ISSN: 2220-3478 (Print)
ISSN: 2413-0583 (Online)

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Результаты протокола ускоренного восстановления у больных колоректальным раком

Влияние стандартизированного алгоритма периоперационного ведения на результаты правосторонней гемиколэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста

Влияние полноты реализации программы ускоренного выздоровления пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки по поводу рака, на эффективность лечения

2
ТОМ 6
2016

МНН: ЭМПЭГФИЛГРАСТИМ

ЭКСТИМИЯ®

Защита пациента. Победа врача.

Первый отечественный препарат Г-КСФ пролонгированного действия

КУРС НА ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ

Российский препарат

Лучшая цена

Online платформа для оформления заказа

- **Повышение комфортности терапии**
- **Соблюдение графика лечения**

Способ применения:
однократно, подкожно, в дозе 7,5 мг (один шприц), не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов.

Реклама

BIOCAD
Biotechnology Company

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А
Телефон:+7 (812) 380 49 33

www.biocad.ru
www.kurs.biocad.ru
www.extimia.com

ИЗДАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ»

Журнал «Онкологическая колопроктология» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2011 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.

ОСОК
Общество специалистов по онкологической колопроктологии
www.oncoproct.ru

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ для специалистов в области диагностики и лечения колоректального рака

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

http://ok.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Барсуков Юрий Андреевич, *д.м.н., профессор, обладатель гранта Президента РФ (2007 г.), лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники (2004 и 2013 гг.), Почетный председатель Общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК), с 2003 по 2013 г. главный научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тамразов Расим Ильхамович, *к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гордеев Сергей Сергеевич, *к.м.н., хирург-онколог хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь Общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК) (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Бердов Борис Александрович, *д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе клинического радиологического сектора ФГБНУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» (Обнинск, Россия)*

2'16 ТОМ 6

ОСНОВАН В 2010 Г.

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

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

Редактор **В.А. Наумкина**
Координатор **В.Е. Бугаёв**
Корректор **О.С. Капполь**

Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **О.В. Гончарук**
Служба подписки и распространения **И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19, base@abvpress.ru**
Руководитель проекта **А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19, alla@abvpress.ru**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС77-42284 от 08 октября 2010 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкологическая колопроктология» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN: 2220-3478 (Print)
ISSN: 2413-0583 (Online)

Онкологическая колопроктология. 2016. Том 6. № 2. 1–52

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 80011

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»

Тираж 3000 экз.

http://ok.abvpress.ru/

Вашакмадзе Леван Арчилович, *д.м.н., главный научный сотрудник отделения радиохирургии научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

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

Комаров Игорь Геннадьевич, *д.м.н., профессор, врач-хирург высшей квалификационной категории, ведущий сотрудник хирургического отделения диагностики опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общества эндоскопических хирургов России, член Европейской ассоциации эндоскопической хирургии (EAES) (Москва, Россия)*

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

Перевощиков Александр Григорьевич, *д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

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

Расулов Арсен Османович, *д.м.н., заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, действительный член Ассоциации колопроктологов России, Европейского общества колопроктологов (ESCP), председатель Общества специалистов по онкологической колопроктологии (OCOK) (Москва, Россия)*

Сагайдак Игорь Всеволодович, *д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

Ткачев Сергей Иванович, *д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела радиационной онкологии и радиологического отделения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов, член Европейского общества радиологов и онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов, лауреат премии Правительства Российской Федерации (Москва, Россия)*

Тюляндин Сергей Алексеевич, *д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)*

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

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

Шелыгин Юрий Анатольевич, *д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, президент Ассоциации колопроктологов России (Москва, Россия)*

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Кохнюк Виктор Тихонович, *д.м.н., заместитель директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)*

THE JOURNAL OF THE REGIONAL PUBLIC ORGANIZATION "SOCIETY OF COLORECTAL ONCOLOGISTS"

The journal "Colorectal Onkology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2011, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

OCOK society of colorectal oncologists www.oncoproct.ru

Colorectal ONCOLOGY

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

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

http://ok.abvpress.ru

CHIEF EDITOR

Barsukov Yury A., *MD, PhD, Professor, Holder of the Grant of the President of the Russian Federation (2007), Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology (2004 and 2013), Honorary Chairman of the Society of Experts in Cancer Coloproctology (OCOK), since 2003 till 2013 – Principal Researcher of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

DEPUTY CHIEF EDITOR

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

EXECUTIVE EDITOR

Gordeev Sergey S., *MD, PhD, Surgeon-Oncologist of the Surgical Division № 3 (Oncroproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Executive Secretary of the Society of Experts in Cancer Coloproctology (Moscow, Russia)*

EDITORIAL BOARD

Artamonova Elena V., *MD, PhD, Senior Researcher of the Division for Studies of New Antitumor Drugs at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Aliev Vyacheslav A., *MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Berdov Boris A., *MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work of the Clinical Radiological Sectors of A.F. Tsyb Medical Radiologic Scientific Center at the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)*

VOL. 6 2'16

FOUNDED IN 2010

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

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

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

Proofreader **O.S. Kappol'**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**

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

Project Manager
A.G. Barycheva +7 (499) 929-96-19, alla@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media ПИ № ФС77-42284 dated 08 October 2010.

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Onkologicheskaya Koloproktologiya".

