

ПОЛОЖЕНИЕ

о проведении конкурса протоколов научного исследования

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1. Настоящее положение устанавливает порядок проведения конкурса протоколов научного исследования в рамках Второго международного молодежного онкологического форума «ГОНКа».

2. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

2.1. Формирование у студентов, ординаторов и аспирантов, изучающих онкологические специальности, навыка составления, оформления и написания протокола клинического исследования, публикации тезисов и статей по результатам клинического исследования.

2.2. Популяризация научной работы и культуры научной деятельности среди студентов и ординаторов медицинских учебных заведений.

2.3. Внедрение методологии научных исследований и методов статистической обработки данных в образовательную программу студентов и ординаторов.

3. РУКОВОДСТВО

3.1. Общее руководство конкурса осуществляется д.м.н., заведующим кафедрой онкологии ФПО Захаренко Александра Анатольевича.

3.2. Непосредственное руководство возлагается на очного аспиранта кафедры онкологии ФПО, врача-онколога Онкологического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины Свечкову Анну Алексеевну (e-mail: svechkova-95@mail.ru, 8-952-287-32-38), аспиранта кафедры онкологии ФПО Шилю Полину Сергеевну, аспиранта кафедры онкологии ФПО, врача-онколога Онкологического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины Вервекина Илью Валерьевича.

4. СРОКИ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

4.1. Протоколы клинического исследования, оформленные в соответствии с требованиями, необходимо прислать на рабочую почту проекта ONKOGONKA@gmail.com в срок до 15.03.2024 года. После первичной проверки в течение 10 рабочих дней конкурсантам будет выслано обратное письмо с ответом: одобрением протокола для участия в конкурсе, либо рекомендации по коррекции

методологических и статистических данных. Исправленную версию необходимо выслать в течение 5 рабочих дней от получения ответного письма.

4.2. Результаты конкурса протоколов клинического исследования будут объявлены 25.04.2024 года ответными письмами авторам протокола через электронную почту.

5. УЧАСТНИКИ И УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

5.1. В соревновании принимают участие научные группы, зарегистрированные на форум по установленной форме. Состав научной группы - студенты, ординаторы или аспиранты от 2 до 5 человек. Обязательным условием является наличие научного руководителя – главного исследователя. Допустимо индивидуальное участие, также при наличии научного руководителя. В роли научного руководителя может выступать любой штатный сотрудник кафедры ВУЗа или врач ЛПУ, имеющий право на исследовательскую деятельность. Количество поданных на конкурс протоколов научного исследования от одной научной группы или индивидуально не ограничено.

5.2. По завершению срока приема протоколов клинического исследования организаторами конкурса будут отобраны 3 лучших протокола. Победители конкурса будут представлять свои протоколы клинического исследования в рамках конкурсной (научной) части форума 17.05.2024 в виде устного выступления с презентацией и публичным обсуждением. Выбранные протоколы будут рекомендованы для организации многоцентровых межвузовских исследований. Кроме того, 10 протоколов научных исследований, не вошедших в призовые места, будут представлены в виде постерных докладов. По результатам проверки всех протоколов научного исследования, поданных на конкурс, организационным комитетом будет составлен сборник тезисов с публикацией в РИНЦ.

6. ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ПРОТОКОЛА НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1. Правила приема протоколов научного исследования.

1. Протоколы представляются в электронном виде на электронную почту. Документ должен быть выполнен в формате MS Word (принимаются файлы ТОЛЬКО с расширением doc).

2. Имя файла, отправляемого по e-mail, пишется русскими буквами и состоит из фамилии и инициалов (при условии индивидуального участия) или названия команды и названия лечебного учреждения/ВУЗа, например, «Иванов И.И./ ПСПБГМУ им ИП Павлова». Тема письма – «название протокола научного исследования».

3. Протоколы с телефонами контактного лица направлять по электронному адресу: ONKOGONKA@gmail.com в срок до 15.03.2024 года.

6.2. Правила оформления протоколов научного исследования.

1. Формат страницы А4 (210×297 мм). Работы должны быть напечатаны шрифтом TimesNewRoman, 14 кеглем, через два интервала с полями сверху – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 10 мм, снизу – 20 мм.

2. Протоколы научного исследования должны быть тщательно выверены и отредактированы. Максимальный объем работы не ограничен.

Автор (соавторы) предоставляют издателю следующие права:

– право на внесение редакторских изменений;

Авторам (соавторам) вознаграждение не выплачивается.

6.3. Схема оформления протокола научного исследования.

1 часть. **Название протокола клинического исследования**

Название протокола научного исследования.

ФИО авторов, учреждение.

Ключевые слова (до 5ти слов).

Резюме: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы.

На русском и английском языках

2 часть. **Введение**

Описание актуальности исследования.

Научный статус проблемы и обоснование целесообразности исследования.

Конкретные цели, гипотезы (нулевая и альтернативная).

Исходы: конечные точки исследования (первичная конечная точка (лучше одна), вторичные конечные точки (может быть несколько)).

3 часть. **Материалы и методы**

Дизайн исследования

1. Обсервационное (поперечное/когортное/случай-контроль)/Интервенционное (РКИ)/Экспериментальное исследование;

2. Одно-/многоцентровое;

3. Фаза исследования (если таковые предполагаются);

4. Предполагаемая дата регистрации протокола.

Участники

1. Описание группы (сравнение/контроль);

2. Критерии включения в исследование;

3. Критерии невключения;

4. Критерии исключения (если таковые предполагаются);
5. Дата включения пациентов (предполагаемая);
6. Предварительная дата окончания набора пациентов;
7. Условия и место (учреждение), где предполагается сбор и обработка данных исследования.

Вмешательства

Подробное описание деталей вмешательства в каждой группе, для того чтобы было возможно их воспроизведение в других исследованиях или учреждениях

+ блок-схема исследования + таблица наблюдения за пациентами с контрольными точками.

Величина выборки

1. Способ определения величины выборки;
2. Набор данных для анализа (Intention to treat, per protocol);
3. Причины, по которым исследование может быть прекращено либо, при необходимости, объяснение любого промежуточного анализа (если таковой предусмотрен).

Рандомизация и стратификация

Если предполагается / указать, что исследование не рандомизированное

1. Последовательность (метод, тип рандомизации);
2. Механизм (с описанием с указанием способа сокрытия последовательности до тех пор, пока не начнется лечение в группе);
3. Проведение (кто генерировал порядок рандомизированного распределения, кто набирал участников, кто распределял участников по группам (вмешательствам)).

Ослепление

Кто и как ослеплен (исследователь/пациент/мед.персонал/оценщики).

Статистические методы

1. Статистические методы, используемые для сравнения групп по первичным и вторичным конечным точкам (критерии, ошибка первого и второго рода);
2. Методы дополнительных анализов (например, анализ подгруппы, скорректированный анализ).

