

## ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТОЛСТОКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА

Шпак В.В.<sup>2</sup>, Поздняков А.А.<sup>1</sup>, Черданцев Д.В.<sup>1</sup>, Попов А.Е.<sup>1</sup>, Филистович В.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, e-mail: artem.pozdnyakov.doc@gmail.com;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, e-mail: shpakvv72@mail.ru

**Цель:** выявить особенности динамики изменений лабораторных показателей у больных с несостоятельностью толстокишечного анастомоза. Несостоятельность кишечного анастомоза (НКА) остается одним из самых грозных осложнений после вмешательств на толстой кишке. В большинстве публикаций средний срок выявления несостоятельности анастомоза 5-8 суток. Описанные лабораторные маркеры, способные указать на развитие НКА, обладают широким диапазоном референсных значений, снижающим их чувствительность. Проведен проспективный анализ динамики лабораторных показателей крови и перитонеального выпота на 1-7-е сутки послеоперационного периода у 102 больных, оперированных по поводу колоректального рака. У всех больных выполнены радикальные резекции толстой кишки с опухолью, операция завершена наложением межкишечного соустья. Варианты наложения анастомоза: непрерывный обвивной однорядный анастомоз и аппаратный степлерный анастомоз. Несостоятельность анастомоза развилась в 8,8%. Клинически значимыми для ранней диагностики НКА стали показатели лейкоцитарного индекса интоксикации, С-реактивного белка, pH выпота в брюшной полости, отношение лактата выпота к лактату плазмы крови. Совокупное использование этих показателей позволяет с высокой степенью достоверности заподозрить НКА уже на 3-и сутки.

**Ключевые слова:** послеоперационные осложнения, несостоятельность толстокишечного анастомоза, лабораторная диагностика.

## LABORATORY MONITORING FOR EARLY DIAGNOSTICS OF ANASTOMOTIC LEAK AFTER COLON RESECTION

Shpak V.V.<sup>2</sup>, Pozdnyakov A.A.<sup>1</sup>, Cherdantsev D.V.<sup>1</sup>, Popov A.E.<sup>1</sup>, Filistovich V.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University n.a. Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: artem.pozdnyakov.doc@gmail.com;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center. n.a. A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, e-mail: shpakvv72@mail.ru

**Objective:** to reveal the features of the dynamics of changes in laboratory parameters in patients with colonic anastomosis failure. Anastomotic leak (AL) remains one of the most formidable complications after interventions on the large intestine. In most publications, the average detection period of anastomosis failure is 5-8 days. The described laboratory markers, capable of indicating the development of AL, have a wide range of reference values, reducing their sensitivity. A prospective analysis of the dynamics of laboratory blood and peritoneal effusion on the 1-7th day of the postoperative period in 102 patients operated on for colorectal cancer was carried out. All patients underwent radical resection of the large intestine with a tumor, the operation was completed by the application of intercusine anastomosis. Variants of anastomosis: unilateral continuous single-row anastomosis and hardware stapler anastomosis. The incidence of anastomosis developed at 8.8%. Clinically significant for early diagnosis of NCA were the leukocyte index of intoxication, C-reactive protein, the pH of the effusion in the abdominal cavity, the ratio of lactate effusion to plasma lactate. The cumulative use of these indicators makes it possible to suspect with a high degree of reliability the NCA already on the 3rd day.

**Keywords:** postoperative complications, anastomotic leak after colon resection, laboratory diagnostics.

Несостоятельность кишечного анастомоза (НКА) в колоректальной хирургии - это одно из наиболее тяжелых и коварных осложнений, сопровождающееся увеличением летальности и продолжительности пребывания больных в стационаре [1; 2]. В течение последних десятилетий были разработаны новые технологичные методы наложения анастомозов, однако это не привело к снижению частоты возникновения НКА [3]. По

данным литературы, частота развития НКА варьирует между 1 и 19% и зависит от типа накладываемого анастомоза. Так, при тонкотолстокишечном соустье частота развития НКА отмечается в 1-8% случаев, при толстотолстокишечном анастомозе - в 2-3%, при илеоректальном анастомозе - в 3-7%, при колоректальном или колоанальном анастомозе этот показатель наибольший и достигает 19% [4; 5]. Высокая частота НКА отмечается не только в локальных исследованиях, посвященных анализу результатов при наложении низких колоректальных анастомозов, но и в хорошо спланированных рандомизированных, популяционных исследованиях [6; 7].

