

Раннее закрытие илеостом у больных раком прямой кишки. Первые результаты рандомизированного мультицентрового исследования

© Э.А. ГАЛЛЯМОВ¹, М.А. АГАПОВ², О.Э. ЛУЦЕВИЧ³, В.А. КУБЫШКИН², В.В. КАКОТКИН², М.П. ТОЛСТЫХ³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рандомизированное контролируемое мультицентровое исследование, позволившее оценить безопасность раннего закрытия временной илеостомы у больных раком прямой кишки после выполнения основного вмешательства.

Материал и методы. У пациентов различных клинических центров без клинических признаков несостоятельности сформированных анастомозов на 8-й день после основного вмешательства с помощью КТ-проктографии или ректоскопии оценивали анатомическую целостность межкишечного соустья. Критерии исключения из исследования: факторы, препятствующие нормальной регенерации тканей (сахарный диабет и прием препаратов стероидного ряда). Пациенты с подтвержденной состоятельностью анастомоза и отсутствием критериев исключения ($n=65$) распределены на две группы: в 1-й ($n=31$) закрытие илеостомы произведено в первые 8—13 дней после основного вмешательства, во 2-й ($n=34$) — после 12 нед. Результаты лечения всех участников включены в анализ.

Результаты. Анализ послеоперационных осложнений не выявил количественных различий в группах — 6,45% в 1-й против 5,88% во 2-й группе ($p=0,08$), однако в 1-й группе отмечена меньшая продолжительность реконструктивного вмешательства — в 1-й группе в среднем 50 (27—126) мин, во 2-й — 71 (31—134) мин. В среднем время операции в 1-й группе сократилось в 1,42 раза (95% CI 1,30—1,52; $p=0,02$).

Выводы. Раннее закрытие илеостом у пациентов после оперативного лечения колоректального рака технически выполнимо, не вызывает увеличения числа послеоперационных осложнений и может быть рассмотрено в качестве альтернативы тактике отсроченного закрытия стомы. Однако необходимо более глубокое изучение проблемы с целью оценки частоты осложнений, ассоциированных с наличием илеостомы, а также качества жизни таких пациентов.

Ключевые слова: колоректальный рак, тотальная, парциальная мезоректумэктомия, илеостома, раннее закрытие.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Галлямов Э.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1904-2660>

Агапов М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Луцевич О.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-8092-0573>

Кубышкин В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9400-1826>

Какоткин В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0352-2317>

Толстых М.П. — <https://orcid.org/0000-0002-9227-1136>

Автор, ответственный за переписку: Толстых М.П. — e-mail: tolstykh@mediasphera.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Галлямов Э.А., Агапов М.А., Луцевич О.Э., Кубышкин В.А., Какоткин В.В., Толстых М.П. Раннее закрытие илеостом у больных раком прямой кишки. Первые результаты рандомизированного мультицентрового исследования. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;6:35-40. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201906135>

Early ileostomy closure in patients with rectal cancer. Primary results of the randomized controlled multicenter trial

© E.A. GALLYAMOV¹, M.A. AGAPOV², O.E. LUTSEVICH³, V.A. KUBYSHKIN², V.V. KAKOTKIN², M.P. TOLSTYKH³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

ABSTRACT

Aim — to evaluate safety of early closure of ileostomy in patients with rectal cancer after primary surgery.

Material and methods. The trial included patients from several medical centers without signs of anastomotic leakage. CT-proctography or rectoscopy were performed in 8 days after primary surgery to confirm integrity of the anastomoses. Exclusion criteria were factors affecting normal tissue regeneration (diabetes mellitus, steroid drugs prescription, etc.). Patients with intact anastomoses and no exclusion criteria were randomized into 2 groups: group 1 ($n=31$) with early closure of ileostomy (in 8—13 days after surgery) and group 2 ($n=34$) with delayed closure (after 12 weeks). All data were analyzed.

Results. Postoperative morbidity was similar in both groups (6.45% vs. 5.88%, $p=0.08$). However, less duration of reconstructive surgery was noted in group 1 (50 (27—126) min vs. 71 min (31—134). This value was 1.42 times less in the main group (95% CI 1.30—1.52; $p=0.02$).

Conclusion. Early closure of ileostomy in patients after surgery for rectal cancer is feasible and does not result increased postoperative morbidity. This approach may be considered as an alternative to delayed closure. However, further researches devoted to analysis of ileostomy-associated complications and quality of life are necessary.

