівців про оптимальну тактику та техніку втручання.

Тотальна мезоректумектомія, яка стала стандартом хірургії раку прямої кишки, дозволяє мінімізувати число місцевих рецидивів при РПК [76-78]. Однак такий підхід не дозволяє виключити ймовірність розвитку рецидивів з метастазів у регіонарних лімфовузлах, що знаходяться поза зоною дисекції (тазові, клубові тощо). При цьому розширена аорто-клубово-тазова лімфаденектомія спрямована на профілактику зазначених рецидивів, проте, у свою чергу, є більш травматичним втручанням та пов'язана із збільшенням числа ускладнень. Співвіднівши ризик рецидивів та ускладнень, більшість авторів обмежується проведенням тотальної мезоректумектомії, яка в поєднанні з передопераційною терапією є стандартом лікування раку в Європі [155, 156].

Разом з тим, ряд японських авторів вважає, що розширена аорто-клубово-тазова лімфаденектомія має стати такою ж рутинною операцією при раку прямої кишки, як передня резекція або черевно-промежина екстирпація [172].



Проте значна кількість інтра- та післяопераційних ускладнень поряд з високою травматичністю лімфаденектомії, а також технічною складністю виконання, стримують багатьох хірургів. Лапароскопічний доступ, безумовно, вирішує одне із завдань – зменшує травматичність. При цьому з інтраопераційних ускладнень найчастіше зустрічаються поранення магістральних судин та порожнинних органів. Післяопераційні ускладнення, специфічні для аорто-клубово-тазової лімфаденектомії, об'єднують уrogenітальні ускладнення, обумовлені порушенням вегетативної іннервації, та лімфорею (лімфоцеле), пов'язану з перетином лімфатичних протоків.

В нашому аналізі з метою попередження виникнення сечостатевих порушень при проведенні D2-лімфодисекції застосовувалася так звана нерв-зберігаюча техніка (nerve-sparing technique – NST), яка полягає в збереженні симпатичної та парасимпатичної іннервації [176].

Як свідчать отримані результати, летальних результатів після оперативного втручання у 102 пацієнтів з приводу РПК з виконанням D2-лімфодисекції не було зареєстровано. Інтраопераційних ускладнень (поранення аорти, нижньої порожнистої вени, сечоводу) не спостерігалось. Післяопераційні ускладнення відзначені в 9 (8,9 %) випадках (неспроможність анастомозу). Важких сечостатевих ускладнень, пов'язаних з порушенням вегетативної іннервації, не зареєстровано. Серйозної крововтрати та конверсій не спостерігалось. Середня тривалість операції становила  $210 \pm 37,5$  хвилин, а середній післяопераційний ліжко-день –  $6,7 \pm 0,8$  діб. Середня кількість видалених лімфовузлів складала 10 (3-28). Метастази в N1 лімфовузлах виявлені у 32 (31,4 %) спостереженнях, у 19 (18,6 %) – N2. Відзначено збільшення частоти метастазування латеральним шляхом лімфовідтоку при раку нижньоампулярного відділу прямої кишки при приблизно однаковій частоті висхідного метастазування раку верхне- і середньоампулярної області.

Аналіз та оцінка отриманих нами результатів підтвердили думку більшості авторів про те, що лапароскопічний доступ не поступається традиційному в радикальності і перевершує останній у комфортності

післяопераційного періоду, про що свідчить ослаблення больового синдрому, зниження післяопераційного ліжко-дня та скорочення термінів реабілітації [171, 176, 177, 188]. На нашу думку, зменшення травматичності та інвазивності втручання досягається не скільки в результаті зменшення величини лапаротомного розрізу, а через прецизійність лапароскопічної техніки оперування, можливість досягти адекватної експозиції та візуалізації у важкодоступних анатомічних областях. До того ж, згадуючи про радикальність операцій, слід зазначити, що повністю вдалося уникнути троакарних метастазів – ускладнень, специфічних для лапароскопічного доступу.

Нами продемонстровано, що при використанні нерв-зберігаючої техніки жодного разу не було зареєстровано тяжких сечостатевих ускладнень. Післяопераційна лімфорея зустрічалася у 6,7 % пацієнтів, була незначною та, як правило, мала нетривалий характер (2-3 доби).

Отже, виконання лімфодисекції лапароскопічним доступом супроводжується мінімальною кількістю ускладнень, комфортним післяопераційним періодом та задовільною виживаністю пацієнтів. Ретельна надійна коагуляція тканин в зоні дисекції дозволяє попередити розвиток тривалої лімфореї; при цьому необхідною умовою є перетин тканин у напрямку від судин, що попереджує їх поранення. Використання нерв-зберігаючої техніки дозволило практично повністю уникнути уrogenітальних ускладнень, що також відзначається цілим рядом авторів [177].

Лімфаденектомія має вирішальне значення для оптимальної онкологічної резекції при раку прямої кишки. Однак без прямої візуалізації аберрантний шлях дифузії лімфатичних вузлів може залишитися нерезектованим. Очевидно, лімфатичний мапінг з індоціаніном зеленим дозволив би візуалізувати лімфовузли в реальному часі, про що свідчать результати дослідження клінічного значення D2-лімфаденектомії під контролем ICG у 100 пацієнтів (GREENLIGHT), яким проводили роботизовану колоректальну резекцію. Первинною кінцевою точкою дослідження була кількість пацієнтів, у яких ICG змінила об'єм лімфаденектомії. Відповідно отриманим даним, лімфатичне

картування ICG дозволило змінити обсяг лімфодисекції у 50 % пацієнтів, тим самим підвищивши точність, безпечність та ефективність проведених резекцій [178].

Досягнення в галузі хірургічної техніки, технологій та неoad'ювантного лікування раку прямої кишки дозволяють хірургам формувати низькі колоректальні анастомози без погіршення онкологічних результатів як альтернативу постійним колостомам. Однак в структурі післяопераційних ускладнень у цієї категорії хворих на перше місце виходить неспроможність анастомозу, частота якого, за даними С.Г. Гайдарова і співавт. (2021), Т.П. Березовської і співавт. (2021) та М.А. Chaouch et al. (2020), може досягати 40 % [22, 24].

В основі патогенезу НА найчастіше лежить порушення мікроциркуляції в зоні співустя, що формується, причому цей фактор має «хірургозалежний» характер і повинен бути усунений під час операції. Наразі для цього хірургами інтраопераційно стандартно застосовується суб'єктивна оцінка життєздатності кишки за кольором кишкової стінки, пульсацією крайової судини і ступенем крововиливу при її перетині.

З урахуванням того, що товсто-товстокишкові анастомози найбільш схильні до неспроможності [23, 24, 114], нами був проведений ретроспективний аналіз основних факторів, що призводять до її розвитку. Для цього до ретроспективного аналізу були залучені дані 53 пацієнтів зі встановленим злоякісним новоутворенням прямої кишки, яким виконано лапароскопічні оперативні втручання із первинним відновленням кишкової безперервності. Зазначений контингент був представлений 22 (41,5 %) пацієнтами чоловічої та 31 (58,5 %) – жіночої статі, вік яких варіював від 40 до 80 років: середній вік становив  $62,9 \pm 9,5$  років, при цьому частка пацієнтів старше 60 років складала 66,0 % (35 осіб).

За результатами післяопераційного пальцевого дослідження, підтвердженого даними проктографії чи комп'ютерної томографії, у 9 із 53 пацієнтів (17,0 %) І групи в ранньому післяопераційному періоді реєструвався

розвиток неспроможності швів анастомозу. При цьому нами не виявлено статистично значимих зв'язків між частотою розвитку неспроможності коло-ректального анастомозу у хворих на РПК та більшістю досліджуваних предикторів (розмір пухлини, індекс маси тіла, наявність коморбідної патології тощо) ( $p > 0,1$ ). Водночас продемонстровано тенденцію ( $p < 0,1$ ) до збільшення частоти неспроможності анастомозу в ранньому післяопераційному періоді у осіб чоловічої статі – 27,3 % проти 9,7 % у жінок ( $r_s = 0,23$  при  $p = 0,096$ ) та локалізації пухлини у ректосигмальному відділі ПК – 37,5 % проти 13,3 % інших локалізацій ( $r_s = 0,23$  при  $p = 0,097$ ). При поширенні пухлинного процесу на клітковину брижи частота розвитку неспроможності апаратного коло-ректального анастомозу була збільшеною в 3,3 рази – 42,9 % проти 13,0 % в інших випадках ( $r_s = 0,27$  при  $p = 0,05$ ). Напроти, інтраопераційне проведення флуоресцентної ангіографії у пацієнтів, радикально оперованих з приводу РПК, можна вважати методом профілактики НА, оскільки використання названої технології унеможливило розвиток неспроможності анастомозу в ранньому післяопераційному періоді у 100 % осіб зазначеної категорії.

Добре відомим фактором, який обумовлює виникнення НА навіть у герметичному за даними інтраопераційного тестування анастомозі, є неадекватне кровопостачання ділянок кишки, що анастомозуються. Традиційно життєздатність кишечника та адекватність кровопостачання оцінювалися хірургом шляхом візуального огляду: колір стінки кишки, пульсація крайової артерії та активність крововиливу з краю перетнутої кишки вважаються клінічними показниками належної васкуляризації. Однак метод візуального контролю є досить суб'єктивним і не завжди супроводжується правильною оцінкою мікроперфузії стінки кишечника. Інтраопераційна флуоресцентна ангіографія з індоціаніном зеленим була запропонована як більш об'єктивна альтернатива, яка може дозволити адекватно оцінити навіть мікроциркуляцію в стінці кишки.