4 часть. **Этические аспекты**

1. Процесс получения информированного согласия от пациентов, включенных в исследование.

2. Соответствие клинического исследования правилам надлежащей клинической практики.

3. Осуществление мониторинга нежелательных явлений и осложнений (если таковые могут возникнуть).

5 часть. **Дискуссия**

Ограничения

Ограничения исследования с описанием причин возможной необъективности, неточностей.

Экстраполяция

Экстраполяция (внешняя валидность, применимость) результатов исследования.

6 часть. **Финансирование**

Источники финансирования и другая поддержка (например, лекарственное обеспечение), роль спонсоров, конфиденциальность результатов исследования, краткое изложение адвокативных ролей, примерный расчет затрат, если таковые предполагаются.

7 часть. **Список литературы**

В списке литературы указывать полный адрес doi. В описании должны быть указаны все авторы, если авторов больше 3, то указывают первых трех, далее - et al. (и др.).

Образец оформления списка литературы:

Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия. // Проб. эндокринол. 2010;62(4):91-103 [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. Problemy endocrinologii. 2010;62(4):91-103. (In Russ).]. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2753-8>

Mandal R, Samstein RM, Lee KW, et al. Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti-PD-1 immunotherapy response. Science. 2019;364(6439):485-491. <https://doi.org/10.1126/science.aau0447>

8 часть. **Приложение**

1. Блок-схема исследования;
2. Индивидуальная регистрационная карта;
3. Образец информированного согласия пациента;
4. Таблица follow-up (динамическое наблюдение), если таковое предполагается.

эритроцитов и лейкоцитарная формула									
Биохимический анализ крови (показатели: глюкоза, амилаза, креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации, общий белок, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, Натрий, Калий, Кальций, С-реактивный белок)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Онкомаркеры (РЭА, Са 19-9, Са 125, Са 74-2)	+					+	+	+	+
Показатели коагулограммы (протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активное частичное тромбопластиновое время, фибриноген)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Общий анализ мочи	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Электрокардиографическое исследование	+	+	+			+			
ФГДС + биопсия	+								
ФГДС						+		+	+
МСКТ грудной клетки и органов брюшной полости	+					+		+	+
Рентгеноскопия эзофагоэнтероанастомоза							+	(на 7 день)	
УЗИ органов малого таза с контрастированием	+					+			
Рентгеноскопия желудка с бариевой взвесью	+								
Диагностическая лапароскопия + цитологическое/ИГХ исследование смывов в брюшины	+								

7. ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕЗИСОВ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

7.1. Правила оформления тезисов для публикации в сборнике.

1. Тезисы представляют собой резюме научного исследования. Тезисы представляются в электронном виде, после одобрения участия научного исследования организационным комитетом. Документ должен быть выполнен в формате MS Word (принимаются файлы ТОЛЬКО с расширением doc).

2. Имя файла, отправляемого по e-mail, пишется русскими буквами и состоит из фамилии и инициалов (при условии индивидуального участия) или названия команды и названия лечебного учреждения/ВУЗа, например, «Иванов И.И./ ПСПБГМУ им ИП Павлова». Тема письма – «название протокола научного исследования».

3. Тезисы с телефонами контактного лица направлять по электронному адресу: ONKOGONKA@gmail.com в срок до 01.04.2024 года

7.2. Оформление тезисов.

1. Формат страницы А4 (210×297 мм). Работы должны быть напечатаны шрифтом TimesNewRoman, 14 кеглем, через два интервала с полями сверху – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 10 мм, снизу – 20 мм.

2. На первой строчке печатаются с выравниванием по центру фамилия автора (ов) и инициалы. На второй строчке прописными буквами печатается название тезисов, шрифт жирный, выравнивание по центру. На третьей строчке печатается с выравниванием по центру полное название организации, которую представляет автор тезисов, с города и страны, где находится эта организация. Затем после пустой строки печатается текст тезисов. Рисунки, таблицы, графические изображения не публикуются. Структура тезиса (обязательные разделы): актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы.

3. Тезисы докладов должны быть тщательно выверены и отредактированы. Максимальный объем тезисов – 2 страницы. Тезисы, превышающие указанный объем, не рассматриваются. Количество поданных тезисов должно соответствовать количеству принятых к участию в конкурсе протоколов научного исследования.

Автор (соавторы) предоставляют издателю следующие права:

- право на воспроизведение работы без ограничения тиража экземпляров;
- право на опубликование, обнародование, доведение до всеобщего сведения, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения;
- право на распространение произведения любым способом, в том числе через Интернет;
- право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных и прочих целях;
- право на внесение редакторских изменений;
- право на использование метаданных (название, имя автора (правообладателя), аннотации и пр.) произведения путем обработки и систематизации, а также включения в различные базы данных и информационные системы (для повышения индекса цитирования статей).

Авторам (соавторам) вознаграждение не выплачивается.

К тезису необходимо приложить сканы 2 документов:

- 1) Согласие автора (соавторов) с правилами публикации в сборнике, которое может быть оформлено следующей фразой в конце статьи: «Автор (соавторы)

подтверждают полное согласие с требованиями к материалам для публикации». После чего следуют подписи ВСЕХ авторов тезисов.

2) Разрешение на печать от научного руководителя автора (соавторов).
Резолюция, ФИО, должность и подпись (в свободной форме)

8. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОБЕДИТЕЛЕЙ

8.1. Победители конкурса протоколов клинического исследования будут определяться по завершению приема работ организационным комитетом форума.

9. НАГРАЖДЕНИЕ

9.1. Победители награждаются организаторами форума после представления протокола клинического исследования в виде доклада с презентацией 17.05.2024 года в рамках Конкурсной (научной) части форума, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ, аудитория №5 (4 корпус).

10. ЗАЯВКИ НА УЧАСТИЕ

10.1. Предварительные командные заявки на участие подаются на электронный адрес: ONKOGONKA@gmail.com в срок до 04.03.2024. От каждой научной группы в составе от 2 до 5 человек или индивидуально подается неограниченное количество заявок (количество заявок должно совпадать с количеством направленных протоколов научного исследования). Для каждого исследования необходимо указать научного руководителя – главного исследователя. В заявке должны быть указаны: Название протокола, ФИО, возраст, ВУЗ, факультет и курс (для студентов) или год и специальность обучения (для ординаторов и аспирантов), контактные данные - номер телефона и электронная почта всех участников, ФИО и должность научного руководителя.

Пример оформления протокола научного исследования

Синдром низкой передней резекции после радикального хирургического лечения у пациентов онкологического профиля: протокол многоцентрового клинического исследования

1Захаренко А. А., 1*Свечкова А.А.