Keywords: colorectal cancer, total, partial mesorectumectomy, ileostomy, early closure.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Gallyamov E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1904-2660>

Agapov M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Lutsevich O.E. — <https://orcid.org/0000-0002-8092-0573>

Kubyshev V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9400-1826>

Kakotkin V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0352-2317>

Tolstykh M.P. — <https://orcid.org/0000-0002-9227-1136>

Corresponding author: Tolstykh M.P. — e-mail: tolstykh@mediasphera.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Gallyamov EA, Agapov MA, Lutsevich OE, Kubyshev VA, Kakotkin VV, Tolstykh MP. Early ileostomy closure in patients with rectal cancer. Primary results of the randomized controlled multicenter trial. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;6:35-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201906135>

По частоте встречаемости среди онкологических заболеваний колоректальный рак стоит на третьем месте, и с каждым годом распространенность его увеличивается. Так, в 2016 г. в России, по данным российского Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, распространенность рака ободочной кишки составила 138,3 случая, прямой — 105,6 случая на 100 000 населения [1]. Радикальное хирургическое лечение колоректального рака значительно увеличило 5-летнюю выживаемость пациентов, однако явилось причиной распространения среди населения нового состояния, имеющего отражение в МКБ-10 — наличия функционирующей илео- или колостомы. В нашей стране число стомированных пациентов уже в 2013 г. приближалось к 180 000 [2]. Если раньше понятие «стомированный пациент» было в большей степени применимо к состоянию после обструктивной резекции толстой кишки (операция Hartmann), то в настоящее время для снижения вероятности осложнений, ассоциированных с несостоятельностью анастомоза, илеостомы или колостомы зачастую потенциально временное состояние после радикального лечения колоректального рака [3]. Тем не менее наличие илео- и колостомы может быть ассоциировано и с развитием различных осложнений: мацерации кожи, воспаления, кровотечения из стомы, стенозом и др. [4, 5]. По данным [6], частота больших осложнений варьирует от 0 до 7—9%, а малых — от 4—5 до 30%. Следует отметить, что почти у 13% пациентов стомы, первично рассматриваемые как временные, переходят в разряд постоянных и значительно снижают качество жизни. Многие исследования последних лет направлены на изучение возможности раннего закрытия илеостомы после радикальных операций

на прямой кишке с целью предотвращения развития осложнений, ассоциированных с наличием стомы как таковой, а также с целью улучшения качества жизни таких пациентов [7].

В наших клиниках созданы условия для проведения исследования такой направленности, поэтому было принято решение взять за основу протокол рандомизированного клинического испытания, проводимого в Дании и Швеции [8], и изучить на его основе потенциальную пользу от раннего закрытия илеостомы у больных раком прямой кишки в условиях нашей страны.

Цель исследования — оценить безопасность раннего закрытия илеостомы у больных раком прямой кишки после первичного вмешательства путем сравнения непосредственных исходов лечения и числа послеоперационных осложнений у двух однородных групп пациентов, а также сравнить полученные результаты с результатами последних исследований, проводимых западными коллегами.

Материал и методы

Рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование было проведено в нескольких клинических центрах на базе МГУ им. М.В. Ломоносова, МГМСУ им. А.И. Евдокимова и Сеченовского университета. Поиск и отбор участников проводили среди пациентов, которым была выполнена тотальная или парциальная мезоректумэктомия по поводу рака прямой кишки с формированием первичного анастомоза и выведением временной илеостомы.

На 4—5-е сутки после выполнения основной операции участников осматривал хирург с целью выявления клинических признаков возможной несосто-

тельности межкишечного анастомоза в малом тазу. Пациенты без клинических симптомов несостоятельности включены в исследование после подписания информированного согласия. Для оценки анатомической состоятельности соустья пациентам на 8-е сутки после вмешательства в зависимости от центра, в котором проводилось исследование, выполняли КТ-проктоскопию с водорастворимым контрастом, введенным через прямую кишку и/или ректоскопию гибким эндоскопом. Обе процедуры проводили без общей анестезии. В случае отсутствия признаков несостоятельности проводили осмотр на наличие других противопоказаний к включению в группы исследования согласно протоколу, предложенному европейскими коллегами [9]. Критериями исключения в данном случае являлись следующие показатели: наличие сахарного диабета, прием препаратов стероидного ряда, ожидаемая низкая приверженность лечению, невозможность отслеживания состояния пациента в отсроченном периоде. Все пациенты, не подошедшие под критерии включения, были оповещены об этом в установленной форме.