Достаточно большое число признаков расцениваются как факторы риска несостоятельности толстокишечного анастомоза. К ним относятся: мужской пол, коморбидные заболевания, функциональное состояние органов и систем, нутритивный статус, вредные привычки (курение, употребление алкоголя), иммуносупрессия, неoadъювантная химио- и лучевая терапия, наличие дивертикулита, стадия опухолевого процесса, наложение низкого колоректального анастомоза, длительность оперативного вмешательства, интраоперационная кровопотеря или периоперационная гемотрансфузия [2; 4; 8]. Следует отметить, что некоторые факторы риска НКА не могут быть скорректированы в стационаре, а потенциально контролируемые факторы также тяжело поддаются воздействию хирурга [2; 4].

Экстренные вмешательства на толстой кишке являются независимым фактором риска для возникновения НКА, при этом наложение разгрузочной стомы уменьшает частоту развития клинически значимых осложнений НКА, особенно при низкой передней резекции [6].

Многие исследователи указывают на то, что развитие НКА сопровождается ухудшением онкологических результатов и пятилетней выживаемости больных раком толстой кишки. В частности, НКА снижает общую выживаемость, а также увеличивает число рецидивов опухоли независимо от стадии злокачественного процесса [9]. Несостоятельность колоректального анастомоза прямо коррелирует с частотой возникновения местных рецидивов [10]. По данным литературы, частота местных рецидивов колеблется от 0,5 до 30% в зависимости от применяемых методов обнаружения и степени тяжести НКА [11]. Исследовательская группа по изучению рака прямой кишки определила степени тяжести НКА, выделив 3 уровня: уровень А – НКА, не требующая дополнительных лечебных мероприятий; уровень В – НКА, требующая активных лечебных мероприятий без релапаротомии; уровень С – НКА, требующая выполнения релапаротомии [12].

Клинические и онкологические результаты лечения колоректального рака у больных с формированием НКА напрямую зависят от срока диагностики этого осложнения. Ранняя

диагностика НКА играет решающую роль в профилактике тяжелых септических осложнений. Выявление несостоятельности анастомоза редко происходит до 5-го дня послеоперационного периода (ПОП) и обычно происходит на 4-8-е сутки ПОП [3; 9; 13]. Это связано с тем, что клиническая картина не всегда проявляется в виде перитонита или внутрибрюшного абсцесса, а может маскироваться лихорадкой, кишечной непроходимостью или даже диареей. Однако некоторые симптомы несостоятельности анастомоза, часто неспецифические, могут проявляться раньше [13]. Диагностика несостоятельности анастомоза на ранних сроках позволяет избежать большого числа осложнений и снизить летальность [2]. В клинической практике золотым стандартом для диагностики несостоятельности анастомоза является компьютерная томография, особенно с внутривенным или внутрикишечным контрастированием [3; 9].

В настоящее время отсутствуют специфические маркеры несостоятельности анастомоза в колоректальной хирургии. Одним из ранних маркеров несостоятельности анастомоза является С-реактивный белок (СРБ), уровень которого увеличивается на 3-4-е сутки послеоперационного периода на фоне системной воспалительной реакции, развивающейся в результате внутрибрюшных септических осложнений. При этом чувствительность и специфичность теста остаётся сомнительной, диапазон референсных значений варьируются от 150 до 250 мг/л [13-15].

Ряд исследований демонстрируют, что прогностически значимым уровнем является диапазон от 180 (мг/л) и выше, на основании чего делается вывод о высокой прогностической значимости СРБ при несостоятельности анастомоза [16]. В то же время результаты некоторых метаанализов показывают, что концентрация СРБ на 3-5-е сутки ПОП является полезным отрицательным прогностическим тестом, а не хорошим положительным предиктором [1; 17]. Возможно, это связано с тем, что концентрация СРБ в образцах крови может быть точным прогнозирующим фактором смертности от любых причин [18].

Еще одним направлением поиска предикторов НКА является исследование перитонеального выпота на содержание цитокинов: IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ . В ряде работ зафиксирован рост уровней этих медиаторов воспаления в течение первых трёх суток ПОП у больных с НКА [19]. Помимо цитокинов, в перитонеальном выпоте исследовались концентрации биохимических маркеров, отражающих гипоксию тканей, к которым относятся пируват и лактат [20; 21]. В качестве критерия оценки ишемии тканей и развития воспалительных осложнений предложено определение уровня pH перитонеального выпота. В ряде исследований было продемонстрировано, что снижение уровня pH ниже 6,8 на 3-и сутки ПОП может свидетельствовать о развитии внутрибрюшных осложнений, в том числе и НКА. Уровень pH выпота как предиктор НКА обладает высокой чувствительностью - 98,7%

и специфичностью - 94,7% [22].