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

ISSN: 2220-3478 (Print)
ISSN: 2413-0583 (Online)

Onkologicheskaya Koloproktologiya.
2016. Vol. 6. No 2. 1–52

© PH "ABV-Press", 2016

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mediacolor LLC

3,000 copies

http://ok.abvpress.ru/

Vashakmadze Levan A., *MD, Principal Researcher, Department of Radiosurgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Gersteyn Elena S., *MD, PhD, Professor of the Chair of Clinical Biochemistry and of Laboratory Diagnostics at A.I. Evdokimov Moscow State Medical & Stomatological University at the Ministry of Health of Russia, Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry at Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Komarov Igor G., *MD, PhD, Professor, Surgeon of Higher Qualification Category, Leading Expert of the Surgical Division for the Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia, Member of the Society of Endoscopic Surgeons of Russia, Member of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES) (Moscow, Russia)*

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

Perevoshchikov Alexander G., *MD, PhD, Professor, Senior Researcher of the Division of Pathologic Anatomy of Human Tumors at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Pravosudov Igor V., *MD, PhD, Professor, Senior Researcher of the Coloproctology Division at N.N. Petrov Cancer Research Institute at the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the International Association of University Colorectal Surgeons from East European Countries and Russia (Saint-Petersburg, Russia)*

Rasulov Arsen O., *MD, PhD, Head of the Surgical Division № 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia, Actual Member of the Association of Coloproctologists of Russia, of the European Society of Coloproctologists (ESCP), Chairman of the Society of Experts in Cancer Coloproctology (OCOK) (Moscow, Russia)*

Sagaydak Igor V., *MD, PhD, Senior Researcher of the Division of Liver and Pancreas Tumors at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Tkachev Sergey I., *MD, PhD, Principal Researcher of the Radiation Oncology and Radiologic Division at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the European Society for Therapeutic Radiation and Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiation Therapy at Moscow Scientific Society of Roentgenologists and Radiologists, Holder of the Award of the Government of the Russian Federation (Moscow, Russia)*

Tyulandin Sergey A., *MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work of Institute of Clinical Oncology, Deputy Head of the Clinical Pharmacology and Chemical Therapy Division at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia, Holder of the State Award of the Russian Federation in Science and Technology (Moscow, Russia)*

Khat'kov Igor E., *MD, PhD, Director of the Moscow Clinical Scientific & Practical Center, Head of the Faculty Surgery Chair № 2 at A.I. Evdokimov Moscow State Medical & Stomatological University at the Ministry of Health of Russia, Member of Board of the Russian Society of Endoscopic Surgeons, Member of Association of Hepatologists-Surgeons of Russia, Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), of the European Society of Surgeons Oncologists (ESSO), of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)*

Chuprik-Malinovskaya Tatyana P., *MD, PhD, Head of the Department of Radiation Therapy at the Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)*

Shelygin Yury A., *MD, PhD, Professor, Director of A.N. Ryzhikh Scientific Center of Coloproctology at the Ministry of Health of Russia, President of the Association of Colocproctologists of Russia (Moscow, Russia)*

FOREIGN EDITORS

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

Kohnyuk Victor T., *MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Scientific & Practical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)*

Содержание

От редакции 7

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, Е.М. Полянская, И.А. Покатаев, О.В. Сехина, Н.А. Козлов, А.М. Строгонова, С.С. Гордеев, Д.В. Кузьмичев, В.А. Алиев, И.В. Сагайдак, А.О. Расулов, С.А. Тюляндин
Факторы, ассоциированные с эффективностью поддерживающей химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки 8

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.О. Расулов, С.С. Гордеев, А.И. Овчинникова, Ю.Ю. Ковалева
Результаты протокола ускоренного восстановления у больных колоректальным раком 18

В.К. Лядов, А.В. Кочатков, А.З. Негардинов
Влияние стандартизированного алгоритма периоперационного ведения на результаты правосторонней гемиколэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста 24

С.И. Ачкасов, И.В. Лукашевич, Е.С. Суровегин
Влияние полноты реализации программы ускоренного выздоровления пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки по поводу рака, на эффективность лечения 29

А.Д. Каприн, Д.В. Сидоров, Н.А. Рубцова, А.В. Леонтьев, М.В. Ложкин, Л.О. Петров, Т.Н. Лазутина, Н.А. Гришин, И.В. Пылова, А.Г. Исаева
Предоперационное прогнозирование и интраоперационная профилактика острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени по поводу метастатического колоректального рака 35

Ж.М. Мадьяров, А.О. Расулов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Д.В. Кузьмичев, С.С. Гордеев, А.Г. Малихов, М.Ю. Федянин
Отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки 40

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.В. Мельников, Е.В. Яковлева, С.В. Савенков, Д.В. Ересько
Псевдомембранозный колит, осложненный токсическим мегаколоном, после закрытия превентивной стомы 47

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Поддерживающая терапия в онкологии: как повысить доступность лечения и качество жизни? 51

Contents

Editorial 7

LITERATURE REVIEW

M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, E.M. Polyanskaya, I.A. Pokataev, O.V. Sheina, N.A. Kozlov, A.M. Strogonova, S.S. Gordeev, D.V. Kuz'michev, V.A. Aliev, I.V. Sagaydak, S.A. Rasulov, S.A. Tyulandin
Factors associated with the efficiency of maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer 8