Пациенты, отобранные для участия в исследовании, разделены на две группы: 1-я — раннее, в течение 8—13 дней после основной операции, и отсроченное, более 12 нед после выведения, закрытия илеостомы. Рандомизация выполнена непосредственно в клинических центрах с использованием компьютерной программы на основе генератора случайных чисел по списку пациентов после проведения им КТ или ректоскопии. «Ослепление» на этапе выполнения операции было невозможным.

Методику закрытия илеостомы определял оперирующий хирург в зависимости от клинической ситуации. Применяли две методики формирования соустья — с использованием ручного шва и линейных сшивающих аппаратов. После выполнения вмешательства хирурги фиксировали длительность операции и объем интраоперационной кровопотери. При дальнейшем нахождении пациентов в стационаре ключевыми показателями были время начала отхождения газов, период полного восстановления энтерального питания, сроки лечения в отделении интенсивной терапии, длительность стационарного лечения после восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта. Для оценки послеоперационных осложнений применяли классификацию Clavien—Dindo [10, 11]. Каждое выявленное осложнение регистрировали в клиническом центре по официальной форме, описанной в протоколе EASY [9]. Степень тяжести осложнения (начиная от I степени, характеризующейся наличием любого отклонения от нормального течения послеоперационного периода, не требующего дополнительного лечения или обследования, и до V степени, кодирующей смерть пациента) присваивал не лечащий врач в отделении, а эксперт непосредственно при анализе медицинской документации.

План детального статистического анализа разрабатывали до начала исследования. Для оценки непосредственных результатов вмешательств использовали отрицательное биномиальное распределение. Результаты представлены в виде геометрического среднего, доверительных интервалов (CI 95%) и *p*-значений при оценке достоверности нулевой гипотезы.

Первичная цель состояла в оценке числа осложнений после операции закрытия илеостомы в обеих группах, а также в сравнении продолжительности операции, интраоперационной кровопотери и показателей, характеризующих госпитальный этап лечения. Оценка отсроченных результатов проводится в настоящее время и не может быть представлена в данной публикации. Никто из участников не исключен из исследования по каким-либо причинам.

Результаты

В качестве потенциальных участников исследования рассмотрены 76 пациентов, из них у 6 на первом этапе отбора выявлены клинические признаки несостоятельности анастомоза, у 4 обнаружены другие клинические противопоказания к участию в испытании, 1 пациент не изъявил желания быть участником исследования. Таким образом, рандомизированы в группы 65 пациентов. В 1-ю группу с ранним закрытием илеостомы попал 31 пациент, во 2-ю группу с отсроченным закрытием — 34 пациента (см. схему).

Основные демографические показатели отображены в **табл. 1**. Во 2-й группе было много мужчин, в остальном по составу группы были сопоставимы. Среди пациентов, включенных в исследование, 18 (27,7%) ранее прошли курс радиотерапии; распределение их по группам в результате рандомизации было однородным. Средний возраст в 1-й и 2-й группах составил 62 года и 67 лет соответственно. Можно заметить некоторую неоднородность групп по стадиям заболевания в соответствии с классификацией UICC. Так, в 1-й группе доля больных с I стадией заболевания составила 22%, во 2-й группе — 33%. В то же время для больных II стадией рака прямой кишки соотношение обратное — 38 и 23% соответственно. В ходе разработки проекта исследования предложено использовать показатели шкалы ECOG-ВОЗ в качестве одного из критериев сравнения. Поскольку в оригинальном протоколе EASY данный показатель не применяется, а мы не ставили перед собой задачу изучить влияние раннего закрытия илеостомы на качество жизни пациентов, решено не использовать в данном исследовании шкалу ECOG [9].