Результатами порівняльного аналізу встановлено істотні переваги оперативної техніки лапароскопічної резекції прямої кишки із застосуванням

ICG-технології, що підтверджувалося наявністю статистично значимого зворотного кореляційного зв'язку методики, насамперед, з тривалістю операції ( $r_s = -0,30$  при  $p=0,002$ ), розвитком НА в ранньому післяопераційному періоді ( $r_s = -0,30$  при  $p=0,002$ ) та кількістю проведених ліжко-днів ( $r_s = -0,23$  при  $p=0,018$ ). Крім того, показано, що при частковому або незначному лікувальному патоморфозі частіше спостерігалось метастатичне ураження (МТС) регіонарних лімфовузлів ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,018$ ) і проростання пухлиною всієї товщі стінки кишки ( $r_s = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ), тоді як при повному або майже повному – поширення пухлинного процесу частіше не виявлялося ( $r_s = -0,39$  при  $p < 0,001$ ). До того ж, поширення росту пухлин та метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів частіше реєструвалося у разі ректосигмоїдної локалізації аденокарциноми ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,001$  і  $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,046$  відповідно); окрім того, така топографія непластичного процесу характеризувалася частішими випадками діагностування коморбідної патології ШКТ, зокрема, панкреатиту ( $r_s = 0,22$  при  $p=0,025$ ).

З метою оцінки ефективності досліджуваної методики як методу визначення життєздатності ділянок кишок, що анастомозуються, проведено аналіз частоти розвитку неспроможності колоректального анастомозу як у ранньому, так і пізньому післяопераційному періоді, оскільки неадекватне кровопостачання співустьє є фактором ризику зазначеного ускладнення. За результатами флуоресцентної ангіографії, у 3 із 49 пацієнтів (6,1 %) встановлено відсутність світіння у вибраній для формування анастомозу ділянці та наявність флуоресцента в кровотоку лише на 2-5 см проксимальніше вибраної лінії перетину кишки.

Така ситуація розцінювалася як неадекватне кровопостачання вибраної ділянки кишки, після чого здійснювалося переміщення кордону резекції у проксимальному напрямку до зони адекватного кровопостачання з подальшим формуванням колоректального апаратного анастомозу. При цьому в жодного пацієнта не реєструвалося ніяких побічних чи алергічних реакцій на внутрішньовенне введення індоціаніну зеленого. Наприкінці 1-ї доби

відновлювалася перистальтика кишечника, до кінця 2-ї – реєструвалася повна активація всіх прооперованих. Крім того, ні в кого з 49 пацієнтів не виявлено жодного випадку розвитку післяопераційних гнійно-септичних ускладнень, обумовлених як самим оперативним втручанням, так і проведенням флуоресцентної ангіографії. Загальна тривалість операцій в основній групі коливалась від 125 до 310 хв. і в середньому становила 190 (175 – 230) хв., в той час як у групі порівняння була достовірно вищою 210 (195 – 235) хв. ( $p = 0,003$  за U-критерієм).

Ми вважаємо, що особливої уваги заслуговують також результати кількісного морфологічного дослідження гістоангіоархітекtonіки стінки прямої кишки в зонах резекції та демаркації. Нами продемонстровано, що в обох групах оперованих в зоні резекції на поверхні епітелію слизової оболонки та в складі її власної і м'язової пластинок особливих відмінностей не виявлялося. При цьому показово, що мікросудини гемомікроциркуляторного русла мали суттєві відмінності від звичайної морфологічної картини слизової оболонки. Так, у зоні резекції відзначалося значне потовщення стінки дрібних артерій і артеріол, обумовлене гіпертрофією гладких міоцитів середньої оболонки мікросудин без ознак ушкодження чи дистрофічних змін. На наш погляд, гіпертрофія міоцитів у стінці приносних судин відображає тривалу функціональну напругу, спрямовану на підвищення тиску в артеріальних сплетеннях слизової оболонки кишки для забезпечення певної компенсації тих гемодинамічних порушень, які починають розвиватися на рівні обмінних ланок мікроциркуляції.

Такі результати узгоджуються з даними багатьох інших дослідників, проте принципово не відповідають повідомленням Ю.В. Рябкова та співавт. (2018) [189]. Ми припускаємо, що використана цими авторами методика лазерної доплерівської флоуметрії для оцінки перфузії тканин, ймовірно, не дозволила чітко охарактеризувати ступінь порушень мікроциркуляції.

Зокрема, спостерігається значне зменшення розмірів гладких міоцитів за рахунок атрофічних та дистрофічних змін цитоплазми, зменшення ядерної

активності клітин, збільшення кількості зруйнованих міоцитів. У просвіті дрібних приносних судин міжм'язового сплетення спостерігалось виразне повнокров'я поряд зі звуженням внутрішнього діаметра. У хворих на колоректальний рак більшість артерій і артеріол мала звичайну тришарову структуру, проте у суцільному шарі циркулярно розташованих гладком'язових клітин і в зовнішньому сполучнотканинному шарі стінки артеріол спостерігалися помірні за розмірами ділянки інтерстиційного набряку. Діаметр соматичних гемокапілярів м'язової оболонки збільшувався, що створювало умови для уповільнення трансендотеліального газообміну за рахунок утворення плазмового прошарку між люмінальною поверхнею ендотелію і мембраною еритроцита. Як відомо, наслідком цього є виникнення тривалої циркуляторної гіпоксії, що пояснює появу атрофічних та дистрофічних змін цитоплазми міоцитів поряд із зростанням їх деструктивних форм.

Компенсований характер мікроциркуляторних порушень у зоні резекції підтверджувався також тим, що на тлі помірного інтерстиційного набряку не виявлялося статистично значимих змін чисельної щільності ядер ендотеліоцитів і відносного об'єму мікросудин у складі м'язової оболонки у порівнянні з контрольними величинами, що свідчило про збереження регенераторного потенціалу мікросудин для формування колоректального анастомозу.

У зоні демаркації, що визначалася за допомогою інтраопераційної флуоресцентної ангіографії, рельєф внутрішньої поверхні та інші візуальні ознаки стану стінки прямої кишки істотно не відрізнялись від проксимальної зони резекції, проте блокування перфузії індоціаніну зеленого вказувало на критичні ушкодження мікроциркуляції, які не виявлялися при візуальному обстеженні поверхні слизової. При мікроскопічному дослідженні інтраопераційних біоптатів з'ясувалося, що в дистальній зоні демаркації структура кишкової стінки зазнавала критичних патоморфологічних перебудов. Серед них необхідно виділити деструкцію епітеліоцитів кишкових крипт, різке збільшення частки зруйнованих клітин у порівнянні з контролем і з

параметрами в зоні резекції.

Для інтерпретації отриманих нами результатів інтерес представляють дані наукової літератури, що стосуються розвитку колоректального раку, який демонструє складний патогенез через порушення кишкового слизового бар'єру [190].

Отже, внутрішній слизовий шар непроникний для бактерій і забезпечує захисний бар'єр для епітелію товстої кишки. Зниження експресії муцину 2 усуває цей захисний слизовий бар'єр, створюючи умови, в яких бактерії активують запальну реакцію при контакті з епітелієм. Хронічне запалення призводить до пошкодження клітин, які перетворюють запалений епітелій у дисплазію низького ступеня, дисплазію високого ступеня і далі у колоректальний рак. Також, в літературі підкреслюють важливість дослідження муцину 2 типу в окремих гістологічних типах КРК, які мають різний перебіг і прогноз для виживання пацієнтів [190, 191].

Нами продемонстровано, що в дистальній зоні демаркації структура кишкової стінки зазнавала критичних патоморфологічних перебудов, зокрема, деструкції епітеліоцитів кишкових крипт та істотного збільшення питомої ваги ушкоджених клітин у порівнянні з контролем і з параметрами в зоні резекції. Показово, що в зоні демаркації зовнішній діаметр артеріол слизового і підслизового сплетень не відрізнявся статистично від контрольних значень, а внутрішній діаметр істотно поступався контролю. Подібні зміни спостерігалися і в проксимальній зоні резекції, але там вони відбувалися за рахунок гіпертрофії гладких м'яцотів середньої оболонки артеріол. Мікроциркуляторні ушкодження м'язової оболонки в зоні демаркації виявлялися у деструкції стінки судин міжм'язового сплетення з утворенням значних осередків крововиливів навколо артерій і артеріол, значною поліморфноклітинною інфільтрацією, деформацією загальної гістоархітектоніки.

Спостерігалось руйнування цілісності базальних мембран мікросудин приносної ланки мікроциркуляторного русла. На відміну від тих змін, що спостерігалися в зоні резекції, зростання просвіту артеріол у зоні демаркації



відбувалось за рахунок декомпенсації склеротично змінених стінок приносних судин, внаслідок чого вони втрачали можливість створювати умови для адекватного кровопостачання гемокапілярної сітки м'язової оболонки. При цьому постерігалися явища тромбозу, стазу, крайового накопичення лейкоцитів.

Отримані нами дані в цілому узгоджуються з сучасними уявленнями про патогенез формування інвазивної форми раку з аденоми, протягом якого відбуваються послідовні молекулярні зміни [192, 193, 194]. Зокрема, до 80 % спорадичних пухлин ободової кишки мають класичну аденомо-карциномну послідовність, що починається з мутації APC. В аденомі обидві копії гену APC інактивовані і не виконують свою ключову функцію з негативної регуляції  $\beta$ -catenin, який в свою чергу переміщується у ядро і активує транскрипцію генів MYC і cyclin D1, які сприяють проліферації, диференціації та підвищенню виживання клітин колоректального епітелію [195, 196, 197].

Важливо визначити молекулярні прогностичні маркери для прогнозу, який допоможе у виборі терапевтичного курсу стратегії та подальшого покращення виживаності пацієнтів із КРР. Багато уваги приділено участі cyclin D1 при розвитку та прогресуванні пухлини. Cyclin D1 вважається онкогеном, який може регулювати прогресування від G1 фази клітинного циклу до S фази. Передбачається, що cyclin D1 відіграє ключову роль у процесі канцерогенезу та прогресування раку [196]. Відомо, що експресія cyclin D1 посилюється в різних типах пухлин і зустрічається в одній третині або більше колоректального раку [198].