В своей работе мы попытались проанализировать ежесуточную динамику изменений лабораторных показателей крови и перитонеального выпота в послеоперационном периоде у больных, радикально оперированных по поводу злокачественных новообразований толстой кишки с первичным восстановлением непрерывности толстой кишки.

**Материалы и методы.** В исследование включены 111 больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований левой половины толстой кишки за период с 2015 по 2016 г. в колопроктологическом отделении КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона». Исследование проводилось проспективно, в анализ не были включены больные без анастомоза, с наложенными превентивными кишечными стомами, все больные оперированы открытым методом, путем срединной лапаротомии. Из исследования исключены больные с опухолями IV стадии. У всех больных, включенных в исследование, выполняли лабораторные исследования крови и перитонеального выпота на 1, 2, 3, 5 и 7-е сутки послеоперационного периода.

В указанный период у больных контролировались в анализе крови содержание лейкоцитов, СОЭ, лейкоцитарный индекс интоксикации (по Я.Я. Каль-Калифу, 1941), С-реактивный белок, лактат. В перитонеальном выпоте определялись уровень рН, показатели лактата.

Сравнительный анализ указанных показателей проведён у больных с гладким течением ПОП и у пациентов с НКА. Распределение больных на группы выполнено ретроспективно, на основании клинически установленного факта развития НКА в послеоперационном периоде.

При проведении статистического анализа тестирование на нормальность распределения выполняли с помощью теста Колмогорова-Смирнова, для сравнения средних значений в группах использовали U-критерий Mann-Whitney.

**Полученные результаты.** За указанный период в исследование были включены 111 больных, удовлетворяющих критериям включения. Группу с не осложненным течением послеоперационного периода составили 102 больных, из них мужчин 52 человека (51%), женщин 50 (49%). Средний возраст  $65 \pm 10,5$  года (таблица). Злокачественное новообразование толстой кишки локализовалось в сигмовидном отделе у 78 больных (76,5%), в нисходящей ободочной кишке у 24 больных (23,5%). По стадиям опухолевого процесса больные распределились: 15 больных (14,7%) I стадия, 35 больных (34,3%) II стадия, 52 больных (51,0%) III стадия (по классификации TNM).

Несостоятельность анастомоза зафиксирована у 9 больных (8,1%), из которых сформирована группа НКА. Частота развития НКА не зависела от локализации опухоли: у 6

больных - после резекции сигмовидной кишки (7,6%) и у 3 (12,5%) больных - после левосторонней гемиколэктомии (критерий  $\chi^2 - 0.49$ ,  $p > 0,05$ ). В этой группе преобладали мужчины – 6 больных (67%), преимущественно у больных диагностированна III стадия опухолевого процесса – 7 больных (78%).

#### Характеристика больных, включенных в исследование

	Без осложнений, n (%)	Несостоятельность анастомоза, n (%)	Уровень p*
Пол			
мужской	52 (51%)	6 (67%)	>0,05
женский	50 (49%)	3 (33%)	
Возраст			
≤ 60	43 (42%)	4 (44%)	>0,05
> 60	58 (58%)	5 (56%)	
Локализация опухоли			
c.descendens	78 (76,5%)	6 (7,6%)	>0,05
c.sigmoideum	24(23,5%)	3 (12,5%)	
Стадия процесса			
I стадия	15 (14,7%)	0 (0,0%)	>0,05
II стадия	35 (34,3%)	2 (22%)	
III стадия	52 (51,0%)	7(78%)	

\* критерий  $\chi^2$

При анализе гематологических показателей клинически значимые результаты отмечены в динамике уровней лейкоцитоза, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

Достоверные отличия показателей лейкоцитоза и ЛИИ между группами больных без осложнений (БО) в послеоперационном периоде и больных с несостоятельностью кишечного анастомоза (НКА) начинают регистрироваться с 3-х суток послеоперационного периода. Динамика уровня СОЭ запаздывает как в динамике отрицательных изменений, так и при улучшении состояния больного, первые достоверные отличия СОЭ начинают отмечаться лишь на 5-е сутки послеоперационного периода (рис. 1).

Значимых отличий в динамике биохимических показателей у больных с несостоятельностью толстокишечного анастомоза зарегистрировано не было. Исключение составил уровень С-реактивного белка. Кроме того, учитывая важную роль ишемии тканей в развитии несостоятельности анастомоза, мы дополнительно определяли уровень лактата плазмы крови.

Следует отметить, что достоверные отличия уровня СРБ между группами больных с развитием НКА и БО начинают регистрироваться уже со 2-х суток послеоперационного периода, в то время как уровень лактата в плазме крови начинает достоверно отличаться между группами только с 5-х суток послеоперационного периода (рис. 2).