1 федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;

телефон: 8 (812) 499-68-95; эл. почта: info@1spbgmu.ru

Резюме

Введение. Сфинктерсберегающие операции уже длительное время являются стандартом хирургической тактики лечения пациентов со злокачественными опухолями прямой кишки, однако функциональные результаты все еще остаются неудовлетворительными. Синдром низкой передней резекции (СНПР) – это группа функциональных расстройств кишечника, включающая в себя нарушения, связанные с повышенной частотой дефекаций, императивные позывы, недержание кала и трудности с опорожнением кишки: ощущение неполного опорожнения и запоры. 80-90% пациентов через 3 месяца после передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией, а также после восстановления непрерывности ободочной кишки, если больному выводилась превентивная стома, испытывают симптомы СНПР, а около 46–49% пациентов все еще испытывают данные симптомы в период наблюдения 11,1–14,6 лет.

В опубликованном в 2020 году Lin_Ye и соавт. мета-анализе было показано, что низкая высота расположения опухоли и высота анастомоза, лучевая терапия и химиотерапия, несостоятельность первичного анастомоза и формирование превентивной стомы были факторами высокого риска распространенности СНПР [1]. Подобных исследований на территории РФ нет.

В настоящее время разработано множество методов профилактики СНПР, такие как интраоперационный нейромониторинг, реабилитация тазового дна до закрытия стомы, использование трансанального орошения на ранних сроках, однако практические результаты так же остаются неудовлетворительными.

Лечение СНПР представляет собой сложный многоступенчатый процесс, состоящий из 3 линий консервативного лечения, вплоть до формирования постоянной колостомы. Sameh Hany Emile и соавт. в 2023 году опубликовали мета-анализ, посвященный методам лечения СНПР [2]. Авторы в своем исследовании пришли к выводу, что трансанальное орошение прямой кишки уменьшает симптомы СНПР, а в одном исследовании препарат рамосетрон показал многообещающие краткосрочные результаты. Стимуляция заднего большеберцового нерва имела незначительную пользу по сравнению со стандартным лечением. Напротив, тренировка тазового дна была связана с кратковременным симптоматическим улучшением, а пробиотики не показали ощутимого улучшения симптомов синдрома низкой передней резекции. Однако авторы так же обращают внимание на недостаточное количество исследований на выбранную тему, ввиду чего однозначные выводы в пользу определенного метода лечения СНПР сделать невозможно.

Материалы и методы. Планируется многоцентровое ретроспективное обсервационное клиническое исследование. Будут проанализированы группы пациентов с опухолями средне и нижеампулярного отдела прямой кишки, перенесшие радикальное хирургическое лечение в объеме передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией: группа пациентов с неоадьювантным этапом лечения и без него. В обеих группах будет производиться телефонное анкетирование и анализ медицинской документации (бумажные или электронные истории болезни).

Целью исследования является оценка частоты встречаемости, степени выраженности, вклада неоадьювантного лечения и других факторов риска в развитие синдрома низкой передней резекции после передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией у пациентов онкологического профиля.

На основании результатов исследования будет произведена оценка необходимости разработки протоколов профилактики и лечения СНПР на российской популяции пациентов данной когорты.

Ключевые слова: синдром низкой передней резекции, рак средне и нижеампулярного отдела прямой кишки, передняя резекция прямой кишки, сфинктерсберегающие операции, тотальная мезоректумэктомия.

Для корреспонденции*: Свечкова Анна Алексеевна, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел.: +7-969-720-01-25. E-mail: svechkova-95@mail.ru

Low anterior resection syndrome after radical surgical treatment in oncology patients: protocol of a multicenter clinical trial

1Zakharenko A.A.,1*Svechkova A.A.

1Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia. 8 (812) 499-68-95; e-mail: info@lspbgmu.ru

Abstract.

Introduction. Sphincter-preserving surgeries have been the standard surgical treatment for patients, diagnosed with rectal cancer for a long time, but the functional results are still poor. Low anterior resection syndrome (LARS) is a group of bowel dysfunction symptoms, including disorders associated with an increased frequency of bowel movements, urgency, fecal incontinence and evacuation disorder: incomplete emptying and constipation. 80-90% of patients experience LARS symptoms within 3 months after anterior resection of rectal cancer with total mesorectal excision, so did after stoma reversal, if the patient had a protective stoma, and about 46-49% of patients still experience these symptoms during the follow-up period of 11.1-14.6 years.

In an article published in 2020 by Lin Ye et al. meta-analysis showed that the low tumor height and thus low anastomotic height, radiotherapy and chemotherapy, anastomotic leak and the creation of a preventive stoma were high risk factors for the prevalence of LARS [1]. There are no similar studies in the Russian Federation.

Currently, numerous techniques have been developed to prevention strategies of LARS, such as intraoperative neuromonitoring, pelvic floor rehabilitation before the stoma closure, and transanal irrigation on early stages, but the practical results also remain lacking.

Treatment of LARS is complex multi-stage process consisting divided into 3 lines up to creation of a permanent stoma. In 2023, Sameh Hany Emile et al. published results of a meta-analysis about LARS treatment [2]. The authors show us that transanal irrigation reduces symptoms in LARS, and in another study ramosetron showed promising short-term results.

Posterior tibial nerve stimulation has been proven to have benefits compared to standard treatment. In contrast, pelvic floor rehabilitation only has better short-term efficacy and probiotics did not show any noticeable improvement in symptoms of low anterior resection syndrome.

However, the authors also focusing attention to the insufficient number of studies on this topic, which is why it is impossible to reach a conclusion in favor of a certain method of treatment of LARS.

Materials and methods. A multicenter retrospective observational clinical trial is planned. The groups of patients with distally located rectal cancer who underwent radical surgical treatment including anterior rectal resection with total mesenteric excision will be analyzed: a group of patients with and without the neoadjuvant therapy. Telephone questionnaires and analysis of medical records (paper or electronic medical records) will be carried out in both groups.

The aim of the study is to assess the incidence, severity, contribution of neoadjuvant therapy and other risk factors in the development of low anterior resection syndrome after anterior rectal resection with total mesenteric excision in patients with cancer.

The study results will be used to evaluate the need to develop protocols for preventing and treating LARS in the Russian population of patients in this cohort.

Keywords: low anterior resection syndrome, rectal cancer, anterior rectal resection, sphincter-sparing surgery, total mesorectumectomy.

Corresponding author*: Svechkova Anna Alexeevna, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia. +7-952-287-32-38. E-mail: svechkova-95@mail.ru

Актуальность.