Багато уваги зосереджувалось стосовно того питання, чи може надмірна експресія cyclin D1 бути прогностичним фактором для виживання пацієнтів з колоректальним раком. Зокрема, було показано, що аберантні (ядерно-цитоплазматичні, ядерні dot like та цитоплазматичні з порожніми ядрами) експресії cyclin D1 в колоректальних карциномах виявлялись значно рідше (21,62%) порівняно з маркером  $\beta$ -catenin, де нетипові реакції займали більше половини всіх випадків (64,86%). Статистично достовірну різницю розподіл

аберантних експресій *cyclin D1* показав в підгрупах з різною проліферативною активністю [198].

За результатами нашого дослідження, у стінці вцілілих коротких прекапілярів зони демаркації у хворих на колоректальний рак спостерігалися поодинокі атрофовані гладкі міоцити, відокремлені один від одного набряклим матриксом. Прекапілярні сфінктери з циркулярними гладком'язовими клітинами не виявлялися, що свідчило про виключення участі прекапілярів із регуляції перфузії на рівні окремих тканинних ділянок. Крім того, міоцити стінки мікросудин втрачали сполучення з ендотеліальною базальною мембраною. Посткапіляри мали набряклі ендотеліальні клітини, розташовані на фрагментованій базальній мембрані. У багатьох випадках міжендотеліальні сполучення втрачали цілісність, що за рахунок внутрішньостінкового набряку призводило до критичної деформації мікросудин на значній протяжності.

Неспроможність соматичних гемокапілярів забезпечити циркуляцію крові призводила до спустошення дренажної ланки мікроциркуляторного русла. За умов зростання інтерстиційного набряку та відсутності достатнього кровонаповнення венули зберігали цілісність стінки, проте їх просвіти різко звужувались, ендотелій набував ознак атрофії. Загальна щільність ядер ендотеліоцитів у стінках всіх мікросудин м'язової оболонки в зоні демаркації значно поступалася контрольній величині; також вона була нижчою, ніж у проксимальній зоні резекції. Це пропорційно відповідало значущому зменшенню загального відносного об'єму мікросудин і свідчило про істотний дефіцит мікроциркуляції у складі м'язової оболонки.

Морфологічний аналіз стану мікроциркуляторного русла прямої кишки в зоні її резекції та формування анастомозу після перенесеної хіміо-променевої неоад'ювантної терапії продемонстрував наявність змін, що обмежували рівень перфузії прямої кишки, проте дозволяли провести формування безпечного анастомозу за умов збереження достатнього компенсаторно-регенераторного потенціалу мікроциркуляторного русла. Пропорційні та аналогічні за напрямком зміни спостерігалися при морфометричному визначенні відносного

об'єму мікросудин у складі м'язової оболонки (статистично значуще зменшення на 46,0 % і 42,2 % відповідно).

Таким чином, застосування технології інтраопераційної флуоресцентної ангіо- та лімфографії при передній резекції прямої кишки створює умови для попередження неспроможності швів у 100 % прооперованих. Удосконалення тактичних і технічних особливостей хірургічного втручання на основі застосування ICG технології може забезпечити вирішення проблеми візуалізації інтрамурального кровотоку ободової та прямої кишки з зоні їх пересічення та накладання анастомозу, що є актуальним питанням в хірургічному лікуванні РПК.

Отримані нами результати застосування флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим у пацієнтів, радикально оперованих з приводу РПК, виявилися обнадійливими, а сама інтраопераційна ICG-технологія – легко здійсненою та безпечною методикою, перспективною у зниженні ризику розвитку неспроможності кишкових анастомозів у хірургії прямої кишки. На нашу думку, застосування технології особливо цінне при лапароскопічних резекціях у зв'язку зі складністю оцінки хірургом кровопостачання ділянок кишок, що анастомозуються, загальноприйнятими методами, дозволяє виявляти неадекватне кровопостачання колоректального анастомозу, слугує безпечним методом профілактики його неспроможності, що сприяє прискоренню соціально-трудової реабілітації оперованих і покращенню їх якості життя.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуальної клінічної задачі по покращенню результатів хірургічного лікування колоректального раку прямої кишки.

1. Проведений аналіз клінічних результатів хірургічного лікування раку прямої кишки у 53 оперованих хворих, у яких в ході операції не застосовувалася ICG-ангіо- та лімфографія (перша група пацієнтів), дозволив встановити, що за результатами клінічного післяопераційного спостереження, даних пальцевого дослідження, проктографії чи комп'ютерної томографії у 9 із 53 пацієнтів (17,0 %) в ранньому післяопераційному періоді зареєстровано розвиток неспроможності швів анастомозу.

2. Морфологічний аналіз стану мікроциркуляторного русла прямої кишки в зоні її резекції та формування анастомозу після перенесеної хіміопроменевої неoad'ювантної терапії показав наявність змін, що обмежують рівень перфузії прямої кишки, проте дозволяють провести формування безпечного анастомозу за умов збереження достатнього компенсаторно-регенераторного потенціалу мікроциркуляторного русла. Пропорційні та аналогічні за напрямком зміни спостерігалися при морфометричному визначенні відносного об'єму мікросудин у складі м'язової оболонки (статистично значуще зменшення на 46,0 % і 42,2 % відповідно;  $p < 0,05$ ).

3. Застосування у 49 оперованих хворих (2 група спостереження), технології інтраопераційної флуоресцентної ангіо та лімфографії при передній резекції прямої кишки дало можливість об'єктивізувати позитивний ефект застосування ангіографії, що проявилось встановленням збереження кровообігу у культях резектованої та анастомозованої кишки у 46 випадках і потребувало виконання ререзекції кишки у 3 випадках, створивши умови для попередження неспроможності швів у 100 % прооперованих. Продемонстровано, що у досліджуваній вибірці з 32 пацієнтів з регіонарним метастатичним поширенням

пухлинного процесу кількість уражених лімфовузлів коливалася від 1 до 10 з медіаною 2 (1 – 3) лімфовузла з МТС. У відсотковому співвідношенні метастатичних лімфовузлів до числа видалених медіана склала 16,2 (11,1 – 26,1) %. Тобто, у третини хворих на РПК, яким проведено радикальну операцію лапароскопічним доступом з видаленням у середньому 10 (8 – 12) лімфовузлів у одного хворого, можливо очікувати виявлення пухлинних клітин в 2 (1 - 3) лімфовузлах.

4. Розроблено та застосовано в ході лапароскопічної операції з приводу раку прямої кишки алгоритм, який включає в себе мобілізацію кишки з пухлиною, регіонарну лімфодисекцію та формування анастомозу між кульцями резектованої кишки, включає візуальну оцінку інтенсивності флуоресценції в ближній інфрачервоній області спектру, що при яскравому світінні свідчить про достатній кровоток, а при недостатньому світінні потребує додаткової резекції краю кишки із сторони низького кровотоку, що було використовано з позитивним ефектом у 3 (6,1%) із 49 оперованих, що спостерігались.

5. Використання флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим в процесі хірургічного втручання за розробленим нами алгоритмом забезпечує зниження ризику розвитку неспроможності кишкових анастомозів у хірургії раку прямої кишки (ВШ = 0,05 (95 % ДІ 0,0 - 0,84);  $p = 0,003$ ), особливо при лапароскопічних резекціях, у зв'язку зі складністю оцінки хірургом кровопостачання ділянок кишок, що анастомозуються. Позитивний ефект підтверджено і наявністю статистично значущого зворотного кореляційного зв'язку, насамперед, з тривалістю операції ( $r_s = -0,30$  при  $p=0,002$ ), розвитком неспроможності швів в ранньому післяопераційному періоді ( $r_s = -0,30$  при  $p=0,002$ ) та кількістю проведених в стаціонарі ліжко-днів ( $r_s = -0,23$  при  $p=0,018$ ), що характеризує якість оперативного втручання

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Інтраопераційна ICG-технологія – легко здійснена та безпечна методика хірургічної тактики при виборі місця перетину товстої та прямої кишки при хірургічному лікуванні РПК;
2. Інтраопераційне проведення флуоресцентної ангіографії у пацієнтів, радикально оперованих з приводу РПК, можна вважати методом профілактики НА, оскільки використання названої технології попереджало можливість розвитку неспроможності анастомозу в ранньому післяопераційному періоді у 100 % осіб зазначеної категорії за рахунок об'єктивізації стану кровотоку в ділянці анастомозу

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Abdel-Rahman O, Cheung WY. Population-based assessment of the National Comprehensive Cancer Network recommendations for baseline imaging of rectal cancer. *J Comp Eff Res.* 2019;8(14):1167-1172
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, колоректальний рак. Наказ Міністерства охорони здоров'я України, 12.07.2016, № 703. <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
4. Звірич В.В., Михайлович Ю.Й. Оптимізація комбінованого лікування місцево-поширеного дистального раку прямої кишки з урахуванням факторів прогнозу. *Укр. мед. часопис.* 2020. № 2 (136). С. 1-10.
5. Рак в Україні, 2017–2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України; Київ, 2019;20:104.
6. Aigner F, Dittrich L, Schmuck R, Pratschke J, Biebl M. Transanale totale mesorektale Exzision – Indikation, Technik, Ergebnisse [Transanal total mesorectal excision-Indications, technique and results]. *Chirurg.* 2020;91(10):860-869. German.
7. Wu Y, Li Z, Yu F, Chen D, Jiang F, Qu R, Xue H, Bo J. Comparison of long-term outcomes of laparoscopic and open sphincter-preserving total mesorectal excision for low rectal cancer. *J BUON.* 2020;25(2):899-906.
8. Votava J, Kachlik D, Hoch J. Total mesorectal excision - 40 years of standard of rectal cancer surgery. *Acta Chir Belg.* 2020;120(4):286-290.
9. Bogner A, Kirchberg J, Weitz J, Fritzmann J. State of the Art - Rectal Cancer Surgery. *Visc Med.* 2019;35(4):252-258