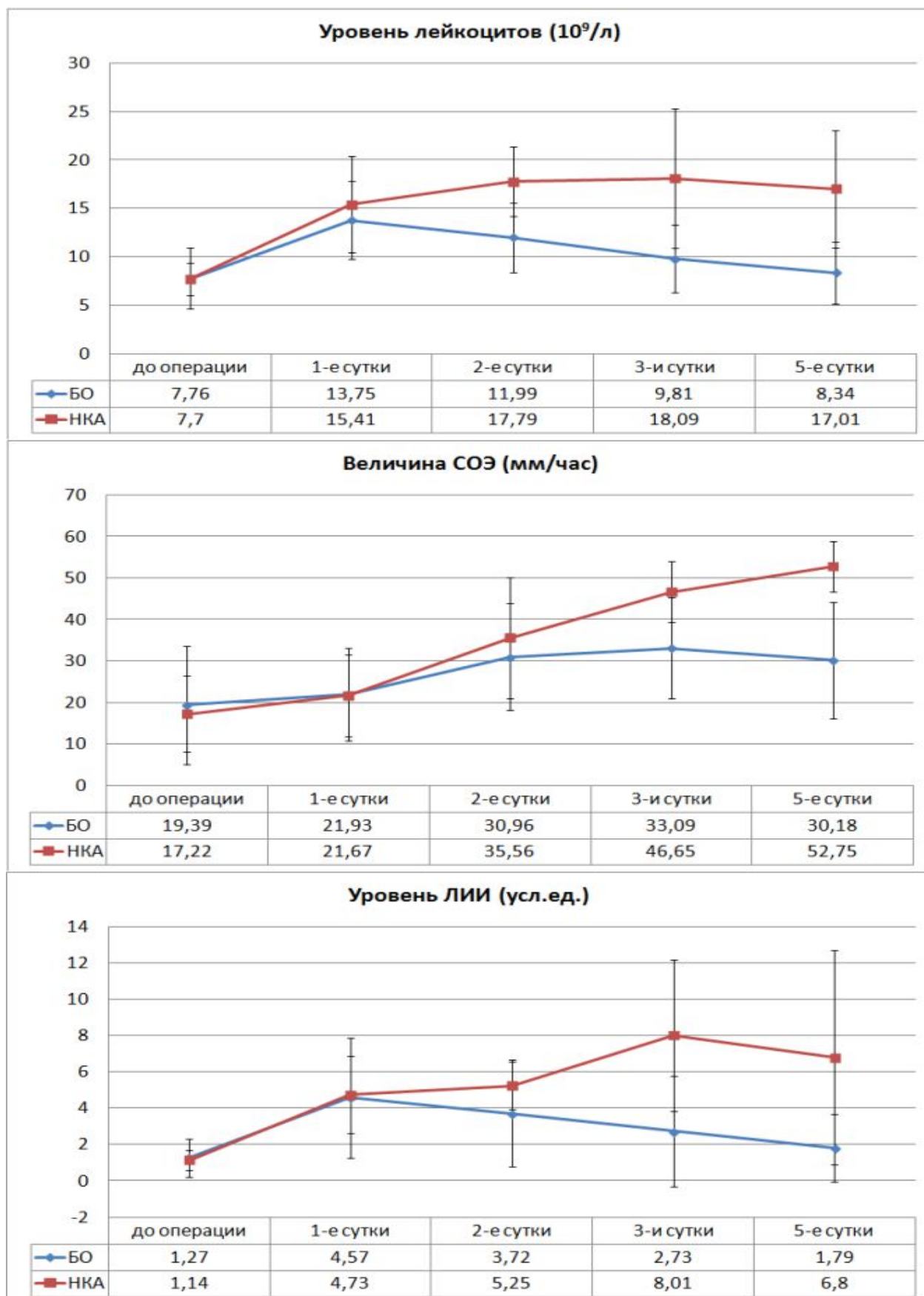