На сегодняшний день колоректальный рак занимает третье место по распространенности и второе по смертности от злокачественных заболеваний в мире. При этом на долю опухолей прямой кишки приходится более трети случаев [3]. 5-летняя общая выживаемость составляет от 94,7% при I стадии до 31,5% при IV стадии заболевания [4]. Лечение рака прямой кишки (РПК) является динамичной областью медицины за счет совершенствования методов диагностики и внедрения новых методов лечения: малоинвазивной и орган-сберегающей хирургии, таргетной и иммунотерапии, орган-сохраняющей терапии. Однако, радикальное хирургическое лечение, наряду с неoadъюватной химиолучевой и адъюватной химиотерапией, остается стандартной опцией в лечении локального и местно-распространенного РПК [5].

Существует два основных направления в хирургии рака прямой кишки низкой локализации: передняя резекция прямой кишки, являющаяся сфинктер сберегающей операцией, и брюшнопромежностная экстирпация (БПЭ). Выбор хирургической тактики зависит от локализации опухоли, степени ее инвазии в сфинктер и распространения в окружающие ткани. При сравнении онкологических результатов у пациентов, перенесших БПЭ и сфинктерсберегающую операцию по поводу рака прямой кишки значимых различий в риске рецидива и прогноза заболевания выявлено не было [6]. На сегодняшний день низкая передняя резекция с тотальной мезоректумэктомией стала предпочтительной процедурой у пациентов с опухолями прямой кишки низкой локализации [7]. Данная операция была впервые внедрена в практику в 1948 году С.Ф. Dixon'ом, заключается в удалении участка прямой кишки с опухолью и формированием колоректального анастомоза. Оперативное лечение рака прямой кишки низкой локализации, как и других локализаций, может сопровождаться рядом краткосрочных и долгосрочных осложнений, таких как несостоятельность первичного анастомоза, спаечная болезнь, абсцессы брюшной полости и др. Одним из наиболее часто встречающихся долгосрочных осложнений является синдром низкой передней резекции (СНПР).

Синдром низкой передней резекции представляет собой группу функциональных расстройств кишечника, наблюдаемых у 80-90% пациентов после сфинктерсберегающих операций на прямой кишке [8]. Для него могут быть характерны непредсказуемая и переменная работа кишечника, измененная консистенция стула, многократная болезненная дефекация, императивные позывы и недержание кала. Одной из главных причин ухудшения качества жизни у пациентов с СНПР является фекальная инконтиненция, тяжесть которой может варьироваться от неконтролируемого недержания газов до полной спонтанной эвакуации содержимого кишечника.

Проблема недержания кала у пациентов после передней резекции прямой кишки ещё издавна является обсуждаемым вопросом. В 1993 году Marcio Jorge в соавторстве с Steven Wexner разработали одну из первых шкал, оценивающих недержание кала и газов, принимая во внимание значимость воздействия данного состояния на качество жизни пациентов [9]. На сегодняшний день наиболее актуальными и оптимальными шкалами для оценки СНПР являются LARS и MSKCC-BFI.

Шкала LARS представляет собой валидированный опросник из 5 пунктов, предложенный Emmertsen и соавторами в 2012 году для датской популяции с целью оценки функции кишечника после сфинктерсберегающих операций при раке прямой кишки [10]. Шкала LARS содержит в себе вопросы, направленные на оценку недержания газов, недержания жидкого стула, частоты дефекации, запоров и срочности дефекации

Итоговая сумма баллов по опроснику варьируется от 0 до 42: 0-20 баллов - пациенты, без СНПР, пациенты, набравшие 21 балл и выше определяются в группу СНПР. В то же время существует определенная корреляция количества баллов по шкале LARS и снижением качества жизни. Было обнаружено, что пациенты, набравшие 30 баллов и более (тяжелый СНПР), подвержены значительному снижению качества жизни [11].

Шкала для определения функции кишечника Мемориального онкологического центра Слоана Кеттеринга - валидированный опросник для подсчета баллов из 18 пунктов для оценки функции кишечника после сфинктерсберегающих операций. Опросник учитывает факторы, связанные с питанием, количество, форму, качество и время дефекации, ощущение вздутия живота, использование антидиарейных препаратов и недержание кала в течение 4 недель. Количество баллов варьируется от 18 до 90, при этом более высокие баллы соответствуют лучшему функционированию кишечника [12]. Данная шкала позволяет проводить более всестороннюю и тщательную оценку СНПР, но может быть менее практичной в клинических условиях по сравнению с оценкой LARS из-за большего объема вопросов [13].

Аноректальная манометрия – один из объективных методов диагностики функциональных нарушений прямой кишки. При помощи баллонного катетера и датчика давления оценивают следующие параметры: давление в прямой кишке в покое, максимальное давление сжатия, ректоанальный тормозный рефлекс, максимально допустимый объем прямой кишки и её податливость. Аноректальная манометрия не используется для диагностики СНПР, но может быть использована для мониторинга ответа на терапию [14]. Результаты аноректальной манометрии коррелируют с тяжестью СНПР. В 2017 году P. Inhat в проспективном одноцентровом исследовании, включавшем 83 пациента, оценивали функционирование прямой кишки через 1 год после низкой передней резекции. По результатам аноректальной манометрии давление анального сфинктера в состоянии покоя, максимально переносимый объем и податливость прямой кишки были значительно ниже у пациентов с тяжелым СНПР по сравнению с пациентами с незначительным СНПР или без него [15]. Исследование, проведенное Kakodkar и др. показало, что результаты предоперационной аноректальной манометрии не могут адекватно предсказать риск возникновения СНПР в послеоперационном периоде, но отсутствие ректоанального тормозного рефлекса связано с развитием СНПР после низкой передней резекции прямой кишки [16].

Четкой системы профилактики развития СНПР у пациентов, перенесших низкую переднюю резекцию с тотальной мезоректумэктомией, не разработано. В ряде исследований, посвященных выявлению методов предотвращения СНПР, показано, что

интраоперационный нейромониторинг, реабилитация тазового дна до закрытия стомы и использование трансанального орошения на ранних сроках могут улучшить послеоперационные показатели функционирования прямой кишки [17-19].

Цель исследования.

Целью исследования является оценка частоты встречаемости, степени выраженности, вклада неоадьювантного лечения и других факторов риска в развитие синдрома низкой передней резекции после передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией у пациентов онкологического профиля.

Нулевая гипотеза: нет статистически достоверной разницы по показателям встречаемости и степени выраженности синдрома низкой передней резекции после передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией у пациентов онкологического профиля в зависимости от наличия этапа неоадьювантного лечения.

Альтернативная гипотеза: у пациентов после этапа неоадьювантного лечения, радикально прооперированных по поводу рака средне и нижеампулярного отдела прямой кишки, синдром низкой передней резекции встречается статистически значимо чаще, чем у пациентов без предоперационного лечения.