ORIGINAL REPORT

A.O. Rasulov, S.S. Gordeev, A.I. Ovchinnikova, Yu.Yu. Kovaleva
Results of ERAS protocol in patients with colorectal cancer 18

V.K. Lyadov, A.V. Kochatkov, A.Z. Negardinov
Effect of standardized algorithm for perioperative management on the results of right-sided hemicolectomy in elderly patients 24

S.I. Achkasov, I.V. Lukashevich, E.S. Surovegin
Correlation between compliance of enhanced recovery program protocol and efficacy of perioperative care in patients with colon cancer 29

A.D. Kaprin, D.V. Sidorov, N.A. Rubtsova, A.V. Leont'ev, M.V. Lozhkin, L.O. Petrov, T.N. Lazutina, N.A. Grishin, I.V. Pylova, A.G. Isaeva
Preoperative prediction and prevention of intraoperative acute liver failure after major liver resection for metastatic colorectal cancer 35

Zh.M. Mad'yarov, A.O. Rasulov, Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, D.V. Kuzmichev, S.S. Gordeev, A.G. Malikhov, M.Yu. Fedyanin
Long-term outcomes of surgical and combined treatment of patients with upper rectum cancer 40

CASE REPORT

P.V. Mel'nikov, E.V. Yakovleva, S.V. Savenkov, D.V. Eres'ko
Pseudomembranous colitis complicated with toxic megacolon after occlusion of preventive stoma 47

PRESS RELEASE

Supportive care in oncology: how to increase access to treatment and the quality of life? 51

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Вы держите в руках необычный выпуск «Онкологической колопроктологии». Когда юбилейный, двадцатый номер журнала остался позади, в редакционной коллегии произошла серия оживленных обсуждений нашей будущей работы. С одной стороны, «Онкологическая колопроктология» утвердилась как научное издание, прошедшее значимый для онкологов порог 5-летней выживаемости и имеющее классическую, проверенную структуру. С другой – хотелось привлечь бóльшую часть медицинского сообщества, предложить нестандартные решения и подачу материала. Наработанный авторитет в некоторой степени создает возможность для экспериментов.

Этот выпуск – первый тематический номер журнала «Онкологическая колопроктология». Четыре статьи этого выпуска, подготовленные специалистами одних из ведущих учреждений нашей страны – РОНЦ им. Н.Н. Блохина, МНИОИ им. П.А. Герцена, ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих и Лечебно-реабилитационного центра Минздрава России – посвящены вопросам ускоренной реабилитации пациентов после хирургических вмешательств. Данная тематика выбрана не случайно, так как рассматриваемые методы позволяют не только улучшить результаты лечения пациентов, но и оптимизировать работу хирургических стационаров, что особенно важно в условиях непростой экономической ситуации. Рассматриваемые подходы являются новыми для России, поэтому особенно интересно ознакомиться с опытом различных клиник по их внедрению, а не ограничиваться отдельными публикациями.

Как всегда, мы открыты для дискуссий и новых предложений и с нетерпением ждем Ваши отзывы и мнения.

Искренне Ваша,
редакционная коллегия

Обзор литературы

Факторы, ассоциированные с эффективностью поддерживающей химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, Е.М. Полянская, И.А. Покатаев, О.В. Сехина, Н.А. Козлов, А.М. Строгонова, С.С. Гордеев, Д.В. Кузьмичев, В.А. Алиев, И.В. Сагайдак, А.О. Расулов, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

***Контакты:** Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru*

***Целью** нашей **работы** явилась оценка переносимости и эффективности проведения поддерживающей терапии при отсутствии прогрессирования после 16 нед 1-й линии терапии у больных метастатическим неоперабельным раком толстой кишки.*

***Материалы и методы.** Нами проанализированы истории болезни пациентов с метастатическим раком толстой кишки, который получали лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2007 по 2015 г. Критериями включения больных в анализ явились: проведение 16–24 нед химиотерапии 1-й линии без признаков прогрессирования и невозможность выполнения метастазэктомии. Основным критерием эффективности в нашем исследовании явилась выживаемость без прогрессирования.*

***Результаты.** Критериям включения соответствовали 160 (44,5 %) из 359 пролеченных больных. Под дальнейшим наблюдением оставлены 102 (63,7 %) пациента, еще 58 (36,3 % – группа сравнения) проводили поддерживающую химиотерапию. Токсические реакции I–II степени и осложнения III степени на 1-й линии химиотерапии статистически незначимо чаще отмечались в группе пациентов, оставленных на поддерживающей химиотерапии: 72,4 и 37,9 % против 57,8 и 24,5 % в группе сравнения, p = 0,07 и p = 0,07 соответственно. Частота токсических реакций I–II степени и осложнений III степени во 2-й линии лечения не различалась между сравниваемыми группами (p = 0,9 и p = 0,8). Медиана выживаемости без прогрессирования в группах наблюдения и сравнения составила 4 и 6 мес (отношение рисков (ОР) 0,6; p = 0,009), а продолжительности жизни – 23 и 31 мес (ОР 0,75; p = 0,1) соответственно. Выявлены статистически значимые различия в эффективности поддерживающей терапии: медиана выживаемости без прогрессирования составила 13 (n = 26 из 57; 45,6 %) и 4 мес (n = 31 из 57; 54,4 %) соответственно (ОР 0,38; p = 0,002), медиана продолжительности жизни – 34 мес против 26 мес (ОР 0,37; p = 0,3).*