10. Li K, He X, Zheng Y. An Optimal Surgical Plane for Laparoscopic Functional Total Mesorectal Excision in Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(10):2726-2727.
11. Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(7):414-429.
12. Berho M, Narang R, Van Koughnett JA, Wexner SD. Modern multidisciplinary perioperative management of rectal cancer. *JAMA Surg.* 2015;150(3):260-6.
13. Smits LJH, van Lieshout AS, Grüter AAJ, Horsthuis K, Tuynman JB. Multidisciplinary management of early rectal cancer - The role of surgical local excision in current and future clinical practice. *Surg Oncol.* 2021;40:101687.
14. Alawawdeh A, Krishnan T, Roy A, Karapetis C, Joshi R, Singhal N, Price T. Curative therapy for rectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021;21(2):193-203.
15. Biology-Based Surgery: The Extent of Lymphadenectomy in Cancer of the Colon. Willaert W, Cosyns S, Ceelen W. *Eur Surg Res.* 2018;59(5-6):371-379. doi: 10.1159/000494831
16. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA / M C Liu, G R Oxnard, E A Klein, C Swanton, M V Seiden // *Ann Oncol.* 2020 Jun;31(6):745-759. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.011
17. Expression of guanylyl cyclase C in tissue samples and the circulation of rectal cancer patients /Yong Liu, Guoping Cheng, Jun Qian, HaiXing Ju, YuPing Zhu, Meucci Stefano, Ulrich Keilholz, DeChuan Li// *Oncotarget.* 2017 Jun 13;8(24):38841-38849. doi: 10.18632/oncotarget.16406.
18. Даценко Б.М., Тамм Т.И., Даценко А.Б., Кириллов А.В., Седак В.В., Посохов С.Н. Комплексная профилактика послеоперационных осложнений в колоректальной хирургии. *Клінічна хірургія.* 2019;86(6):8-13.
19. Jones HG, Qasem E, Dilaver N, Egan R, Bodger O, Kokelaar R, Evans MD, Davies M, Beynon J, Harris D. Inflammatory cell ratios predict major septic complications following rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(7):857-862.



20. Schietroma M, Pessia B, Colozzi S, Carlei F, Clementi M, Amicucci G, Guadagni S. Septic Complications after Resection for Middle or Low Rectal Cancer: Role of Gut Barrier Function and Inflammatory Serum Markers. *Dig Surg*. 2017;34(6):507-517.
21. Shariq OA, Hanson KT, McKenna NP, Kelley SR, Dozois EJ, Lightner AL, Mathis KL, Habermann EB. Does Metabolic Syndrome Increase the Risk of Postoperative Complications in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery? *Dis Colon Rectum*. 2019;62(7):849-858.
22. Березовская Т.П., Мялина С.А., Дайнеко А.Я., Невольских А.А., Иванов С.А. Несостоятельность колоректального анастомоза: роль и возможности лучевой диагностики (обзор литературы). *Колопроктология*. 2021;20(2):74-84.
23. Foppa C, Ng SC, Montorsi M, Spinelli A. Anastomotic leak in colorectal cancer patients: New insights and perspectives. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(6):943-954.
24. Chaouch MA, Kellil T, Jeddi C, Saidani A, Chebbi F, Zouari K. How to Prevent Anastomotic Leak in Colorectal Surgery? A Systematic Review. *Ann Coloproctol*. 2020;36(4):213-222.
25. van Workum F, Talboom K, Hannink G, Wolthuis A, de Lacy BF, Lefevre JH, Solomon M, Frasson M, Rotholtz N, Denost Q, Perez RO, Konishi T, Panis Y, Rosman C, Hompes R, Tanis PJ, de Wilt JHW. Treatment of anastomotic leakage after rectal cancer resection: The TENTACLE-Rectum study. *Colorectal Dis*. 2021;23(4):982-988.
26. D'Souza N, Robinson PD, Branagan G, Chave H. Enhanced recovery after anterior resection: earlier leak diagnosis and low mortality in a case series. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(7):495-500.
27. Алексеев М.В. Методы профилактики несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы). *Колопроктология*. 2015;4 (54):46-56.
28. Nagaoka T, Fukunaga Y, Mukai T, Yamaguchi T, Nagasaki T, Akiyoshi T, Konishi T, Nagayama S. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection: A single-center retrospective study. *Asian J Endosc Surg*. 2021;14(3):478-488.

29. Indocyanine green fluorescence angiography to evaluate anastomotic perfusion in colorectal surgery / Tsang YP, Leung LA, Lau CW, Tang CN / *Int J Colorectal Dis.* 2020 Jun;35(6):1133-1139. doi: 10.1007/s00384-020-03592-0.
30. Enhancing colorectal anastomotic safety with indocyanine green fluorescence angiography: An update. Pampiglione T, Chand M. *Surg Oncol.* 2022 Aug; 43:101545. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101545
31. Fluorescence angiography with indocyanine green (ICG) to evaluate anastomosis in colorectal surgery: where does it have more value? Morales-Conde S, Alarcón I, Yang T, Licardie E, Camacho V, Aguilar Del Castillo F, Balla A. *Surg Endosc.* 2020 Sep;34(9):3897-3907. doi: 10.1007/s00464-019-07159-1
32. Раскин Г.А., Пожарисский К.М., Орлова Р.В. Морфологическая оценка предсказательных факторов при аденокарциноме толстой кишки. *Вопросы онкологии.* – 2014. – Т.60. – №5. – С. 619-624.
33. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics, 2021.* *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
34. Contiero P, Tagliabue G, Gatta G, Galceran J, Bulliard JL, Bertoldi M, Scaburri A, Crocetti E, On Behalf Of The Grell Geographic Analysis Working Group. Variation of Cancer Incidence between and within GRELL Countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(17):9262.
35. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 May;70(3):145-164.
36. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;66(4):683-691.
37. Макимбетов Э.К., Салихар Р.И., Туманбаев А.М., Токтаналиева А.Н., Керимов А.Д. Эпидемиология рака в мире. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;2.

38. Bray F., Colombet M., Mery L. et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ci5.iarc.fr> (дата обращения 07.11.2018).
39. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Antoni S, Soerjomataram I, Forman D. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060-71.
40. Garcia-Larsen V, Morton V, Norat T, Moreira A, Potts JF, Reeves T, Bakolis I. Dietary patterns derived from principal component analysis (PCA) and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(3):366-386.
41. Gianfredi V, Nucci D, Salvatori T, Dallagiacomma G, Fatigoni C, Moretti M, Realdon S. Rectal Cancer: 20% Risk Reduction Thanks to Dietary Fibre Intake. Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(7):1579.
42. Fernández-Villa T, Álvarez-Álvarez L, Rubín-García M, Obón-Santacana M, Moreno V. The role of dietary patterns in colorectal cancer: a 2019 update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(4):281-290.
43. Li YH, Niu YB, Sun Y, Zhang F, Liu CX, Fan L, Mei QB. Role of phytochemicals in colorectal cancer prevention. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9262-72
44. Ganapathy A, Ezekiel U. Phytochemical Modulation of MiRNAs in Colorectal Cancer. *Medicines (Basel)*. 2019;6(2):48.
45. Park SY, Wilkens LR, Setiawan VW, Monroe KR, Haiman CA, Le Marchand L. Alcohol Intake and Colorectal Cancer Risk in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2019;188(1):67-76.
46. Miki H, Uehara N, Kimura A, Sasaki T, Yuri T, Yoshizawa K, Tsubura A. Resveratrol induces apoptosis via ROS-triggered autophagy in human colon cancer cells. *Int J Oncol*. 2012;40(4):1020-8.

47. Piazzon A, Vrhovsek U, Masuero D, Mattivi F, Mandoj F, Nardini M. Antioxidant activity of phenolic acids and their metabolites: synthesis and antioxidant properties of the sulfate derivatives of ferulic and caffeic acids and of the acyl glucuronide of ferulic acid. *J Agric Food Chem.* 2012;60(50):12312-23.
48. Kuo YY, Lin HP, Huo C, Su LC, Yang J, Hsiao PH, Chiang HC, Chung CJ, Wang HD, Chang JY, Chen YW, Chuu CP. Caffeic acid phenethyl ester suppresses proliferation and survival of TW2.6 human oral cancer cells via inhibition of Akt signaling. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):8801-17.
49. Tolba MF, Esmat A, Al-Abd AM, Azab SS, Khalifa AE, Mosli HA, Abdel-Rahman SZ, Abdel-Naim AB. Caffeic acid phenethyl ester synergistically enhances docetaxel and paclitaxel cytotoxicity in prostate cancer cells. *IUBMB Life.* 2013;65(8):716-29.
50. Chiang EP, Tsai SY, Kuo YH, Pai MH, Chiu HL, Rodriguez RL, Tang FY. Caffeic acid derivatives inhibit the growth of colon cancer: involvement of the PI3-K/Akt and AMPK signaling pathways. *PLoS One.* 2014;9(6):e99631
51. Araghi M, Soerjomataram I, Jenkins M, Brierley J, Morris E, Bray F, Arnold M. Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *Int J Cancer.* 2019;144(12):2992-3000.
52. Díaz-Tasende J. Colorectal cancer screening and survival. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(11):681-683.
53. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Garrido-Laguna I, Grem JL, Gunn A, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Johnson-Chilla A, Gurski LA. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(7):806-815.
54. Brouwer NPM, Bos ACRK, Lemmens VEPP, Tanis PJ, Hugten N, Nagtegaal ID, de Wilt JHW, Verhoeven RHA. An overview of 25 years of incidence, treatment and outcome of colorectal cancer patients. *Int J Cancer.* 2018;143(11):2758-2766.