Первичная конечная точка исследования: частота встречаемости синдрома низкой передней резекции после радикального хирургического лечения в объеме передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией по поводу средне и нижеампулярного рака прямой кишки у пациентов после неоадьювантного этапа лечения и без него.

Вторичные конечные точки: частота встречаемости выраженного синдрома низкой передней резекции, частота встречаемости и выраженности синдрома низкой передней резекции в зависимости от формирования превентивной коло/илеостомы, оперативного доступа, типа и вида анастомоза, объема лимфодиссекции, наличия послеоперационных осложнений, использования интраоперационного нейромониторинга, длительности оперативного лечения, проведения адьювантного этапа лекарственного лечения, сроков реконструктивно-восстановительного этапа после передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией у пациентов онкологического профиля.

Дизайн исследования.

Запланировано многоцентровое ретроспективное обсервационное клиническое исследование. В исследование планируется включить 600 пациентов старше 18 лет, радикально прооперированных по поводу рака прямой кишки низкой локализации в объеме передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией в период с 2018 по 2023 год на территории РФ. Критерии включения: возраст 18-80 лет,

гистологически верифицированная аденокарцинома прямой кишки cT1-4N0-3M0-1, радикальное оперативное лечение, наличие информированного добровольного согласия, в т.ч. по телефону. Критерии исключения: нерадикальное хирургическое лечение, прогрессирование заболевания до этапа реконструктивной операции при наличии превентивной стомы, отсутствие данных о контрольных обследованиях в полном объеме, воспалительное заболевание кишечника в анамнезе.

Все включенные в исследование пациенты будут распределены на 2 группы: пациенты, получившие курс неoadъювантного лечения (лучевая терапия, химиолучевая терапия) и пациенты без предоперационного лечения.

Итоговые данные по пациентам в виде индивидуальных регистрационных карту будут храниться в главном учреждении (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ). Статистические расчеты и формирование выводов так же будет осуществляться главными исследователями на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ. Предполагаемая дата регистрации протокола 01.11.2023.

Рандомизация и ослепление.

Рандомизация и стратификация не предусмотрены. Ослепление исследователей и участников не предусмотрено.

Расчет объема выборки.

На основании данных опубликованных исследований о вероятности LARS в зависимости от проведения неoadъювантного лечения предполагаемая межгрупповая разница составляет 30%. С учетом меньшей базовой распространенности пациентов без выполнения неoadъювантной терапии, а также при альфа-ошибке = 0.05, мощности исследования = 80%, расчетном проценте выбывания пациентов из исследования = 20%, в исследование необходимо включить 600 пациентов.

План исследования.

Телефонное анкетирование. Первым этапом планируется провести телефонное анкетирование пациентов, соответствующих критериям включения в исследование с использованием опросника СНПР, который состоит из 5 вопросов, на каждый из которых предложены несколько вариантов ответа, имеющих различную «ценность» в баллах. Пациенты с документально подтвержденным прогрессированием заболевания до реконструктивного этапа лечения (если такой был предусмотрен) или не проходившие контрольные обследования в полноценном объеме из исследования исключаются. При проведении устного опроса пациенту необходимо выбрать только один ответ на вопрос. Итоговое количество баллов получается простым суммированием. Полученный результат позволяет отнести пациента к одной из 3 категорий: отсутствие СНПР (0-20 баллов),

слабовыраженный СНПР (21-29 баллов), выраженный СНПР (30-42 балла). Так же будут оцениваться факторы риска развития СНПР путем устного анкетирования: наличие у пациента илео- или колостомы, проведение неоадьювантного этапа лечения и его объем (химио- химиолучевая терапия), проведение послеоперационного лекарственного лечения.

Все данные регистрируются в индивидуальную карту пациента.

Опросник LARS.

Бывают ли у Вас случаи неконтролируемого отхождения газов?

- Нет, никогда – 0 баллов
- Да, но реже 1 раза в неделю – 4 балла
- Да, как минимум 1 раз в неделю – 7 баллов

Случаются ли у Вас эпизоды недержания жидкого кишечного содержимого?

- Нет, никогда – 0 баллов
- Да, но реже 1 раза в неделю – 3 балла
- Да, как минимум 1 раз в неделю – 3 балла

Как часто Вы опорожняете кишечник?

- Более 7 раз в день (24 часа) – 4 балла
- 4-7 раз в день (24 часа) – 2 балла
- 1-3 раза в день (24 часа) – 0 баллов
- Реже 1 раза в день (24 часа) - 5 баллов

Возникает ли у Вас необходимость повторно опорожнить кишечник в течение часа после последнего стула?

- Нет, никогда – 0 баллов
- Да, но реже 1 раза в неделю – 9 баллов
- Да, как минимум 1 раз в неделю – 11 баллов

Бывают ли у Вас позывы опорожнить кишечник настолько сильные, что посетить туалет необходимо немедленно?

- Нет, никогда – 0 баллов
- Да, но реже 1 раза в неделю - 11 баллов
- Да, как минимум 1 раз в неделю - 16 баллов

Работа с медицинской документацией. Вторым этапом будет выполнен анализ историй болезни (электронный или бумажный варианты) пациентов с целью оценки факторов риска развития СНПР, а именно: вид анастомоза (ручной, аппаратный), тип анастомоза (конец-в-конец, конец-в-бок, бок-в-бок), хирургический доступ (открытое или лапароскопически-ассистированное оперативное вмешательство), наличие послеоперационных осложнений по критериям Clavien Dindo, объем лимфодиссекции

(D1-3), использование аппаратов нейромониторинга, длительность оперативного лечения, сроки реконструктивно-восстановительного этапа, режим адьювантного и неоадьювантного лечения. Все данные будут заноситься в индивидуальную регистрационную карту. Планируется проанализировать данные по всем, включенным в исследование пациентам (Intention to treat).

Статистический анализ.

В процессе анализа в зависимости от типа данных и распределения величин будут применяться методы параметрической и непараметрической статистики. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критериев Хи-квадрат или точного критерия Фишера в зависимости от объема выборки. Анализ выживаемости будет проводиться с помощью методик событийного анализа. Для графического отображения результатов будут применяться кривые Каплана-Майера, сравнение выживаемости будет проводиться с помощью лог-ранк теста. Для оценки вклада различных предикторов в развитие LARS будут применяться методы регрессионного анализа. Межгрупповые различия будут считаться статистически значимыми при $p < 0.05$. В случае множественных сравнений будут проводиться соответствующие поправки. Анализ данных будет проводиться в программном пакете SPSS версии 19.0.