***Выводы.** Проведение поддерживающей химиотерапии ассоциировано с увеличением частоты развития осложнений III степени в процессе 1-й линии лечения, но не влияет на переносимость 2-й линии. Поддерживающая химиотерапия фторпиримидинами наиболее эффективна у пациентов с такими благоприятными прогностическими факторами как нормализация уровня раково-эмбрионального антигена и/или достижение объективного эффекта в процессе 1-й линии химиотерапии.*

***Ключевые слова:** рак толстой кишки, неоперабельные метастазы, поддерживающая химиотерапия, терапия 1-й линии, терапия 2-й линии, выживаемость без прогрессирования, фторпиримидины*

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-8-17

Factors associated with the efficiency of maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer

M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, E.M. Polyanskaya, I.A. Pokataev, O.V. Sheina, N.A. Kozlov, A.M. Strogonova, S.S. Gordeev, D.V. Kuz'michev, V.A. Aliev, I.V. Sagaydak, S.A. Rasulov, S.A. Tyulandin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

***Objective:** to evaluate tolerability and efficacy of maintenance treatment in the absence of progression after 16 weeks of first-line therapy in patients with unresectable metastatic colon cancer.*

***Materials and methods.** We have analyzed medical case histories of patients with metastatic colorectal cancer who underwent treatment in the department of clinical pharmacology and chemotherapy of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 2007 to 2015 years. Inclusion criteria were the following: 16–24 weeks of first-line chemotherapy with no signs of progression and the inability to perform metastasectomy. Progression-free survival was the main criterion for effectiveness in our study.*

***Results.** 160 (44.5 %) of 359 treated patients met the inclusion criteria. 102 (63.7 %) patients were followed up, while the other 58 (36.3 % – comparison group) patients underwent maintenance chemotherapy. Grade I–II toxic reactions and grade III complications associated with first-line chemotherapy were insignificantly more common in the group of patients left on maintenance chemotherapy: 72.4 % and 37.9 % versus 57.8 % and 24.5 % in the comparison group, p = 0.07 and p = 0.07 respectively. The frequency of grade I–II toxic reactions and grade III complications in the second-line treatment did not differ between treatment groups (p = 0.9 and p = 0.8). The median of progression-free survival in observation group and comparison group was 4, and 6 months (odds ratio (OR) 0.6; p = 0.009), and life expectancy – 23 and 31 months (OR 0.75; p = 0.1), respectively. Statistically significant differences between groups with respect to achieving the objective response and/or normalization of carcinoembryonic antigen level were revealed: median of progression-free survival was 13 (n = 26*

of 57; 45.6 %) and 4 months (n = 31 of 57, 54.4 %), respectively (HR 0.38; p = 0.002), median of life expectancy – 34 months versus 26 months (OR 0.37; p = 0.3).

Conclusions. *Carrying out maintenance therapy is associated with increased incidence of grade III complications during the first-line treatment, but does not affect the tolerability of the second-line treatment. Supportive chemotherapy with fluoropyrimidines remains to be the most effective in patients with favorable prognostic factors such as normalization of carcinoembryonic antigen and/or achievement of the objective response on the background of first-line chemotherapy.*

Key words: *colon cancer, unresectable metastases, maintenance chemotherapy, first-line therapy, second-line therapy, progression-free survival, fluoropyrimidines*

Введение

Оптимальная продолжительность химиотерапии (ХТ) 1-й линии при метастатическом колоректальном раке все еще не определена. В рутинной практике лечение прекращается обычно при достижении эффекта или при стабилизации после 18 нед терапии (6 курсов каждые 3 нед). В клинических исследованиях, как правило, пациенту проводят ХТ до прогрессирования заболевания или до появления непереносимой токсичности. Еще одним вариантом ведения таких больных является назначение поддерживающей ХТ после этапа индукционного лечения. В настоящей статье на материале историй болезни пациентов нашего учреждения ретроспективно оцениваются переносимость и эффективность поддерживающей терапии при отсутствии прогрессирования заболевания после 16 нед 1-й линии ХТ у больных метастатическим неоперабельным раком толстой кишки.

Материалы и методы

Нами проанализированы истории болезни пациентов с метастатическим раком толстой кишки, которые получали лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2007 по 2015 г. Критериями включения больных в анализ являлись проведение ХТ 1-й линии в течение 16–24 нед без признаков прогрессирования и невозможность выполнения метастазэктомии. Оценку эффективности лечения проводили по результатам ультразвукового и рентгенологического исследований органов грудной клетки в соответствии с градацией Всемирной организации здравоохранения [1].

Основным критерием эффективности в нашем исследовании явилась выживаемость без прогрессирования (ВБП) – время от даты окончания терапии 1-й линии до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения.

Выживаемость анализировали по методу Каплана – Майера и сравнивали по *log-rank*-тесту. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2-тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2 × 2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применяли 95 % доверительный интервал (ДИ) и двусторонний *p*. Многофакторный анализ признаков, влияющих на выживаемость, выполняли в виде пошагового регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism v. 5.0, пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 20.0; SPSS Inc. Chicago, IL).