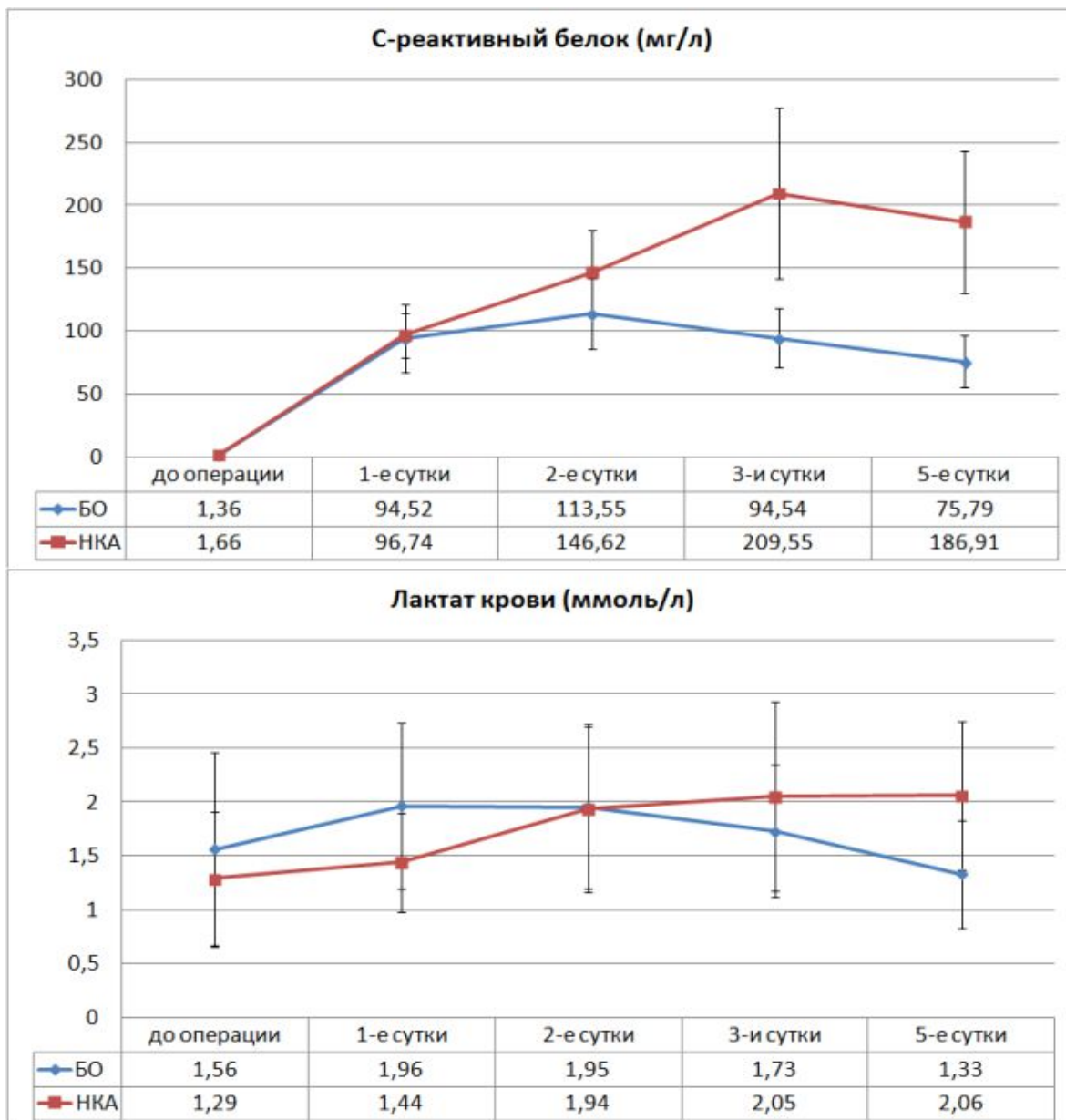