55. Singh KE, Taylor TH, Pan CG, Stamos MJ, Zell JA. Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2014;3(4):176-184.
56. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*. 2020;158(2):341-353.
57. Mohd Y, Balasubramanian B, Meyyazhagan A, Kuchi Bhotla H, Shanmugam SK, Ramesh Kumar MK, Pappusamy M, Alagamuthu KK, Keshavarao S, Arumugam VA. Extricating the Association Between the Prognostic Factors of Colorectal Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(3):1022-1028/
58. Yang Y, Wang HY, Chen YK, Chen JJ, Song C, Gu J. Current status of surgical treatment of rectal cancer in China. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(22):2703-2711/
59. Brouwer NPM, Bos ACRK, Lemmens VEPP, Tanis PJ, Hugten N, Nagtegaal ID, de Wilt JHW, Verhoeven RHA. An overview of 25 years of incidence, treatment and outcome of colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 2018;143(11):2758-2766/
60. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075.
61. Nappi A, Nasti G, Romano C, Berretta M, Ottaiano A. Metastatic Colorectal Cancer: Prognostic and Predictive Factors. *Curr Med Chem*. 2020;27(17):2779-2791.
62. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016*. Atlanta: American Cancer Society, 2014. – 28 p
63. Cheong C, Oh SY, Kim YB, Suh KW. Differences in biological behaviors between young and elderly patients with colorectal cancer. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218604

64. Ouyang M, Liao T, Lu Y, Deng L, Luo Z, Wu J, Ju Y, Yao X. Laparoscopic versus Open Surgery in Lateral Lymph Node Dissection for Advanced Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:7689082
65. Shen L, Meng K, Wang Y, Yu X, Wang P, Zhang X. The clinical features, management, and survival of elderly patients with colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12(1):89-99.
66. Perrott S, Laurie K, Laws K, Johnes A, Miedzybrodzka Z, Samuel L. Young-onset colorectal cancer in the North East of Scotland: survival, clinico-pathological features and genetics. *BMC Cancer.* 2020;20(1):108
67. Рак в Україні, 2018–2019. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України; Київ, 2020;21:101.
68. Яковцова І.І., Івахно І.В., Якименко А.С., Долгая О.В., Данилюк С.В., Чертенко Т.М. Аналіз смертності хворих на колоректальний рак у багатопрофільних лікарнях м. Харків. *Клінічна онкологія.* 2020. Т. 10, № 3 (39). С. 1–4.
69. Ouakaa-Kchaou A, Bibani N, Elloumi H, Trad D, Kochlef A, Gargouri D, Kharrat J, Cherif R. Primary linitis plastica of the rectum. *Tunis Med.* 2015;93(10):651-2
70. Corman ML. Classic articles in colonic and rectal surgery. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon: by W. Ernest Miles, 1869-1947. *Dis Colon Rectum.* 1980;23(3):202-5.
71. Grott M, Horisberger K, Weiß C, Kienle P, Hardt J. Resection enterostomy versus Hartmann's procedure for emergency colonic resections. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(8):1171-1177.
72. Dixon CF. Surgical removal of lesions occurring in sigmoid and rectosigmoid. *Am. J. Surg.* 1939;46:12-7
73. Шалимов А.А. Хирургия кишечника / А.А. Шалимов, В.Ф Саенко. – Киев: «Здоров'я», 1977. – 248 с.

74. Kapiteijn E, Marijnen CA, Colenbrander AC, Klein Kranenbarg E, Steup WH, van Krieken JH, van Houwelingen JC, Leer JW, van de Velde CJ. Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24(6):528-35.
75. Turati F, Galeone C, Augustin LSA, La Vecchia C. Glycemic Index, Glycemic Load and Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(10):2342
76. Alimova I, Chernyshov S, Nagudov M, Rybakov E. Comparison of oncological and functional outcomes and quality of life after transanal or laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2021;25(8):901-913.
77. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Matthews J, Palmer L, Maw A. Meta-analysis of survival and functional outcomes after total mesorectal excision with or without lateral pelvic lymph node dissection in rectal cancer surgery. *Surgery*. 2020;168(3):486-496.
78. Knol J, Keller DS. Total Mesorectal Excision Technique-Past, Present, and Future. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(3):134-143
79. van Oostendorp SE, Belgers HJ, Bootsma BT, Hol JC, Belt EJTH, Bleeker W, Den Boer FC, Demirkiran A, Dunker MS, Fabry HFJ, Graaf EJR, Knol JJ, Oosterling SJ, Slooter GD, Sonneveld DJA, Talsma AK, Van Westreenen HL, Kusters M, Hompes R, Bonjer HJ, Sietses C, Tuynman JB. Locoregional recurrences after transanal total mesorectal excision of rectal cancer during implementation. *Br J Surg*. 2020;107(9):1211-1220.
80. Caycedo-Marulanda A, Lee L, Chadi SA, Verschoor CP, Crosina J, Ashamalla S, Brown CJ; Canadian taTME Expert Collaboration. Association of Transanal Total Mesorectal Excision With Local Recurrence of Rectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e2036330.
81. Junginger T, Goenner U, Hitzler M, Trinh TT, Heintz A, Wollschläger D. Local excision followed by early radical surgery in rectal cancer: long-term outcome. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):168.

82. Baird DLH, Kontovounisios C, Simillis C, Pellino G, Rasheed S, Tekkis PP. Factors associated with metachronous metastases and survival in locally advanced and recurrent rectal cancer. *BJS Open*. 2020;4(6):1172–9.
83. Fang J, Zheng Z, Wei H. Reconsideration of the Anterior Surgical Plane of Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(5):639-641.
84. Hamabe A, Okita K, Nishidate T, Okuya K, Akizuki E, Sato Y, Ishii M, Miura R, Korai T, Takemasa I. Transperineal minimally invasive abdominoperineal excision for rectal cancer based on anatomical analysis of the muscular structure. *Asian J Endosc Surg*. 2021;14(4):675-683.
85. van der Heijden JAG, Qaderi SM, Verhoeven R, Custers JAE, Klarenbeek BR, Maaskant-Braat AJG, de Wilt JHW; PLCRC group. Transanal total mesorectal excision and low anterior resection syndrome. *Br J Surg*. 2021;108(8):991-997.
86. Qi X, Liu M, Tan F, Xu K, Yao Z, Zhang N, Yang H, Zhang C, Xing J, Cui M, Su X. Laparoscopic extralevator abdominoperineal resection versus laparoscopic abdominoperineal resection for lower rectal cancer: A retrospective comparative study from China. *Int J Surg*. 2019;71:158-165.
87. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986;2(8514):996-9.
88. Özer İ, Zengin Nİ, Çaycı HM, Yüksel A, Dalgıç T, Ulaş M, Bostancı EB, Akoğlu M. Distal spread and tumor regression patterns following preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Turk J Med Sci*. 2021;51(6):2978-2985
89. Ignacio Raffa C, Schmitz L, Fandiño S, Sánchez PJ, Bumaschny E. Propagación tumoral intramural distal post- neoadyuvancia en adenocarcinoma de recto [Distal intramural spread of adenocarcinoma of the rectum after neoadjuvant therapy]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2014;44(4):299-304. Spanish
90. Барсуков Ю.А., Власов О.А. Оптимизация выбора дистальной границы резекции при выполнении сфинктерсохраняющих операций по поводу рака прямой кишки в условиях хирургического и комбинированного лечения / *Материалы Международного конгресса «Диагностика и лечение*



онкологических заболеваний пищеварительной системы», Казань, 24-26 июня 2010 г. // Труды РКОД МЗ РТ. – Том 12. – С. 64–65.

91. Меджидов З.А. Сохранение сфинктерного аппарата прямой кишки при хирургическом лечении рака низкой локализации. Биомедицина (Баку). 2013;1:26-32.

92. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M, Hoefler G, Langner C. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012;118(3):628-38

93. van den Broek JJ, van der Wolf FSW, Heijnen LA, Schreurs WH. The prognostic importance of MRI detected extramural vascular invasion (mrEMVI) in locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(10):1849-1854.

94. Gu C, Yang X, Zhang X, Zheng E, Deng X, Hu T, Wu Q, Bi L, Wu B, Su M, Wang Z. The prognostic significance of MRI-detected extramural venous invasion, mesorectal extension, and lymph node status in clinical T3 mid-low rectal cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):12523.

95. Chiang JM, Hsieh PS, Chen JS, Tang R, You JF, Yeh CY. Rectal cancer level significantly affects rates and patterns of distant metastases among rectal cancer patients post curative-intent surgery without neoadjuvant therapy. *World J Surg Oncol*. 2014;12:197.

96. Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg*. 2007;94(2):232-8.

97. Qi XY, Cui M, Liu MX, Xu K, Tan F, Yao ZD, Zhang N, Yang H, Zhang CH, Xing JD, Su XQ. Extralevator abdominoperineal excision versus abdominoperineal excision for low rectal cancer: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(20):2446-2456.

98. Tao Y, Han JG, Wang ZJ. Extralevator abdominoperineal excision for advanced low rectal cancer: Where to go. *World J Gastroenterol*. 2020;26(22):3012-3023.

99. Heidary B, Phang TP, Raval MJ, Brown CJ. Transanal endoscopic microsurgery: a review. *Can J Surg*. 2014;57(2):127-38.
100. Ortenzi M, Ghiselli R, Gesuita R, Guerrieri M. Transanal endoscopic microsurgery: indications, tips and long-term results. A single center experience. *Minerva Chir*. 2020;75(3):129-140.
101. Koreli A, Briassoulis G, Sideris M, Philalithis A, Papagrigoriadis S. Transanal Endoscopic Microsurgery (TEMS) for Rectal Cancer: Patient Decision-making, Postoperative Experience and Quality of Life. *In Vivo*. 2021;35(2):1235-1245.
102. Wu Y, Li Z, Yu F, Chen D, Jiang F, Qu R, Xue H, Bo J. Comparison of long-term outcomes of laparoscopic and open sphincter-preserving total mesorectal excision for low rectal cancer. *J BUON*. 2020;25(2):899-906
103. Rullier E, Zerbib F, Laurent C, Bonnel C, Caudry M, Saric J, Parneix M. Intersphincteric resection with excision of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(9):1168-75
104. Kupsch J, Jackisch T, Matzel KE, Zimmer J, Schreiber A, Sims A, Witzigmann H, Stelzner S. Outcome of bowel function following anterior resection for rectal cancer-an analysis using the low anterior resection syndrome (LARS) score. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(6):787-798
105. Yu S, Deng J, Luo T, Zhen Z, Ji Y. Study of anorectal dynamics in patients undergoing laparoscopic ultra-low resection and transanal intersphincteric resection for rectal cancer. *ANZ J Surg*. 2020;90(12):2478-2483
106. Kim JC, Lee JL, Bong JW, Seo JH, Kim CW, Park SH, Kim J. Oncological and anorectal functional outcomes of robot-assisted intersphincteric resection in lower rectal cancer, particularly the extent of sphincter resection and sphincter saving. *Surg Endosc*. 2020;34(5):2082-2094
107. Romano G, La Torre F, Cutini G, Bianco F, Esposito P. Total anorectal reconstruction with an artificial bowel sphincter: Report of five cases with a minimum follow-up of 6 months. *Colorectal Dis*. 2002;4(5):339-344.