Результаты

Характеристика больных. В отделении клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2007 по 2015 г. 1-ю линию ХТ провели 359 больным метастатическим раком толстой кишки. Из них 160 (44,5 %) пациентам удалось завершить 16–24 нед терапии, достигнув стабилизации или объективного ответа, но метастазы оставались неоперабельными. Именно эти больные и вошли в дальнейший анализ. В настоящее исследование были включены 102 (63,7 %) пациента, находящихся под дальнейшим наблюдением, а также 58 (36,3 %), которым проводили поддерживающую терапию фторпиримидинами с бевацизумабом или без. Все больные, вошедшие в анализ, имели статус по шкале ECOG 0–1. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы сравнения не различались по основным характеристикам. Тем не менее в группе с наблюдением чаще выполнялось удаление первичной опухоли, резекция метастазов в анамнезе, реже встречались пациенты с поражением метастазами брюшины. Однако отметим, что ни по распространению болезни, ни по уровню онкомаркеров перед началом 1-й линии ХТ, ни по ее эффективности, а также по частоте редукции доз препаратов группы больных не различались. Это позволило провести дальнейший сравнительный анализ по результатам лечения – оценить ВБП и продолжительность жизни.

Оценка токсичности терапии. Из табл. 2 видно, что токсические реакции I–II степени тяжести и осложнения III–IV степени на 1-й линии лечения статистически незначимо чаще отмечали в группе пациентов, оставленных на поддерживающей ХТ: 72,4 и 37,9 % против 57,8 и 24,5 % в группе с наблюдением; $p = 0,07$ и $p = 0,07$. На фоне поддерживающей терапии у 4 (6,7 %) больных развилась нейтропения I–II степени; у 14 (24,0 %) – сохранялась нейропатия I–II степени после оксалиплатина; у 4 (6,9 %) – диарея I–II степени; у 10 (17,2 %) – астения I–II степени; у 3 (5,2 %) – тошнота I степени; у 4 (6,9 %) – ладонно-подошвен-

Таблица 1. *Характеристика пациентов*

Характеристика	Пациенты под наблюдением, *n* = 102 (63,7 %)	Пациенты на поддерживающей терапии, *n* = 58 (36,3 %)	Все больные, *n* = 160 (100 %)	*p*
Возраст, лет: медиана min–max стандартное отклонение	 59 36–75 9,5	 59 31–74 10,6	 59 31–75 9,8	0,7
Пол, *n* (%): женский мужской	 52 (51,0) 50 (49,0)	 29 (50,0) 29 (50,0)	 81 (50,6) 79 (49,4)	0,9
Локализация первичной опухоли, *n* (%): правая половина ободочной кишки левая половина ободочной кишки прямая кишка	 31 (30,4) 46 (45,1) 25 (24,5)	 11 (19,0) 31 (53,4) 16 (27,6)	 42 (26,3) 77 (48,1) 41 (25,6)	0,3
Степень дифференцировки, *n* (%): высокая умеренная низкая неизвестно	 12 (11,8) 54 (52,9) 11 (6,9) 25 (24,5)	 8 (13,8) 35 (60,3) 4 (6,9) 11 (19,0)	 20 (12,5) 89 (55,6) 15 (9,4) 36 (22,5)	0,7
Муцинозный компонент, *n* (%): есть нет неизвестно	 6 (5,9) 71 (69,6) 25 (24,5)	 4 (6,9) 43 (74,1) 11 (19,0)	 10 (6,2) 114 (71,3) 36 (22,5)	1,0
Мутация в гене *KRAS*, *n* (%): есть нет неизвестно	 24 (23,5) 34 (33,3) 44 (43,2)	 15 (25,9) 25 (43,1) 18 (31,0)	 39 (24,4) 59 (36,9) 62 (38,7)	0,7
Адъювантная терапия, *n* (%): да нет	 17 (16,7) 85 (83,3)	 5 (8,6) 53 (92,4)	 22 (13,7) 138 (86,3)	0,2
Синхронные метастазы, *n* (%): да нет	 36 (35,3) 66 (64,7)	 15 (25,9) 43 (74,1)	 51 (31,8) 109 (68,2)	0,2
Операция на первичной опухоли, *n* (%): да нет	 91 (89,2) 11 (10,8)	 46 (79,3) 12 (20,7)	 137 (85,6) 23 (14,4)	0,09
Операция на органах, пораженных метастазами в анамнезе, *n* (%): да нет	 40 (39,2) 62 (60,8)	 13 (22,4) 45 (77,6)	 53 (33,1) 107 (66,9)	0,03
Число органов, пораженных метастазами, *n* (%): 1 2 ≥ 3	 50 (49) 32 (31,4) 20 (19,6)	 21 (36,2) 23 (39,7) 14 (24,1)	 71 (44,4) 55 (34,4) 34 (21,2)	0,3
Изолированные метастазы в печени, *n* (%): да нет	36 (35,3) 66 (64,7)	17 (29,3) 41 (70,7)	53 (33,1) 107 (66,9)	0,4
Метастазы в печени, *n* (%): да нет	 76 (74,5) 26 (25,5)	 44 (75,9) 14 (24,1)	 120 (75,0) 40 (25,0)	0,8
Метастазы в легких, *n* (%): да нет	 29 (28,4) 73 (71,6)	 22 (37,9) 36 (62,1)	 51 (31,9) 109 (68,1)	0,2
Метастазы по брюшине, *n* (%): да нет	 10 (9,8) 92 (90,2)	 13 (22,4) 45 (75,9)	 23 (14,4) 137 (85,6)	0,03
Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, *n* (%): да нет	 24 (23,5) 78 (76,5)	 14 (24,1) 44 (75,9)	 38 (23,8) 122 (76,2)	0,9