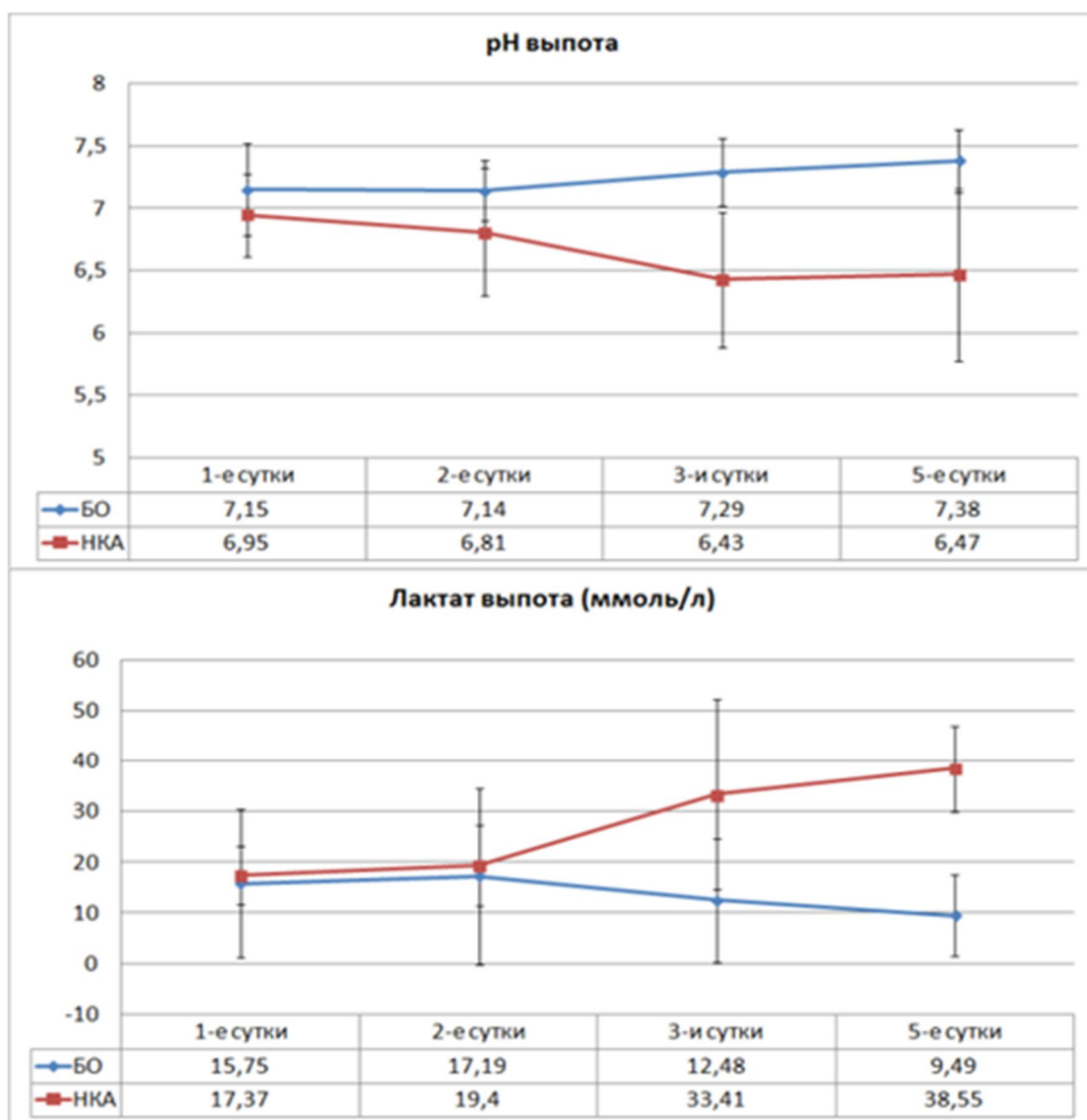