Этические аспекты

От каждого пациента будет получено письменное информированное согласие. Исследование будет проводиться в соответствии с правилами надлежащей клинической практики с осуществлением мониторинга нежелательных явлений и осложнений. Данное исследование будет проводиться в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА (1964г.) в редакции 2013г и действующими в России правилами «Надлежащей клинической практики». Исследование одобрено локальным этическим комитетом

Исследователь должен сообщить пациенту обо всех релевантных аспектах клинического исследования, а также ответить на все вопросы пациента об исследовании. До начала участия пациента в клиническом исследовании исследователь должен получить от пациента добровольное согласие на участие, в т.ч. по телефону. Один экземпляр формы информированного листка должен быть предоставлен пациенту в виде отсканированного документа на электронную почту.

Проведение исследования, а также документы исследования, включая, в том числе, протокол исследования, форму информированного листка пациента, должны до начала исследования получить одобрение Совета по этике при МЗ РФ и этического комитета исследовательского центра. Пациент должен быть проинформирован об этом.

Пациенту предоставляется письменная и устная информация об исследовании и время для ознакомления и принятия решения о желании участвовать в нём.

Дискуссия.

В 2021 году BENLI и соавт. провели клиническое исследование, посвященное анализу факторов влияющих на синдром СНПР, в результате которого было выявлено, что уровень формирования межкишечного анастомоза менее 8.5 см от анокутанной линии непосредственно связан с развитием СНПР [20]. В других исследованиях критический порог отличался и составлял 6,5 см в исследовании F. Miuccia [21] и 5 см в работе Juliane Kupsch 2018 года [22]. Все эти исследования подтвердили, что низкий или ультранизкий анастомоз является фактором риска тяжелого СНПР [20]. Исследование Sun и др. подтвердило связь между высотой анастомоза и тяжестью СНПР и, в результате многомерного логистического регрессионного анализа, авторы предположили, что именно высота анастомоза, а не высота опухоли, была независимым фактором риска развития СНПР [23].

W. Marti и соавт. в исследовании, посвященном сравнению функциональных результатов трех типов реконструкций после резекции прямой кишки, рандомизировали 257 пациентов из 15 клиник для оперативного лечения с реконструкцией одним из следующих способов: колоректальный анастомоз конец в конец, формирование J-резервуара толстой кишки и анастомоз конец в бок. В результате не было обнаружено существенной разницы в эвакуаторных функциях у пациентов всех групп через 6, 18 и 24 месяцев после операции [24]. В мета-анализе Rui Sun и соавт. в 2021 году впервые опубликовали данные по сравнению функциональных результатов после реконструкции прямой кишки с формированием J-резервуара и анастомозом конец в конец после низких передних резекций: существенной разницы в проявлениях СНПР при формировании J-резервуара или анастомоза конец-в-конец через 2 года или более нет [25].

В 2021 году Kim и соавт. опубликовали статью по оценке риска развития СНПР после повторной операции по поводу несостоятельности первичного колоректоанастомоза на основании шкалы LARS и опросника о характере дефекации Мемориального онкологического центра Слоана Кеттеринга. В результате были выявлены достоверные различия в отношении основных показателей СНПР между группами пациентов с несостоятельностью первичного анастомоза и без осложнений: встречаемость тяжелого СНПР составила 11,1% и 37,8% в группе контроля и группе пациентов, перенесших повторную операцию по поводу несостоятельности первичного анастомоза, соответственно, а количество баллов по опроснику составило $67,29 \pm 10.4$ и $56,49 \pm 7.2$ для двух групп [26]. В том же году Sun и соавт. опубликовали систематический обзор,

подтверждающий связь между фактом несостоятельности первичного анастомоза и повышенным риском возникновения СНПР. Однако в данном исследовании авторы придерживаются теории поражения вегетативных ганглиев параректальной клетчатки вследствие инфицирования и воспаления органов малого таза [25]. В исследовании Jutesten так же оценивались долгосрочные функциональные результаты после повторной операции по поводу несостоятельности первичного анастомоза в рамках возникновения СНПР. Из 42 пациентов с несостоятельностью анастомоза через 83,5 месяца после операции у 28 наблюдался значительный СНПР, что составляет 66,7%, тогда как у пациентов без несостоятельности СНПР встречался в 45,8%. [27]

Выведение протективной стомы является эффективным методом профилактики несостоятельности первичного анастомоза после низкой передней резекции. Однако формирование превентивной стомы может ухудшить долгосрочные функциональные результаты [28,29]. Несмотря на то что в литературе по-прежнему мало информации по этому вопросу, данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) Weipeng Sun и соавт., и наблюдения в рамках исследования QoLiRECT показали, что временная илеостомия является важным предиктором кишечной дисфункции по данным опросника LARS [23,30]. Сроки выполнения реконструктивно-восстановительного этапа так же может влиять на развитие СНПР [28]. В исследовании Sturiale и др. представлен анализ функциональных результатов после низкой ПРПК. Авторы показали, что у пациентов с тяжелым проявлением СНПР время до закрытия стомы было больше, чем у пациентов с незначительным СНПР /без СНПР (5,4 месяца против 3,3 месяцев против 2,6 месяцев) [31], однако это не было подтверждено в других работах о сроках закрытия илеостомы [23,31].

В 2010 году была разработана методика трансанальной тотальной мезоректумэктомии [32]. Преимущества трансанального подхода заключаются в более точном рассечении тканей вокруг дистального отдела прямой кишки и лучшей визуализации прилегающих структур. Выполнение трансанальной тотальной мезоректумэктомии предотвращает травматизацию тазовых нервных сплетений, как следствие уменьшает нежелательные функциональные последствия. Alimova и соавт. в результатах мета-анализа сообщают, что пациенты после трансанальной и лапароскопической тотальной мезоректумэктомии имеют схожие отдаленные онкологические и функциональные исходы, а также схожее качество жизни. Однако в группе трансанальной тотальной мезоректумэктомии наблюдался значительно более высокий балл LARS [33].

Неoadъювантная химиолучевая терапия является стандартным этапом лечения рака прямой кишки низкой локализации [5]. Однако голландское исследование показало, что через 14 лет после операции у пациентов, даже с коротким курсом (5x5 Гр) предоперационной лучевой терапии, чаще наблюдались серьезные симптомы СНПР, чем у пациентов без неoadъювантного лечения [34]. В 2022 году Liang и др. в мета-анализе, включавшем 1654 пациента из 6 исследований сообщили о тяжелом или незначительном СНПР у 68% пациентов, при этом СНПР был гораздо более распространен в группе пациентов, подвергавшихся предоперационной лучевой терапии (84,9% vs 61%) [35]. Вместе с тем описанные выше результаты подтверждаются рядом исследований, включая рандомизированные клинические исследования, мета-анализ и обзорные статьи [23,25,36,37].

В 2021 году в журнале *Asian Journal of Surgery* опубликовано исследование с участием пациентов, перенесших радикальную резекцию по поводу рака прямой кишки с предшествующим химиотерапевтическим лечением. При анализе результатов исследователи пришли к выводу, что неoadъювантная химиотерапия сама по себе не оказала существенного негативного влияния на показатель LARS [38], что подтверждается предыдущим аналогичным ретроспективным исследованием [39].