Таблица 1 *(окончание)*

Раково-эмбриональный антиген перед 1-й линией ХТ, нг/мл: медиана (min–max) < 2,5 (%) ≥ 2,5 (%) неизвестно (%)	 52 (0–3888) 11 (10,8) 45 (44,2) 46 (45)	 23 (0–8380) 3 (5,2) 40 (68,9) 15 (25,9)	 31 (0–8380) 14 (8,7) 85 (53,2) 61 (38,1)	 0,5 0,08
CA19–9 перед 1-й линией терапии, Ед/мл: медиана (min–max) < 35 (%) ≥ 35 (%) неизвестно (%)	 67 (0–11424) 29 (19,4) 25 (32,2) 48 (48,4)	 41 (1–5289) 20 (34,5) 22 (37,9) 16 (27,6)	 55 (0–11424) 49 (30,6) 47 (29,4) 64 (40)	 0,4 0,5
РЭА на 18-й неделе терапии, нг/мл: медиана (min–max) < 2,5 (%) ≥ 2,5 (%) неизвестно (%)	 14 (0–866) 15 (14,7) 29 (28,4) 58 (56,9)	 6,5 (2–1262) 21 (36,2) 17 (29,3) 20 (34,5)	 12 (0–1262) 36 (22,5) 46 (28,7) 78 (48,8)	 0,2 0,06
CA19–9 на 18-й неделе терапии, Ед/мл: медиана (min–max) < 35 (%) ≥ 35 (%) неизвестно (%)	 26,5 (0–2027) 27 (26,5) 13 (12,7) 62 (60,8)	 29 (1–875) 24 (41,4) 11 (19) 23 (39,6)	 28 (0–2027) 51 (31,9) 24 (15) 85 (53,1)	 0,5 0,9
Схема 1-й линии терапии, *n* (%): FOLFOX XELOX FOLFIRI	 40 (39,2) 47 (46,1) 15 (14,7)	 35 (60,3) 18 (31,1) 5 (8,6)	 75 (46,9) 65 (40,6) 20 (12,5)	 0,04
Таргетный препарат на 1-й линии терапии, *n* (%): да нет	 24 (23,5) 78 (76,5)	 12 (20,7) 46 (79,3)	 36 (22,5) 124 (77,5)	 0,7
Редукция доз на 1-й линии терапии, *n* (%): есть нет	 38 (37,3) 64 (62,7)	 28 (48,3) 30 (51,7)	 66 (41,2) 94 (58,8)	 0,2
Эффект 1-й линии терапии, *n* (%): стабилизация объективный эффект	 57 (55,9) 45 (44,1)	 26 (44,8) 32 (55,2)	 83 (51,9) 77 (48,1)	 0,2
Режим поддерживающей химиотерапии, *n* (%): 5-фторурацил/лейковорин (инфузия) капецитабин бевацизумаб с капецитабином	 – – –	 5 (8,6) 41 (70,7) 12 (20,7)	 5 (8,6) 41 (70,7) 12 (20,7)	 –

ный синдром I степени; у 1 (1,7 %) – артериальная гипертензия II степени, вызванная приемом бевацизумабома; и только у 3 (8,6 %) больных отмечались осложнения III степени тяжести в виде ладонно-подошвенного синдрома и у 1 (1,7 %) – повышение уровня трансаминаз печени на фоне лечения капецитабином.

При оценке влияния поддерживающей терапии на переносимость 2-й линии лечения частота токсических реакций I–II степени тяжести и осложнений III–IV степени не различались в сравниваемых группах ($p = 0,9$ и $p = 0,8$). Таким образом, назначение поддерживающей ХТ ассоциировано с увеличением частоты развития осложнений III степени в процессе 1-й линии, но не влияет на переносимость 2-й линии лечения.

Оценка эффективности терапии. Показатели выживаемости рассчитывали со дня окончания 1-й линии ХТ, то есть через 16–24 нед после ее начала. Медиана наблюдения за больными составила 15 (5–91) мес. ВБП была статистически значимо выше в группе с поддерживающей терапией (рис. 1). Медиана ВБП в группах наблюдения и поддерживающей терапии составила 4 и 6 мес (отношение рисков (ОР) 0,6; 95 % ДИ 0,4–0,8; $p = 0,009$), медиана общей продолжительности жизни – 23 и 31 мес (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,5–1,1; $p = 0,1$) соответственно (рис. 2). Двухлетняя общая выживаемость составила 54 и 43 % в сравниваемых группах. И хотя различия носят не значимый характер, отмечается улучшение 2-летних показателей общей выживаемости в группе поддерживающей терапии. Отмечены значимые различия в медианах ВБП между инфузиями фторурацила или пероральными формами фторпиримидинов в качестве поддерживающей терапии: 3 мес против 6 мес соответственно (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,12–0,99; $p = 0,04$).