108. El Marouni A, Zerhouni A, Majdoub KH. Prolapsus d'une colostomie périnéale pseudo continente: une complication exceptionnelle [Pseudocontinent perineal colostomy: an exceptional complication]. *Pan Afr Med J.* 2018;30:258. French
109. Hou S, Liu F, Ye YJ. [Research progress of different bowel reconstructions for postoperative functional protection during low anterior resections of rectal cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2021;24(4):372-376. Chinese
110. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Царьков П.В. и др. Ближайшие и отдаленные результаты сфинктеросохраняющих операций с формированием J-образного резервуара // *Хирургия.* 2000. № 6. – С. 41-7.
111. Яицкий Н.А., Нечай И.А. Способ определения показаний для формирования толстокишечного резервуара при низкой передней резекции прямой кишки по поводу рака. *Колопроктология.* 2004. Т. 2, № 8. – С. 21-5.
112. Marković V, Dimitrijević I, Barišić G, Krivokapić Z. Comparison of functional outcome of colonic J-pouch and latero-terminal anastomosis in low anterior resection for rectal cancer. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(3-4):158-61.
113. Mehrvarz S, Towliat SM, Mohebbi HA, Derakhshani S, Abavisani M. Comparison of Colonic J-pouch and Straight Coloanal anastomosis after Low Anterior Resection. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(1):32-5.
114. Дарбишгаджиев Ш.О., Баулин А.А., Ивачева Н.А., Калентьев В.В., Баулина Н.В. Роль уровня формирования колоректального анастомоза в развитии несостоятельности и пути улучшения результатов хирургического лечения рака прямой кишки. *Вестник новых медицинских технологий* 2020;27(1):21–5.
115. Sürek A, Bozkurt MA, Gemici E, Kocataş A, Ferahman S, Seyhun C, Binboğa S, Aliş H. Treatment of Anastomotic Leaks With EndoVac After Low Anterior Resection in Colorectal Cancers. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2021;31(4):492-496.
116. Kostov GG, Dimov RS, Almeida DD. Risk Factors for Anastomotic Leakage after Low Anterior Resection. *Folia Med (Plovdiv).* 2020;62(2):290-294

117. Zeman M, Czarnecki M, Chmielarz A, Idasiak A, Grajek M, Czarniecka A. Assessment of the risk of permanent stoma after low anterior resection in rectal cancer patients. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):207
118. Jasarovic D, Stojanovic D, Mitrovic N, Stevanovic D. Anastomotic leak after colorectal cancer surgery - risk factors in 21thcentury. *J BUON.* 2020;25(5):2199-2204.
119. Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А. Неоадьювантная химиолучевая терапия местнораспространенного рака прямой кишки. *Онкология.* 2015;1:13-20
120. Jiang W, Feng MY, Dong XY, Dong SM, Zheng JX, Liu XM, Liu WJ, Yan J. [Risk factor analysis on anastomotic leakage after laparoscopic surgery in rectal cancer patient with neoadjuvant therapy and establishment of a nomogram prediction model]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2019;22(8):748-754. Chinese
121. Park JS, Choi GS, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, Kang SB, Kim JY, Lee KY, Kim BC, Bae BN, Son GM, Lee SI, Kang H. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg.* 2013;257(4):665-71.
122. Zhang W, Lou Z, Liu Q, Meng R, Gong H, Hao L, Liu P, Sun G, Ma J, Zhang W. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after middle and low rectal cancer resection without diverting stoma: a retrospective study of 319 consecutive patients. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(10):1431-1437.
123. Deng K, Zhang J, Jiang X, Feng S. [Factors associated with anastomotic leakage after anterior resection in rectal cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2018;21(4):425-430. Chinese.
124. Parthasarathy M, Greensmith M, Bowers D, Groot-Wassink T. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17 518 patients. *Colorectal Dis.* 2017;19(3):288-298.
125. Lee JY, Kim HC, Huh JW, Sim WS, Lim HY, Lee EK, Park HG, Bang YJ. Incidence and risk factors for rectal pain after laparoscopic rectal cancer surgery. *J Int Med Res.* 2017;45(2):781-791.

126. Wang J, Chen K, Li X, Jin X, An P, Fang Y, Mu Y. Postoperative adverse events in patients with diabetes undergoing orthopedic and general surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(14):e15089.
127. Hakkarainen TW, Steele SR, Bastaworous A, Dellinger EP, Farrokhi E, Farjah F, Florence M, Helton S, Horton M, Pietro M, Varghese TK, Flum DR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for anastomotic failure: a report from Washington State's Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP). *JAMA Surg*. 2015;150(3):223-8.
128. Ji C, Xiong Y, Pan X, Guo X, Li Z, Qian S, Xu C, Yu DH, Liao WQ. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the increasing the incidence of colonic anastomosis in rats. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):6126-34.
129. Haddad NN, Bruns BR, Enniss TM, Turay D, Sakran JV, Fathalizadeh A, Arnold K, Murry JS, Carrick MM, Hernandez MC, Lauerma MH, Choudhry AJ, Morris DS, Diaz JJ, Phelan HA, Zielinski MD; NSAIDs SHAPES Workgroup. Perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of anastomotic failure in emergency general surgery. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(4):657-661.
130. Smith SA, Roberts DJ, Lipson ME, Buie WD, MacLean AR. Postoperative Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Intestinal Anastomotic Dehiscence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(11):1087-1097.
131. Sparreboom CL, van Groningen JT, Lingsma HF, Wouters MWJM, Menon AG, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF; Dutch ColoRectal Audit group. Different Risk Factors for Early and Late Colorectal Anastomotic Leakage in a Nationwide Audit. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(11):1258-1266
132. Komen N, Slieker J, Willemsen P, Mannaerts G, Pattyn P, Karsten T, de Wilt H, van der Harst E, de Rijke YB, Murawska M, Jeekel J, Lange JF; APPEAL Study Group. Acute phase proteins in drain fluid: a new screening tool for colorectal anastomotic leakage? The APPEAL study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage. *Am J Surg*. 2014;208(3):317-23

133. Abd El Hameed El-Badawy H.A. Anastomotic leakage after gastrointestinal surgery: risk factors, presentation and outcome. *Egyptian J Hospital Med.* 2014;57:494–512.
134. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruscheri L, Rausa E, Ghidini M, Turati L. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg.* 2020;271(3):440-448.
135. Braunschmid T, Hartig N, Baumann L, Dauser B, Herbst F. Influence of multiple stapler firings used for rectal division on colorectal anastomotic leak rate. *Surg Endosc.* 2017;31(12):5318-5326
136. Wang Z, Liang J, Chen J, Mei S, Liu Q. Effectiveness of a Transanal Drainage Tube for the Prevention of Anastomotic Leakage after Laparoscopic Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(5):1441-1444.
137. Fukada M, Matsushashi N, Takahashi T, Imai H, Tanaka Y, Yamaguchi K, Yoshida K. Risk and early predictive factors of anastomotic leakage in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):178.
138. Brown S, Margolin DA, Altom LK, Green H, Beck DE, Kann BR, Whitlow CB, Vargas HD. Morbidity Following Coloanal Anastomosis: A Comparison of Colonic J-Pouch vs Straight Anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(2):156-161.
139. Yang T, Wang Z. [Early diagnosis and treatment of anastomotic leak after rectal cancer surgery]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2018;21(4):388-394. Chinese.
140. Hayati F, Mohd Azman ZA, Nasuruddin DN, Mazlan L, Zakaria AD, Sagap I. Serum Procalcitonin Predicts Anastomotic Leaks in Colorectal Surgery. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(7):1821-1825.
141. Bilgin IA, Hatipoglu E, Aghayeva A, Arikan AE, Incir S, Mamal Torun M, Dirican A, Erguney S. Predicting Value of Serum Procalcitonin, C-Reactive Protein, Drain Fluid Culture, Drain Fluid Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Levels in Anastomotic Leakage after Rectal Resection. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(3):350-356.

142. Черданцев Д.В., Поздняков А.А., Шпак В.В., Рябков Ю.В., Попов А.Е. Несостоятельность колоректального анастомоза. Современное состояние проблемы (обзор литературы). Колопроктология. 2015;4(54):57-64.
143. Marres CCM, Engelmann EWM, Buskens CJ, Haak HE, Bemelman WA, van de Ven AWH. The importance of rectal contrast in CT assessment to detect anastomotic leakage after colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2021;23(9):2466-2471.
144. Habib K, Gupta A, White D, Mazari FA, Wilson TR. Utility of contrast enema to assess anastomotic integrity and the natural history of radiological leaks after low rectal surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(8):1007-14.
145. Kryzauskas M, Bausys A, Jakubauskas M, Valciukiene J, Makunaite G, Jasiunas E, Bausys R, Poskus E, Strupas K, Poskus T. Intraoperative testing of colorectal anastomosis and the incidence of anastomotic leak: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(47):e23135.
146. Yang SY, Han J, Han YD, Cho MS, Hur H, Lee KY, Kim NK, Min BS. Intraoperative colonoscopy for the assessment and prevention of anastomotic leakage in low anterior resection for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(5):709-714.
147. Komen N, Slieker J, de Kort P, de Wilt JH, van der Harst E, Coene PP, Gosselink MP, Tetteroo G, de Graaf E, van Beek T, den Toom R, van Bockel W, Verhoef C, Lange JF. High tie versus low tie in rectal surgery: comparison of anastomotic perfusion. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(8):1075-8.
148. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T, Michelassi F, Charlson ME, Milsom JW. Reply to letter: "identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients". *Ann Surg.* 2015;261(4):e94-5.
149. Rutegård M, Rutegård J. Anastomotic leakage in rectal cancer surgery: The role of blood perfusion. *World J Gastrointest Surg.* 2015;7(11):289-92.
150. Boni L, Fingerhut A, Marzorati A, Rausei S, Dionigi G, Cassinotti E. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case-matched study. *Surg Endosc.* 2017;31(4):1836-1840.

151. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, Lee SW, Senagore AJ, Phelan MJ, Stamos MJ. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg*. 2015;220(1):82-92.e1.
152. Алексеев М.В., Шельгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. Применение интраоперационной флюоресцентной ангиографии в качестве метода профилактики несостоятельности колоректального анастомоза: результаты проспективного исследования. *Хирургия*. 2018;8(2):47-51.
153. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch*. 2018;472(5):697-703
154. Barleben A, Mills S. Anorectal anatomy and physiology. *Surg Clin North Am*. 2010;90(1):1-15, Table of Contents.
155. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982;69(10):613-6.
156. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998;133(8):894-9.
157. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213.
158. Шевчук І. М. Хвороби прямої кишки : навч.-метод. посіб. / І.М. Шевчук, О.В. Новицький, І.Я. Садовий. – Івано-Франківськ: Видавництво ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 2015. – 140 с.
159. Ендоскопія травного каналу: норма, патологія, сучасні класифікації / В.Й.Кімакович [та ін.]; під заг. ред. В.Й.Кімаковича.– Медицина Світу, Львів, 2008. – 208 с.
160. Никишаев В.И., Патий А.Р., Тумак И.Н., Коляда И.А. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2012;16(1):35- 55.
161. Collins TJ. ImageJ for microscopy. *BioTechniques*. 2007;43:25-30.



162. Méndez-Vilas A, Rigoglio NN, Mendes Silva MV. Current microscopy contributions to advances in science and technology. Badajoz:Formatex, 2012. 1523 p.
163. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: Малий друк, 2006. 558 с.
164. Статистический анализ и обработка данных с применением SPSS: практикум/ Е.П. Живицкая, А.Г. Сыса. – Минск: ИВЦ Минфина, 2018. – 54 с.
165. Савенков Д.Ю., Белослудцев О.Д., Сірий С.С. Колоректальні анастомози «кінець-в-кінець» та «кінець-в-бік»: чи впливає вибір хірургічної тактики на неспроможність апаратного анастомозу? / Медичні перспективи. – Т. XXV № 3, 2020. – С. 139-143. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214851>
166. Савенков Д.Ю. Хірургічне лікування раку прямої кишки: обсяг лімфодисекції і проявів неспроможності швів колоректального анастомозу (ретроспективне дослідження) / Український журнал медицини, біології та спорту. 2022. Т.7 (3). – С. 177-182. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.03.177>
167. Савенков Д.Ю., Романуха К.Г. Методологія накладання апаратних колоректальних анастомозів // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі» (м. Київ, 1–2 травня 2020 р.). – Київ: «Київський медичний науковий центр», 2020. – С. 94-97.
168. Савенков Д.Ю. Морфологічна характеристика зони формування анастомозу на колоректальний рак після перенесеної променевої неoad'ювантної терапії / Morphologia. 2022. Том 16 №3. – С. 103-109. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.103-109>
169. Savenkov D.Yu. Morphological characteristics of anastomosis formation zone in patients with colorectal cancer after neoadjuvant radiation therapy / Матеріали шостої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». – м. Дніпро., 9-11 листопада 2022 р.
170. De Nardi P, Elmore U, Maggi G, Maggiore R, Boni L, Cassinotti E, Fumagalli U, Gardani M, De Pascale S, Parise P, Vignali A, Rosati R. Intraoperative

angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2020;34(1):53-60.

171. Classic articles in colonic and rectal surgery. Berkeley George Andrew Moynihan (1865-1936). The mimicry of malignant disease in the large intestine // *Dis Colon Rectum.* 1981 Mar-Apr;24(2):133-9. PMID: 7011712

172. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(1):1-34.

173. Liang JT, Huang KC, Lai HS, Lee PH, Sun CT. Oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy for male sigmoid and upper rectal cancer with clinically positive lymph nodes. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(7):1980-90.

174. Татарин Б.Б., Крижанівська А.Є., Голотюк І.С., Семенів І.П. Фактори прогнозу у хворих на рак прямої кишки. *Онкологія.* 2019. Т. 21, № 3. С. 245–249.

175. Takahashi T, Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(10 Suppl):S59-68.

176. Onozawa H, Hatano S, Matsuzawa T, Fukuchi M, Kumagai Y, Baba H, Ishibashi K, Mochiki E, Kumamoto K, Nakamura I, Oki S, Ishida H, Takenoshita S. [Significance of preoperative radiotherapy and lateral lymph node dissection for locally advanced rectal cancer - a comparative study involving different hospitals]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2014;41(12):1557-9. Japanese.

177. Wu ZY, Wan J, Li JH, Zhao G, Yao Y, Du JL, Liu QF, Peng L, Wang ZD, Huang ZM, Lin HH. Prognostic value of lateral lymph node metastasis for advanced low rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2007;13(45):6048-52

178. Li K, Zeng J, Pang P, Cheng H, He X, Cao F, Luo Q, Tong S, Zheng Y. Significance of Nerve Plane for Inferior Mesenteric Plexus Preservation in Laparoscopic Rectal Cancer Surgery. *Front Oncol.* 2022;12:853662.

179. Feng W, Zong Y, Zhao J, Li W, Miao Y, Xu Z, Xu Z, Sun J, Zheng M, Lu A. High versus low ligation of the inferior mesenteric artery during laparoscopic rectal

cancer surgery: A prospective study of surgical and oncological outcomes. *J Surg Oncol.* 2021;123 Suppl 1:S76-S80.

180. Ribero D, Mento F, Sega V, Lo Conte D, Mellano A, Spinoglio G. ICG-Guided Lymphadenectomy during Surgery for Colon and Rectal Cancer-Interim Analysis of the GREENLIGHT Trial. *Biomedicines.* 2022;10(3):541.

181. Савенков Д.Ю., Романуха К.Г., Белослудцев О.Д. Удосконалення тактики накладання колоректальних анастомозів у пацієнтів з раком прямої кишки за допомогою ICG - методики // Вісник проблем біології та медицини. – 2021. - № 1 (161). – С. 124-128 <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-124-128>

182. Савенков Д.Ю. Переваги використання флуоресцентної ангиографії в лікуванні раку прямої кишки // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 25–26 грудня 2020 року). – С. 54-56.

183. Савенков Д.Ю. Аналіз результатів гістопатологічних досліджень лімфовузлів у пацієнтів, радикально-оперованих з приводу раку прямої кишки / “Modern directions of scientific research development” Proceeding of XII International Scientific and Practical Conference, Chicago, USA. 18-20 May 2022. P. 139-142

184. Wang X, Qiu A, Liu X, Shi Y. Total mesorectal excision plus lateral lymph node dissection vs TME on rectal cancer patients: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(6):997-1006.

185. Longchamp G, Meyer J, Christou N, Popeskou S, Roos E, Toso C, Buchs NC, Ris F. Total mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection: a systematic review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(7):1183-1192.

186. Zhang Q, Liang J, Chen J, Mei S, Wang Z. Outcomes of Laparoscopic Versus Open Surgery in Elderly Patients with Rectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(4):1325-1329.

187. Jimenez-Rodriguez RM, Flynn J, Patil S, Widmar M, Quezada-Diaz F, Lynn P, Strombom P, Temple L, Smith JJ, Wei IH, Pappou EP, Guillem JG, Paty PP, Nash

- GM, Weiser MR, Garcia-Aguilar J. Comparing outcomes of robotic versus open mesorectal excision for rectal cancer. *BJS Open*. 2021;5(6):zrab135.
188. Карачун А.М., Самсонов Д.В., Петров А.С., Пажитнов С.М., Панайотти Л.Л. Концепции ДЗ-лимфодиссекции и полной мезоколонэктомии в хирургическом лечении опухолей ободочной кишки. *Практическая онкология*. 2017;18(1):41-46
189. Рябков ЮВ, Поздняков АА, Черданцев ДВ, Медведева НН, Попов АЕ, Жуков ЕЛ, Бугрий ВИ. Морфологическое состояние стенки толстой кишки на фоне острой декомпенсированной толстокишечной непроходимости. *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 3.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27565>
190. Gundamaraju R, Chong WC. Consequence of distinctive expression of MUC2 in colorectal cancers: How much is actually bad? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2021;1876(1):188579. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188579>
191. Хархалис ІК, Шпонька ІС, Пославська ОВ. Дослідження експресії кишкового муцину MUC-2 та маркеру проліферативної активності Ki-67 в колоректальних карциномах. *Morphologia*. 2022;16(3):110-117.
192. Abdulrahman ZA, Ismael AT, Jalal JA, Alnuaimy WMT. Significance of B-catenin Immunohistochemical Expression in Colorectal Carcinoma. *Journal of Kurdistan Board of Medical Specialties*. 2018;4(1):51-56.
193. Yang Li, Jun Wei, Chuanhui Xu, et al. Prognostic Significance of Cyclin D1 Expression in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94508. doi:10.1371/journal.pone.0094508.
194. Amani Kazem, Khaled El Sayed, Yasser El Kerm. Prognostic significance of COX-2 and b-catenin in colorectal carcinoma. 2014;50:211-220.
195. Albasri AM, Elkablawy MA, Ansari IA, Alhujaily AS. Prognostic Significance of Cyclin D1 Over-expression in Colorectal Cancer: An Experience from Madinah, Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(8):2471-2476. doi:10.31557/APJCP.2019.20.8.2471.