Рис. 1. Динамика уровней лейкоцитоза СОЭ и ЛИИ в послеоперационном периоде у больных без осложнений и с развитием НКА



*Рис. 2. Динамика уровней СРП и лактата плазмы крови в послеоперационном периоде*

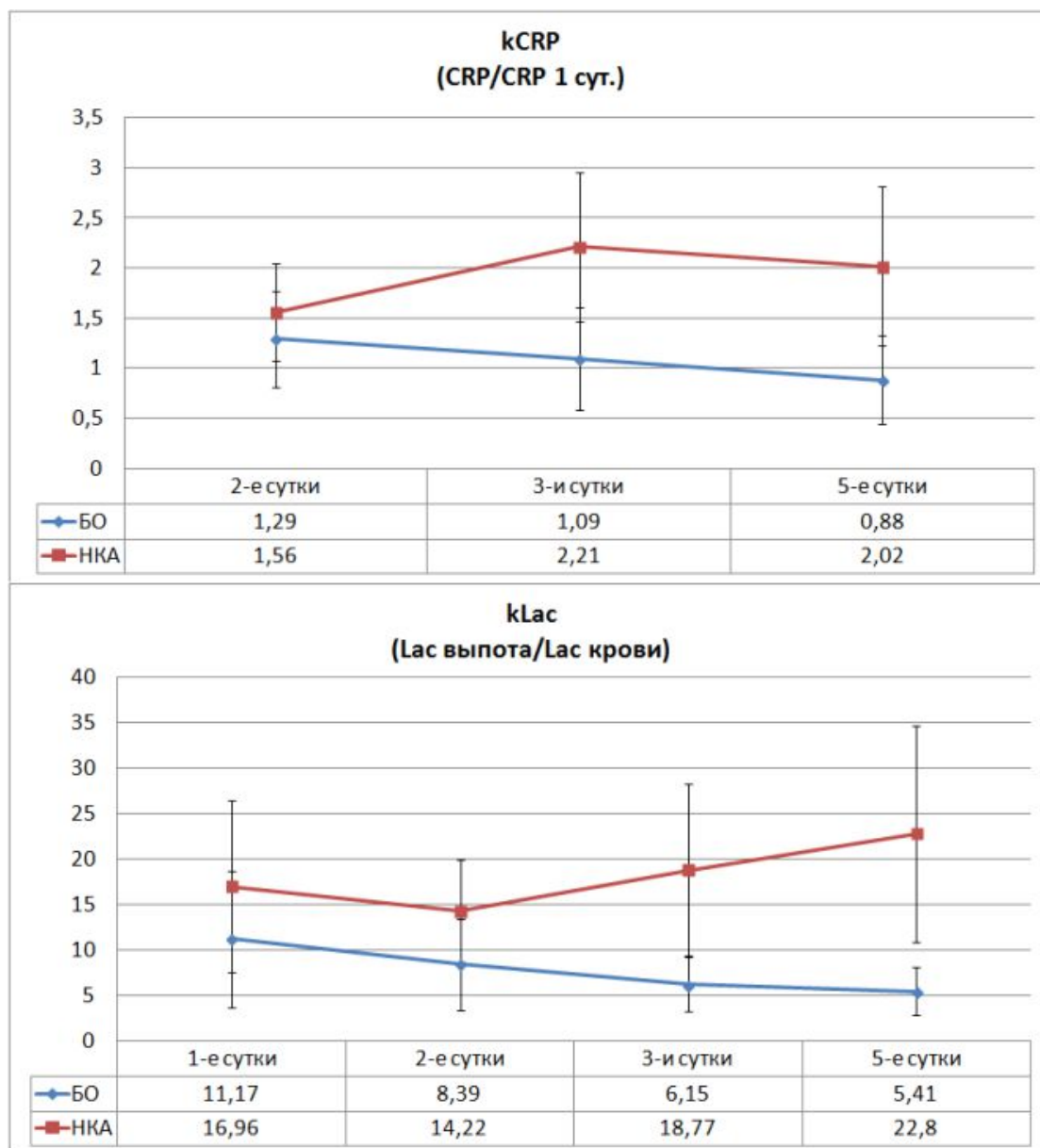
Динамика биохимических показателей в выпоте из брюшной полости демонстрирует достоверные отличия уровней лактата и рН уже на ранних сроках развития осложнений (рис. 3). Достоверное снижение уровня рН выпота при развитии несостоятельности анастомоза отмечается со вторых суток ПОП до  $6,8 \pm 0,51$  ( $p=0,023$ ). В дальнейшем уровень рН уже не превышает этого значения. При неосложненном течении послеоперационного периода этот показатель не опускается ниже  $7,14 \pm 0,24$ .



*Рис. 3. Динамика уровней рН и лактата выпота из брюшной полости в послеоперационном периоде*

Зачастую анализ усредненных значений не позволяет выбрать определенную тактику в отношении конкретного больного, так как даже при неосложненном течении послеоперационного периода у некоторых больных мы отмечали значения определенных показателей (например, СРБ) на уровнях, характерных для осложненного течения послеоперационного периода. С целью персонификации диагностического подхода мы проанализировали динамику изменений относительных величин СРБ и лактата. Показателем kCRP стало отношение текущего уровня СРБ у конкретного больного к уровню СРБ, полученного у него в первые сутки послеоперационного периода. Показателем kLac стало отношение лактата выпота к лактату плазмы крови.





*Рис. 4. Динамика расчетных коэффициентов в послеоперационном периоде у больных без осложнений и на фоне развития НКА*

Анализ посуточной динамики указанных коэффициентов и сравнение их уровней между группами свидетельствует о появлении достоверных отличий уже на вторые сутки послеоперационного периода, а начиная с третьих суток эти отличия становятся высоко достоверными (рис. 4). Так, уровень kCRP при развитии несостоятельности толстокишечного анастомоза на вторые сутки превышает контрольный показатель на 21% ( $p=0,016$ ), а с третьих суток эта разница начинает превышать 100% ( $p<0,001$ ). При рассмотрении разницы kЛас можно отметить высоко достоверные отличия уже со вторых суток наблюдения, когда разница с контрольным уровнем достигает 69% ( $p=0,002$ ), а на третьи сутки этот показатель втрое превышает контрольное значение ( $p<0,001$ ), и эта тенденция к росту сохраняется.