Таблица 2. *Распределение больных по токсичности в 1-й и 2-й линиях химиотерапии в зависимости от тактики лечения*

Признак	Пациенты под наблюдением, *n* = 102 (63,7 %)	Пациенты на поддерживающей терапии, *n* = 58 (36,3 %)	Все больные, *n* = 160 (100 %)	*p*
Токсичность I–II степени на 1-й линии, *n* (%): да нет	59 (57,8) 43 (42,2)	42 (72,4) 16 (27,6)	101 (63,1) 59 (36,9)	0,07
Токсичность III–IV степени на 1-й линии, *n* (%): да нет	25 (24,5) 77 (75,5)	22 (37,9) 36 (62,1)	47 (29,4) 113 (70,6)	0,07
Токсичность I–II степени на 2-й линии, *n* (%): да нет	38 (37,3) 64 (62,7)	22 (27,9) 36 (62,1)	60 (37,5) 100 (62,5)	0,9
Токсичность III–IV степени на 2-й линии, *n* (%): да нет	16 (15,7) 86 (84,3)	10 (17,2) 48 (82,8)	26 (16,3) 134 (83,7)	0,8

Мы предположили, что поддерживающая терапия эффективна не у всех больных, в связи с чем было решено провести однофакторный анализ для выявления неблагоприятных прогностических показателей в изучаемой популяции больных (*n* = 160).

Однофакторный и многофакторный анализы признаков, влияющих на выживаемость без прогрессирования. В однофакторный анализ были включены все признаки, указанные в табл. 1. По результатам анализа на ВБП влияли факторы, представленные в табл. 3.

На основании результатов однофакторного анализа проведен многофакторный анализ. По его данным, независимым негативным влиянием на ВБП обладает уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) на момент окончания 1-й линии > 2,5 нг/мл (*p* = 0,01; ОР 2,0; 95 % ДИ 1,2–3,6), а достижение объективного ответа на терапию 1-й линии (*p* = 0,02; ОР 0,5; 95 % ДИ 0,3–0,9) и проведение поддерживающей ХТ явились факторами благоприятного прогноза (*p* = 0,09; ОР 0,6; 95 % ДИ 0,37–1,08).

В то же время поддерживающая терапия была более эффективна при достижении объективного ответа на 1-й линии: 11 мес против 4 мес (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,25–0,8; *p* = 0,003), тогда как при достижении стабилизации – 4 мес против 3 мес (ОР 1,0; 95 % ДИ 0,65–1,7; *p* = 0,8). Также поддерживающая терапия была наиболее эффективна при нормальных значениях РЭА на момент окончания ХТ 1-й линии: 13 мес против 8 мес (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,21–1,1; *p* = 0,08), а при повышенном уровне РЭА – 4 мес против 3 мес (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,49–1,8; *p* = 0,8).

При построении прогностической модели исходили из предположения, что при достижении только стабилизации на 1-й линии терапии и/или при отсутствии нормализации уровня РЭА к концу терапии 1-й линии прогноз заболевания у пациентов, завершивших индукционный этап ХТ, будет неблагоприятным. Во всех остальных случаях течение болезни рассматривалось как благоприятное. При сравнении прогностических групп медиана ВБП составила 6 и 4 мес в группе благо-