196. Li Yang, Xiaoqing Tian, Xiang Chen, et al. Upregulation of Rab31 is associated with poor prognosis and promotes colorectal carcinoma proliferation via the mTOR/p70S6K/Cyclin D1 signalling pathway. *Life Sciences*. 2020;257: 118126. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118126>.
197. Ling Cao, Yulin Liu, Dan Wang, et al. MiR-760 suppresses human colorectal cancer growth by targeting BATF3/AP-1/cyclinD1 signaling. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2018;37(83):1-14. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0757-8>.
198. Хархаліс ІК, Шпонька ІС, Пославська ОВ. Оцінка експресії маркерів  $\beta$ -catenin та cyclin D1 в залежності від клініко-морфологічних характеристик та проліферативної активності колоректальних карцином. *Morphologia*. 2022;16(4):32-40.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, які відображають наукові результати дисертації:*

1. Савенков Д.Ю., Белослудцев О.Д., Сірий С.С. Колоректальні анастомози «кінець-в-кінець» та «кінець-в-бік»: чи впливає вибір хірургічної тактики на неспроможність апаратного анастомозу? / Медичні перспективи. – Т. XXV № 3, 2020. – С. 139-143. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214851>
2. Савенков Д.Ю., Романуха К.Г., Белослудцев О.Д. Удосконалення тактики накладання колоректальних анастомозів у пацієнтів з раком прямої кишки за допомогою ICG - методики // Вісник проблем біології та медицини. – 2021. - № 1 (161). – С. 124-128 <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-124-128>
3. Савенков Д.Ю. Хірургічне лікування раку прямої кишки: обсяг лімфодисекції і проявів неспроможності швів колоректального анастомозу (ретроспективне дослідження) / Український журнал медицини, біології та спорту. 2022. Т.7 (3). – С. 177-182. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.03.177>
4. Савенков Д.Ю. Морфологічна характеристика зони формування анастомозу на колоректальний рак після перенесеної променевої неoad'ювантної терапії / Morphologia. 2022. Том 16 №3. – С. 103-109. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.103-109>

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

1. Савенков Д.Ю., Романуха К.Г. Методологія накладання апаратних колоректальних анастомозів // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі» (м. Київ, 1–2 травня 2020 р.). – Київ: «Київський медичний науковий центр», 2020. – С. 94-97.
2. Савенков Д.Ю. Переваги використання флуоресцентної ангиографії в лікуванні раку прямої кишки // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та

медичної практики: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 25–26 грудня 2020 року). – С. 54-56.

3. Савенков Д.Ю. Аналіз результатів гістопатологічних досліджень лімфовузлів у пацієнтів, радикально-оперованих з приводу раку прямої кишки / “Modern directions of scientific research development” Proceeding of XII International Scientific and Practical Conference, Chicago, USA. 18020 May 2022. P. 139-142.


4. Savenkov D.Yu. Morphological characteristics of anastomosis formation zone in patients with colorectal cancer after neoadjuvant radiation therapy / Матеріали шостої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». – м. Дніпро., 9-11 листопада 2022 р

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



«Затверджую»  
 Головний директор МЦ «Інномед»  
 Григоренко Андрій Миколайович  
 30.01.2023 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Тактичні та технічні особливості хірургічного лікування раку прямої кишки та їх удосконалення.
  2. **Автор впровадження:** Савенков Д.Ю., аспірант кафедри хірургії 1 Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
  3. **Джерела інформації:**
    - I. Савенков Д.Ю., Белослудцев О.Д., Сірий С.С. Колоректальні анастомози «кінець-в-кінець» та «кінець-в-бік»: чи впливає вибір хірургічної тактики на неспроможність апаратного анастомозу? / Медичні перспективи. – Т. XXV № 3, 2020. – С. 139-143.  
<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214851>
    - II. Савенков Д.Ю., Романуха К.Г., Белослудцев О.Д. Удосконалення тактики накладання колоректальних анастомозів у пацієнтів з раком прямої кишки за допомогою ICG - методики // Вісник проблем біології та медицини. – 2021. - № 1 (161). – С. 124-128  
<http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-124-128>
    - III. Савенков Д.Ю. Хірургічне лікування раку прямої кишки: обсяг лімфодисекції і проявів неспроможності швів колоректального анастомозу (ретроспективне дослідження) / Український журнал медицини, біології та спорту. 2022. Т.7 (3). – С. 177-182.
    - IV. Савенков Д.Ю. Морфологічна характеристика зони формування анастомозу на колоректальний рак після перенесеної променевої неoad'ювантної терапії / Morphologia. 2022. Том 16 №3. – С. 103-109. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.103-109>
  4. **Де і коли впроваджено:** в хірургічному відділенні МЦ «Інномед».
  5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає в удосконаленні тактики підвищенні ефективності хірургічного лікування та покращення якості життя пацієнтів, хворих на колоректальний рак, шляхом зменшення ризику неспроможності анастомозів за рахунок застосування технології інтраопераційної флуоресцентної ICG- методики.
  6. **Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень впроваджені в клінічну практику в хірургічному відділенні МЦ «Інномед». Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
  7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Відповідальний за впровадження:  \_\_\_\_\_ (підпис) \_\_\_\_\_ (ПІБ)
- Зав. відділенням Абдулаєв В. Е.:



«Затверджую»  
 Медичний директор МЦ «Клініка «Гарвіс»  
 Березницький Я.С.  
 30.01.2023 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Тактичні та технічні особливості хірургічного лікування раку прямої кишки та їх удосконалення.
- 2. Автор впровадження:** Савенков Д.Ю., аспірант кафедри хірургії 1 Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
- 3. Джерела інформації:**
  - I. Савенков Д.Ю., Белослудцев О.Д., Сірий С.С. Колоректальні анастомози «кінець-в-кінець» та «кінець-в-бік»: чи впливає вибір хірургічної тактики на неспроможність апаратного анастомозу? / Медичні перспективи. – Т. XXV № 3, 2020. – С. 139-143. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214851>
  - II. Савенков Д.Ю., Романуха К.Г., Белослудцев О.Д. Удосконалення тактики накладання колоректальних анастомозів у пацієнтів з раком прямої кишки за допомогою ICG - методики // Вісник проблем біології та медицини. – 2021. - № 1 (161). – С. 124-128 <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-124-128>
  - III. Савенков Д.Ю. Хірургічне лікування раку прямої кишки: обсяг лімфодисекції і проявів неспроможності швів колоректального анастомозу (ретроспективне дослідження) / Український журнал медицини, біології та спорту. 2022. Т.7 (3). – С. 177-182.
  - IV. Савенков Д.Ю. Морфологічна характеристика зони формування анастомозу на колоректальний рак після перенесеної променевої неoad'ювантної терапії / Morphologia. 2022. Том 16 №3. – С. 103-109. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.103-109>
- 4. Де і коли впроваджено:** в хірургічному відділенні МЦ «Клініка Гарвіс».
- 5. Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає в удосконаленні тактики підвищенні ефективності хірургічного лікування та покращення якості життя пацієнтів, хворих на колоректальний рак, шляхом зменшення ризику неспроможності анастомозів за рахунок застосування технології інтраопераційної флуоресцентної ICG- методики.
- 6. Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень впроваджені в клінічну практику в хірургічному відділенні МЦ «Клініка Гарвіс». Використання

«Затверджую»

Головний лікар Національного інституту раку

Безносенко А.П.

30.07.2023 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Тактичні та технічні особливості хірургічного лікування раку прямої кишки та їх удосконалення.

**2. Автор впровадження:** Савенков Д.Ю., аспірант кафедри хірургії І Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

**3. Джерела інформації:**

- I. Савенков Д.Ю., Белослудцев О.Д., Сірий С.С. Колоректальні анастомози «кінець-в-кінець» та «кінець-в-бік»: чи впливає вибір хірургічної тактики на неспроможність апаратного анастомозу? / Медичні перспективи. – Т. XXV № 3, 2020. – С. 139-143. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214851>
- II. Савенков Д.Ю., Романуха К.Г., Белослудцев О.Д. Удосконалення тактики накладання колоректальних анастомозів у пацієнтів з раком прямої кишки за допомогою ICG - методики // Вісник проблем біології та медицини. – 2021. - № 1 (161). – С. 124-128 <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-124-128>
- III. Савенков Д.Ю. Хірургічне лікування раку прямої кишки: обсяг лімфодисекції і проявів неспроможності швів колоректального анастомозу (ретроспективне дослідження) / Український журнал медицини, біології та спорту. 2022. Т.7 (3). – С. 177-182.
- IV. Савенков Д.Ю. Морфологічна характеристика зони формування анастомозу на колоректальний рак після перенесеної променевої неoad'ювантної терапії / Morphologia. 2022. Том 16 №3. – С. 103-109. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.103-109>

**4. Де і коли впроваджено:** у відділенні онкоколопроктології Національного інституту раку.

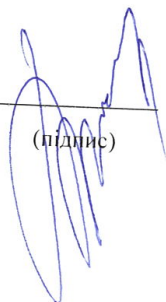
**5. Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає в удосконаленні тактики підвищенні ефективності хірургічного лікування та покращення якості життя пацієнтів, хворих на колоректальний рак, шляхом зменшення ризику неспроможності анастомозів за рахунок застосування технології інтраопераційної флуоресцентної ICG- методики.

**6. Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень впроваджені в клінічну практику в онкопроктологічному відділенні Національного інституту раку.

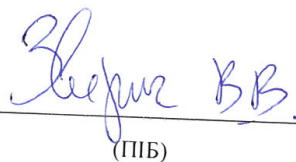
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

**7. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:



(підпис)



(ПІБ)