Мета-анализ, проведенный Ye и др. показал негативное влияние химиотерапевтического лечения перед операцией, однако в данной статье оценивалось пациенты после комплексного химиолучевого лечения [24].

По данным отечественных и зарубежных исследований возраст пациента так же является фактором риска развития СНПР. В исследовании A. Dulskas было показано, что у пациентов в возрасте 51–75 лет СНПР встречался значительно чаще и увеличивался с возрастом, с более высокой частотой встречаемости у женщин после 75 лет [40]. В исследовании Sanberg и соавт. молодой возраст и женский пол являются факторами риска развития СНПР, данной когорте пациентов предпочтительно раннее закрытие превентивной илеостомы [30].

В своем исследовании Dulskas и др. показали, что операции на органах репродуктивной системы в анамнезе и применение различных неврологических препаратов были независимыми факторами риска тяжелого СНПР. Авторы также утверждают, что СНПР может быть вызваны другими состояниями и заболеваниями, и в связи с этим рекомендуют проводить опрос пациентов как до операции (POLARS), так и после операции по шкале LARS [40].

Заключение.

На сегодняшний день передняя резекция с тотальной мезоректумэктомией стала предпочтительным типом оперативного лечения у пациентов с опухолями прямой кишки низкой локализации после этапа неoadьюватного лечения. Синдром низкой передней резекции (СНПР) представляет собой группу функциональных расстройств кишечника, наблюдаемых у 80-90% пациентов после сфинктерсберегающих операций на прямой кишке, является социально-значимой проблемой, приводящей к инвалидизации и ухудшению качества жизни пациентов. За последние 5 лет на данную тему было проведено около 17 пилотных исследований, посвященных как выявлению факторов риска и их коррекции, так и лечению СНПР. Таким образом, СНПР является одним из наиболее значимых осложнений ПРПК, что, безусловно, ведет к ухудшению качества жизни пациентов и является актуальной проблемой современной колопроктологии. Дизайн нашего исследования позволит получить доказательные данные о распространенности СНПР, частоте встречаемости выраженного синдрома низкой передней резекции, определить наиболее значимые факторы риска развития синдрома низкой передней резекции с целью дальнейшей разработки протоколов по профилактике и лечению СНПР на российской популяции пациентов.

Финансирование.

В рамках проведения исследования внешнее финансирование не предусмотрено.

Список литературы.

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021; 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Hong Y, Kim J, Choi YJ, et al. Clinical study of colorectal cancer operation: Survival analysis // Korean Journal of Clinical Oncology. 2020. Vol. 16, № 1. P. 3–8. <https://doi.org/10.14216/kjco.20002>
3. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и др. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ И ПРЯМОЙ КИШКИ // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022 [Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., A Karachun.M., N. Kozlov.A., Mammadli Z.Z., AND Rykov.V., And Tryakin.A., Tsukanov A.S. Ch. M.V. PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THE DRUG TREATMENT OF COLON CANCER, RECTOSIGMOID JUNCTION AND RECTUM // Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2022 (In Russ).]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454>

4. Tsukamoto, S., Kanemitsu, Y., Shida, D., et al. Comparison of the clinical results of abdominoperanal intersphincteric resection and abdominoperineal resection for lower rectal cancer // *Int J Colorectal Dis.* 2017. Vol. 32, № 5. P. 683–689 <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2755-2>.
5. Hughes D.L., Cornish J., Morris C., et al. Functional outcome following rectal surgery—predisposing factors for low anterior resection syndrome // *Int J Colorectal Dis.* 2017. Vol. 32, № 5. P. 691–697. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2765-0>
6. Nguyen T.H., Chokshi R. V. Low Anterior Resection Syndrome // *Curr Gastroenterol Rep.* 2020. Vol. 22, № 10. P. 48. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00785-z>
7. BENLİ S., ÇOLAK T., TÜRKMENOĞLU M.Ö. Factors influencing anterior/low anterior resection syndrome after rectal or sigmoid resections // *Turk J Med Sci.* 2021. Vol. 51, № 2. P. 623–630. <https://doi.org/10.3906/sag-2007-145>
8. Miacci, F. L. C., Guetter, C. R., Moreira, P. H., et al. Síndrome da ressecção anterior do reto: fatores preditivos. // *Rev Col Bras Cir.* 2019. Vol. 46, № 6. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192361>
9. Kupsch, J., Jackisch, T., Matzel, et al. 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. Vol. 33, № 6. P. 787–798. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3006-x>
10. Sun, W., Dou, R., Chen, J., et al. Impact of Long-Course Neoadjuvant Radiation on Postoperative Low Anterior Resection Syndrome and Quality of Life in Rectal Cancer: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial // *Ann Surg Oncol.* 2019. Vol. 26, № 3. P. 746–755. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07096-8>
11. Marti, W. R., Curti, G., Wehrli, et al. Clinical Outcome After Rectal Replacement With Side-to-End, Colon-J-Pouch, or Straight Colorectal Anastomosis Following Total Mesorectal Excision // *Ann Surg.* 2019. Vol. 269, № 5. P. 827–835. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003057>
12. Sun, R., Dai, Z., Zhang, Y., et al. The incidence and risk factors of low anterior resection syndrome (LARS) after sphincter-preserving surgery of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Supportive Care in Cancer.* 2021. Vol. 29, № 12. P. 7249–7258. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06326-2>
13. Расулов А.О., Байчоров А.Б., Мерзлякова А.М., и др. Реконструкция прямой кишки после тотальной мезоректумэктомии: функциональные результаты и качество жизни. // *Креативная хирургия и онкология.* 2021;11(3):195–202. [Rasulov A.O., Baichorov A.B., Merzlyakova A.M., et al. Reconstruction of the rectum after total mesorectal excision:

functional results and quality of life. // *Creative surgery and oncology*. 2021;11(3):195–202. (In Russ).]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-3-195-202>

14. Kim, S., Kang, S. I., Kim, S. H., et al. The Effect of Anastomotic Leakage on the Incidence and Severity of Low Anterior Resection Syndrome in Patients Undergoing Proctectomy: A Propensity Score Matching Analysis // *Ann Coloproctol*. 2021. Vol. 37, № 5. P. 281–290. <https://doi.org/10.3393/ac.2021.03.15>

15. Jutesten, H., Buchwald, P. L., Angenete, E., et al. High Risk of Low Anterior Resection Syndrome in Long-term Follow-up After Anastomotic Leakage in Anterior Resection for Rectal Cancer // *Dis Colon Rectum*. 2022. Vol. 65, № 10. P. 1264–1273. <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000002334>