Характеристики оперативных вмешательств, а также их осложнения представлены в **табл. 2**. Среднее время до операции закрытия илеостомы составило в 1-й группе — 11 дней, во 2-й — 148 дней. Показатели интраоперационной кровопотери (соотношение

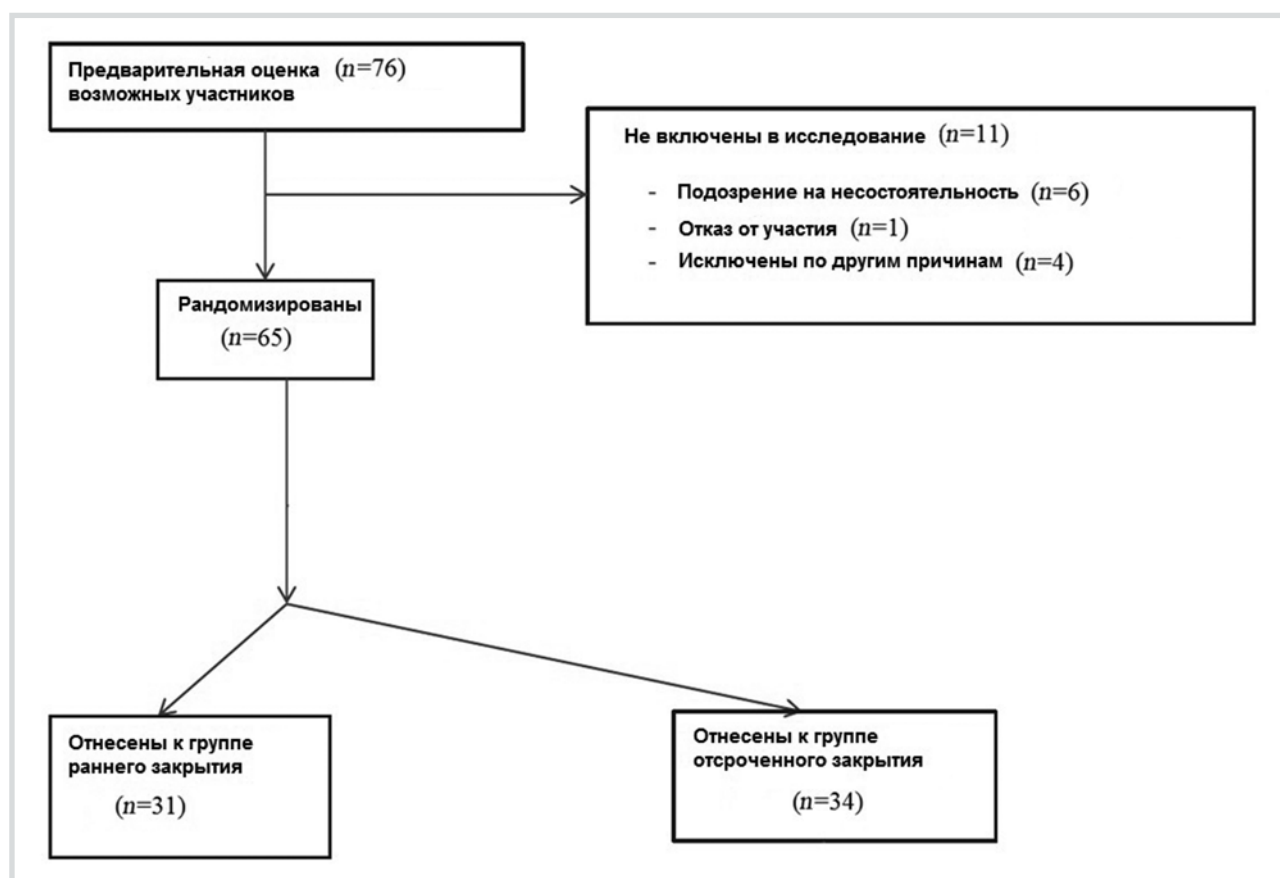


Схема отбора и распределения участников по группам.

Scheme of selection and distribution of patients into the groups.

Таблица 1. Основные характеристики и предоперационные показатели у включенных в исследование пациентов

Table 1. Main characteristics and preoperative variables of patients

Характеристика больных	Группы	
	1-я группа, раннее закрытие	2-я группа, отсроченное закрытие
Число пациентов	31	34
Возраст, годы	62 (32—78)	67 (35—77)
Пол (Ж/М), абс. (%)	17 (56)/14 (44)	13 (37)/21 (63)
Индекс массы тела, кг/м ²	24 (17—33)	23 (18—35)
Число коморбидных пациентов, абс. (%)	13 (42)	15 (42)
Лучевая терапия, абс. (%)	9 (29)	9 (28)
Нижняя граница опухоли, в см от зубчатой линии:		
5—9	15 (49)	14 (42)
10—15	15 (49)	20 (58)
>5	1 (2)	0
Клиническая стадия в соответствии с UICC:		
I	7 (22)	12 (33)
II	12 (38)	8 (23)
III	10 (33)	13 (35)
IV	2 (5)	1 (2)
Метод оценки анастомоза:		
КТ-сканирование	8 (25)	12 (33)
ректоскопия	8 (25)	6 (18)
оба метода	15 (49)	16 (49)