**Заключение.** Ранняя диагностика послеоперационных осложнений - это сложный

клинический, лабораторный и инструментальный поиск, направленный на выявление совокупности «малых» признаков уже свершившегося, но еще клинически не проявившего себя в полной мере патологического процесса. Проведенный анализ динамики уровней гематологических и биохимических маркеров плазмы крови, анализ динамики биохимических показателей перитонеального выпота дает основания для выделения уровней лейкоцитов, ЛИИ, СРБ, рН выпота из брюшной полости в группу лабораторных предикторов несостоятельности кишечного анастомоза, которые совокупно позволяют заподозрить НКА уже на 3-и сутки послеоперационного периода. Дополнения этих значений расчетными значениями kCRP и kLac повышают диагностическую ценность предлагаемого набора тестов в ранней диагностике несостоятельности толстокишечного анастомоза.

### Список литературы

1. Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer: a nationwide cohort study / P.M. Krarup, A. Nordholm-Carstensen, L.N. Jorgensen et al. // *Ann. Surg.* – 2014. – Vol. 259, № 5. – P. 930–938.
2. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 patients / M. Frasson, B. Flor-Lorente, J.L. Rodríguez et al. // *Ann. Surg.* – 2015. – Vol. 262, № 2. – P. 321–330.
3. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery / C. Platell, N. Barwood, G. Dorfmann et al. // *Colorectal Dis.* – 2007. – Vol. 9, № 1. – P. 71–79.
4. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks / F.D. McDermott, A. Heeney, M.E. Kelly et al. // *Br. J. Surg.* – 2015. – Vol. 102, № 5. – P. 462–479.
5. The relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal resection: an international snapshot audit / European Society of Coloproctology collaborating group // *Colorectal Dis.* – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 42–49.
6. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial / P. Matthiessen, O. Hallbook, J. Rutegard et al. // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 246, № 2. – P. 207–214.
7. Mortality after common rectal surgery in Japan: a study on low anterior resection from a newly established nationwide large-scale clinical database / N. Matsubara, H. Miyata, M. Gotoh et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2014. – Vol. 57, № 9. – P. 1075–1081.
8. Emerging trends in the etiology, prevention, and treatment of gastrointestinal anastomotic leakage / S.A. Chadi, A. Fingerhut, M. Berho et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2016. – Vol. 20, № 12.

– P. 2035–2051.

9. The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer / W.L. Law, H.K. Choi, Y.M. Lee et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14, № 9. – P. 2559–2566.

10. Meta-analysis of the risk for anastomotic leakage, the postoperative mortality caused by leakage in relation to the overall postoperative mortality / H.S. Snijders, M.W. Wouters, N.J. van Leersum et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 38, № 11. – P. 1013–1019.

11. Anastomotic leaks after restorative resections for rectal cancer compromise cancer outcomes and survival / L. Zheqin, N. Lynch, A. Craig et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2016. – Vol. 59, № 3. – P. 236–244.

12. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer / N.N. Rahbari, J. Weitz, W. Hohenberger et al. // *Surgery.* – 2010. – Vol. 147, № 3. – P. 339–351.

13. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients / A. Alves, Y. Panis, D. Trancart et al. // *World J. Surg.* – 2002. – Vol. 26, № 4. – P. 499–502.

14. Информативность различных биохимических маркеров сепсиса: литературные и собственные данные / А.П. Колесниченко [и др.] // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2015. – № 4. – С. 11-17.

15. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery / M. Adamina, T. Steffen, I. Tarantino et al. // *Br. J. Surg.* – 2015. – Vol. 102, № 6. – P. 590–598.

16. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients / R. Warschkow, I. Tarantino, M. Torzewski et al. // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2011. – Vol. 26, № 11. – P. 1405–1413.

17. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery / P.P. Singh, I.S. Zeng, S. Srinivasa et al. // *Br. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101, № 4. – P. 339–346.

18. Systemic inflammation predicts all-cause mortality: a Glasgow inflammation outcome study / M.J. Proctor, D.C. McMillan, P.G. Horgan et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0116206.

19. Peritoneal cytokines as early markers of peritonitis following surgery for colorectal carcinoma: a prospective study / T. Yamamoto, S. Umegae, K. Matsumoto et al. // *Cytokine.* – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 239–242.

20. Внутривнутрибрюшной микродиализ – методика ранней диагностики послеоперационной висцеральной ишемии / П.Н. Ромашенко, Н.А. Майстренко, Н.Л. Силин и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 39–44.
21. Peritoneal microdialysis. Early diagnosis of anastomotic leakage after low anterior resection for rectosigmoid cancer / M. Ellebaek Pedersen, N. Qvist, C. Bisgaard et al. // Scand J. Surg. – 2009. – Vol. 98, № 3. – P. 148–154.
22. Acidic pelvic drainage as a predictive factor for anastomotic leakage after surgery for patients with rectal cancer / L. Yang, X.E. Huang, L. Xu et al. // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2013. – Vol. 14, № 9. – P. 5441–5447.