16. Annicchiarico, A., Martellucci, J., Solari, S., et al. Low anterior resection syndrome: can it be prevented? // *Int J Colorectal Dis*. 2021. Vol. 36, № 12. P. 2535–2552. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-04008-3>

17. Garg, P. K., Goel, A., Sharma, S., et al. Protective Diversion Stoma in Low Anterior Resection for Rectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Visc Med*. 2019. Vol. 35, № 3. P. 156–160. <https://doi.org/10.1159/000497168>

18. Sandberg, S., Asplund, D., Bisgaard, T., et al. Low anterior resection syndrome in a Scandinavian population of patients with rectal cancer: a longitudinal follow-up within the QoLiRECT study // *Colorectal Disease*. 2020. Vol. 22, № 10. P. 1367–1378. <https://doi.org/10.1111/codi.15095>

19. Sturiale, A., Martellucci, J., Zurli, L., et al. Long-term functional follow-up after anterior rectal resection for cancer // *Int J Colorectal Dis*. 2017. Vol. 32, № 1. P. 83–88. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2659-6>

20. Jiménez-Rodríguez, R. M., Segura-Sampedro, J. J., Rivero-Belenchón, I., et al. Is the interval from surgery to ileostomy closure a risk factor for low anterior resection syndrome? // *Colorectal Disease*. 2017. Vol. 19, № 5. P. 485–490. <https://doi.org/10.1111/codi.13524>

21. Sylla, P., Rattner, D. W., Delgado, S., et al. NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance // *Surg Endosc*. 2010. Vol. 24, № 5. P. 1205–1210. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-0965-6>

22. Alimova, I., Chernyshov, S., Nagudov, M., et al. 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. Vol. 25, № 8. P. 901–913. <https://doi.org/10.1007/s10151-021-02420-z>

23. Bregendahl, S., Emmertsen, K. J., Lous, J., et al. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study // *Colorectal Disease*. 2013. P. n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/codi.12244>
24. Liang, Z., Zhang, Z., Wu, D., et al. Effects of Preoperative Radiotherapy on Long-Term Bowel Function in Patients With Rectal Cancer Treated With Anterior Resection: A Systematic Review and Meta-analysis // *Technol Cancer Res Treat*. 2022. Vol. 21. P. 153303382211051. <https://doi.org/10.1177/15330338221105156>
24. Ye, L., Huang, M., Huang, Y., et al. Risk factors of postoperative low anterior resection syndrome for colorectal cancer: A meta-analysis // *Asian J Surg*. 2022. Vol. 45, № 1. P. 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.05.016>
26. Sun, W., Dou, R., Chen, J., et al. Impact of Long-Course Neoadjuvant Radiation on Postoperative Low Anterior Resection Syndrome and Quality of Life in Rectal Cancer: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial // *Ann Surg Oncol*. 2019. Vol. 26, № 3. P. 746–755. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07096-8>
27. Zhang, Q., An, L., Yu, R., et al. The impact of neoadjuvant chemotherapy on low anterior resection syndrome after rectal cancer resection: A 6 Months longitudinal follow-up // *Asian J Surg*. 2021. Vol. 44, № 10. P. 1260–1265. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.02.010>
28. Dulskas, A., Kavaliauskas, P., Kulikauskas, E., et al. Low Anterior Resection Syndrome: What Have We Learned Assessing a Large Population? // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11, № 16. P. 4752. <https://doi.org/10.3390/jcm11164752>
29. Koda, K., Yamazaki, M., Shuto, K., et al. Etiology and management of low anterior resection syndrome based on the normal defecation mechanism // *Surg Today*. 2019. Vol. 49, № 10. P. 803–808. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01795-9>
30. Ishiyama, G., Hinata, N., Kinugasa, Y., et al. Nerves supplying the internal anal sphincter: an immunohistochemical study using donated elderly cadavers // *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2014. Vol. 36, № 10. P. 1033–1042. <https://doi.org/10.1007/s00276-014-1289-3>
31. Emmertsen, K. J., Laurberg, S. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer // *British Journal of Surgery*. 2013. Vol. 100, № 10. P. 1377–1387. <https://doi.org/10.1002/bjs.9223>
32. Foo, C. C., Kin Ng, K., Tsang, J. S., et al. Low Anterior Resection Syndrome After Transanal Total Mesorectal Excision: A Comparison With the Conventional Top-to-Bottom Approach // *Dis Colon Rectum*. 2020. Vol. 63, № 4. P. 497–503. <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000001579>

33. Chen, T. Y., Wiltink, L. M., Nout, R. A., et al. Bowel Function 14 Years After Preoperative Short-Course Radiotherapy and Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Report of a Multicenter Randomized Trial // *Clin Colorectal Cancer*. 2015. Vol. 14, № 2. P. 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.12.007>
34. Jorge M.J.N., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence // *Dis Colon Rectum*. 1993. Vol. 36, № 1. P. 77–97. <https://doi.org/10.1007/bf02050307>
35. Emmertsen K.J., Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer // *Ann Surg*. 2012. Vol. 255, № 5. P. 922–928. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31824f1c21>
36. Pieniowski, E. H. A., Palmer, G. J., Juul, T., et al. Low Anterior Resection Syndrome and Quality of Life After Sphincter-Sparing Rectal Cancer Surgery: A Long-term Longitudinal Follow-up // *Dis Colon Rectum*. 2014. Vol. 57, № 5. P. 585–591. <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000001228>
37. Temple, L. K., Bacik, J., Savatta, S. G., et al. The Development of a Validated Instrument to Evaluate Bowel Function After Sphincter-Preserving Surgery for Rectal Cancer // *Dis Colon Rectum*. 2005. Vol. 48, № 7. P. 1353–1365. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0942-z>
38. Quezada-Diaz, F. F., Elfeki, H., Emmertsen, K. J., et al. Comparative analysis of the Memorial Sloan Kettering Bowel Function Instrument and the Low Anterior Resection Syndrome Questionnaire for assessment of bowel dysfunction in rectal cancer patients after low anterior resection // *Colorectal Disease*. 2021. Vol. 23, № 2. P. 451–460. <https://doi.org/10.1111/codi.15515>
39. Cura Pales, C. G., An, S., Cruz, J. P., et al. Postoperative Bowel Function After Anal Sphincter-Preserving Rectal Cancer Surgery: Risks Factors, Diagnostic Modalities, and Management // *Ann Coloproctol*. 2019. Vol. 35, № 4. P. 160–166. <https://doi.org/10.3393/ac.2019.08.10>
40. Ihnát, P., Vávra, P., Prokop, J., et al. Functional outcome of low rectal resection evaluated by anorectal manometry // *ANZ J Surg*. 2018. Vol. 88, № 6. P. E512–E516. <https://doi.org/10.1111/ans.14207>