Таблица 2. Характеристика оперативных вмешательств и ранних исходов после операций в группах**Table 2. Characteristics of surgical interventions and early postoperative outcomes in both groups**

Характеристика больных	Группы	
	1-я группа, раннее закрытие	2-я группа, отсроченное закрытие
Число пациентов	31	34
Среднее время до закрытия, дни	11 (8–21)	148 (64–265)
Интраоперационная кровопотеря, мл	5 (0–160)	5 (0–130)
Длительность операции, мин	50 (27–126)	71 (31–134)
Ручной шов, количество операций, абс. (%)	6 (18)	10 (30)
Аппаратный шов, количество операций, абс. (%)	25 (82)	34 (70)
Эпидуральная анестезия, абс. (%)	1 (2)	1 (2)
Время начала отхождения газов, сут	1 (0–6)	2 (0–8)
Начало полного энтерального питания, дни	1 (0–8)	2 (0–20)
Срок госпитализации после операции, койко-дни	4 (2–21)	4 (2–28)
Послеоперационные осложнения (пациенты), классификация Clavien—Dindo, в том числе:	2 (6,45%)	2 (5,58%)
I степень	1	0
II степень	0	1
IIIb степень	1	1
Причина повторной операции после закрытия илеостомы	0	Обструкция тонкой кишки (n=1)

объема кровопотери в основной и контрольной группе, равное 1,00 (95% CI 0,96–1,05; $p=0,03$), количество осложнений оказались сопоставимы в 1-й и 2-й и группах — соответственно 6,45 и 5,88% ($p=0,08$). Во 2-й группе выявлен 1 случай повторной операции в связи с развитием обструкции тонкой кишки. Показатель средней длительности операции в 1-й группе оказался значительно ниже того же показателя во 2-й группе — 50 (27–126) и 71 (31–134) мин, отмечено уменьшение времени операции в среднем в 1,42 раза в 1-й группе — 95% CI 1,30–1,52; $p=0,02$. Срок госпитализации после закрытия илеостомы составил в среднем 4 койко-дня в обеих группах (соотношение в 1-й и 2-й группах 1,00 (95% CI 0,94–1,08); $p<0,05$).

Обсуждение

Результаты исследования можно рассматривать в качестве доказательства безопасности раннего закрытия илеостом у пациентов с колоректальным раком после тотальной и парциальной мезоректумэктомии. В исследование включены лишь пациенты без признаков ранней несостоятельности анастомоза и вне зависимости от проведения лучевой терапии в предоперационном периоде или соматического и нутритивного статуса. Критерии исключения позволили предотвратить влияние факторов, препятствующих нормальной регенерации тканей (сахарный диабет и прием препаратов стероидного ряда), на результаты исследования. Мы не ставили перед собой задачу оценить качество жизни пациентов с илеостомой до момента закрытия последней или отследить развитие осложнений, ассоциированных с илеостомой, во 2-й группе. Целью было выяснить, как пациенты после тотальной и парциальной мезоректумэктомии отреагируют на повторное вмешательство в ранние сроки

после первой операции, а также как будут влиять изменения в окружающих илеостому тканях на длительность оперативного вмешательства и объем интраоперационной кровопотери. В ходе анализа не выявлено статистически значимых различий в группах по количеству послеоперационных осложнений, объему интраоперационной кровопотери, а также по длительности пребывания в отделении интенсивной терапии. В обеих группах зафиксировано только по одному осложнению, потребовавшему повторного вмешательства. У 1 пациента из группы с ранним закрытием илеостомы наблюдали клиническую картину кровотечения из области операции. Источником кровотечения был мелкий венозный сосуд в апоневрозе. Кровотечение локализовано в подкожной клетчатке и остановлено при проведении ревизии операционной раны. В контрольной группе единственный случай осложнения IIIb степени был связан с обструкцией тонкой кишки в области сформированного анастомоза вследствие его отека. Анастомоз разобшен и сформирован вновь. В обоих случаях пациенты выписаны из стационара без дальнейших осложнений. Мы считаем, что осложнение во 2-й группе нельзя считать прямым следствием выбранной тактики лечения и рассматривать в качестве недостатка методики отсроченного закрытия стомы. Общее число послеоперационных осложнений в соответствии с классификацией Clavien—Dindo оказалось сопоставимым при сравнении как их общего количества (2 в 1-й и 2 во 2-й группе), так и степени тяжести осложнений.

Отдельно следует рассмотреть такой показатель, как средняя продолжительность оперативного вмешательства. В 1-й группе этот показатель оказался почти в 1,5 раза ниже, чем во 2-й. Это может быть связано с объективными причинами — через 12 нед у пациентов контрольной группы в мягких тканях во-

круг илеостомы развивается выраженный рубцовый процесс, который значительно затрудняет выполнение оперативного вмешательства.

Данный подход к закрытию илеостомы постепенно распространяется в мире и нуждается в дальнейшем изучении. Наша дальнейшая цель — сравнить отдаленные результаты исследования для оценки влияния раннего закрытия илеостомы на качество жизни пациентов, поскольку в последнее время этот показатель рассматривается как один из ведущих при выборе тактики лечения многих заболеваний, а также при оценке целесообразности применения той или иной методики лечения. Мы также изучим влияние раннего закрытия стом на уровень материальных затрат, требуемых для поддержания должного состоя-

ния функционирующей стомы с использованием специализированных средств.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что пациентам после радикальных операций на прямой кишке с формированием илеостомы при отсутствии в течение недели клинических, рентгенологических и эндоскопических признаков несостоятельности анастомоза может быть показано раннее закрытие илеостомы в первые 8—13 сут после основного вмешательства без увеличения риска развития послеоперационных осложнений.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г.* МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М. 2017. Kaprin AD, Starinski VV. *The state of oncological medical services for Russian population in 2016.* P.A. Gertsen MSROI — the filial of FSBI NMRCR of the Ministry of Health of Russia Federation. M. 2017. (In Russ.).
2. Ассоциация колопроктологов России. *Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с кишечной стомой.* Министерство здравоохранения Российской Федерации. М. 2013. The Russian Association of Coloproctologists. *Clinical recommendations for management of adult patients with o-stomy.* The Ministry of Health of Russia Federation. M. 2017. (In Russ.).
3. Salamone G, Licari L, Agrusa A, Romano G, Cocorullo G. Usefulness of ileostomy defunctioning stoma after anterior resection of rectum on prevention of anastomotic leakage A retrospective analysis. *Ann Ital Chir.* 2016;87:155-160.
4. Wong NY, Eu KW. A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study. *Dis colon rectum.* 2005 Nov;48(11):2076-2079. <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0146-1>
5. Umesh Jayarajah, Asuramuni MP Samarasekara. A study of long-term complications associated with enteral ostomy and their contributory factors. *BMC Res Notes.* 2016;9:500. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2304-z>
6. Hindenburg T, Rosenberg J. Closing a temporary ileostomy within two weeks. *Dan Med Bul.* 2010;57:1-5.
7. Farag S, Rehman S, Sains P, Baig MK, Sajid MS. Early vs delayed closure of loop defunctioning ileostomy in patients undergoing distal colorectal resections: an integrated systematic review and metaanalysis of published randomized controlled trials. *Colorectal Dis.* 2017 Dec;19(12):1050-1057. <https://doi.org/10.1111/codi.13922>
8. Danielsen AK, Jansen JE, Bock D, Skullman S. Early closure of a temporary ileostomy in patients with rectal cancer. A multicenter randomized controlled trial. *Annals of surgery.* 2017 Feb;265:284-290.
9. Danielsen AK, Correa-Marinez A, Angenete E et al. Early closure of temporary ileostomy — the EASY trial: protocol of randomized controlled trial. *BMJ Open.* 2011;1:1-7.
10. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann surg.* 2009;250:187-196.
11. Dindo D, Demartines M, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of survey. *Ann surg.* 2004;240:205-213.

Поступила 04.10.2018

Received 04.10.2018

Принята в печать 18.12.2018

Accepted 18.12.2018