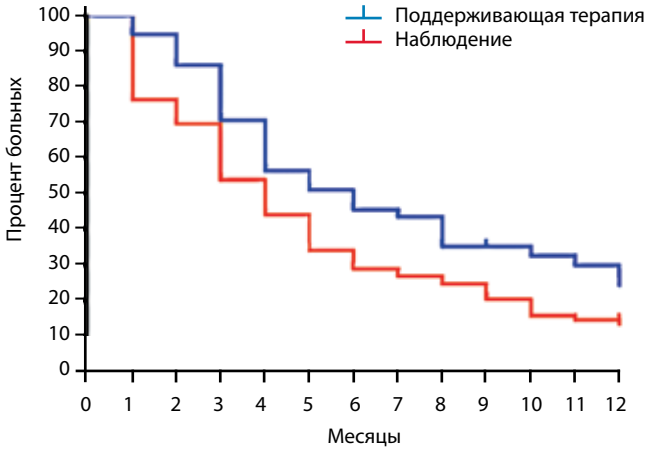


Рис. 1. *Выживаемость без прогрессирования*

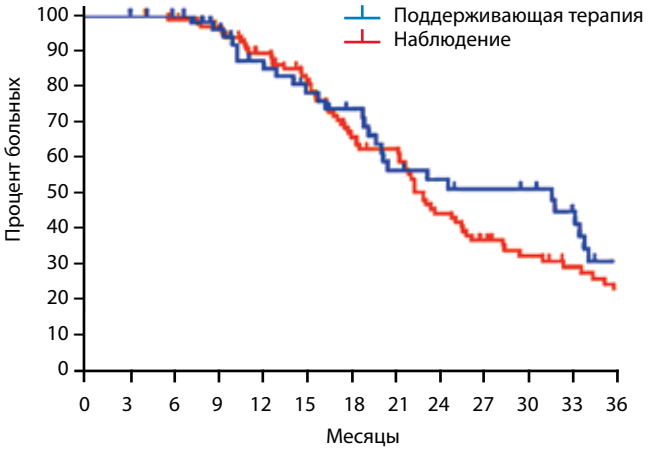


Рис. 2. *Продолжительность жизни*

Таблица 3. *Факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования*

Фактор	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	*p*	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)
Адъювантная терапия: да нет	 2 5	0,03	1,7 (1,05–2,70)
Число органов, пораженных метастазами 1 ≥ 2	 6 4	0,01	1,5 (1,08–2,20)
Изолированные метастазы в печени: да нет	 5 4	0,09	0,7 (0,50–1,05)
Раково-эмбриональный антиген на 18-й неделе терапии, нг/мл: < 2,5 ≥ 2,5	 10 4	< 0,001	2,6 (1,50–4,50)
CA19–9 на 18-й неделе терапии Ед/мл: < 35 ≥ 35	 8 3	0,07	1,7 (0,96–2,90)
Таргетный препарат на 1-й линии терапии: да нет	 3 5	0,09	1,4 (0,95–2,10)
Эффект 1-й линии терапии: стабилизация объективный эффект	 4 6	< 0,001	0,5 (0,37–0,75)
Поддерживающая химиотерапия: да нет	 6 4	0,009	0,6 (0,40–0,80)

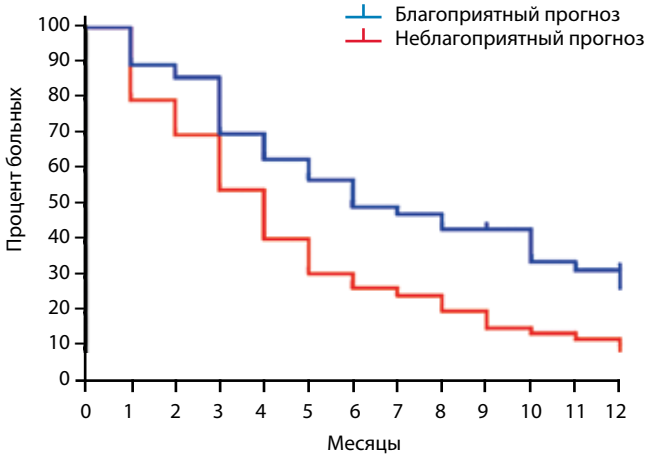


Рис. 3. *Выживаемость без прогрессирования в зависимости от прогностической группы*

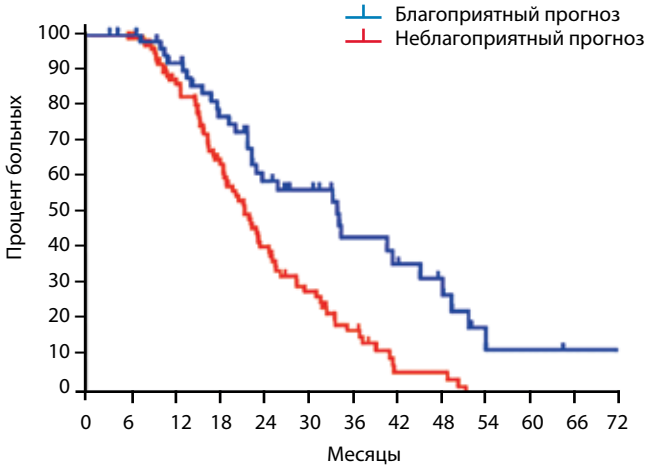


Рис. 4. *Продолжительность жизни в зависимости от прогностической группы*

приятного (*n* = 57; 35,6 %) и неблагоприятного прогноза (*n* = 103; 74,4 %) соответственно (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,37–0,78; *p* = 0,001) (рис. 3). Медиана продолжительности жизни статистически значимо была выше в группе благоприятного прогноза: 34 мес против 22 мес (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,28–0,68; *p* < 0,001) (рис. 4).

Мы проанализировали эффективность поддерживающей терапии в каждой из прогностических групп. Выявлено, что в подгруппе неблагоприятного прогноза медиана ВБП не отличалась в зависимости от анализируемых групп (поддерживающей терапии или наблюдения): 4 мес (*n* = 32 из 103; 31,1 %) и 4 мес (*n* = 71 из 103; 68,9 %) соответственно (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,65–1,58; *p* = 0,9). Медиана продолжительности жизни также значимо не различалась: 20 мес против 22 мес соответственно (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,58–1,65; *p* = 0,9). В то же время были выявлены статистически значимые различия между группами поддерживающей терапии и наблюдения в подгруппе благоприятного прогноза в отношении выживаемости: медианы ВБП составили 13 мес (*n* = 26 из 57; 45,6 %) и 4 мес (*n* = 31 из 57; 54,4 %) соответственно (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,19–0,75; *p* = 0,002); медианы продолжительности жизни: 34 мес против 26 мес (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,34–1,5; *p* = 0,3) (рис. 5–8).

Обсуждение

Нами было показано, что больные метастатическим раком толстой кишки в отсутствии прогрессирования болезни после 16–24 нед ХТ 1-й линии и после достижения объективного эффекта и/или при нормализации уровня РЭА на фоне лечения в наибольшей степени выигрывают от назначения поддерживающей ХТ фторпиримидинами.

Изучив данные литературы мы считаем, что внимания заслуживают результаты исследования OPTIMOX2. В данной работе проведено сравнение 2 лечебных опций: в случае достижения контроля болезни после 6 курсов ХТ 1-й линии по схеме mFOLFOX7 (12 нед) ее полностью прекращали либо продолжали поддержи-

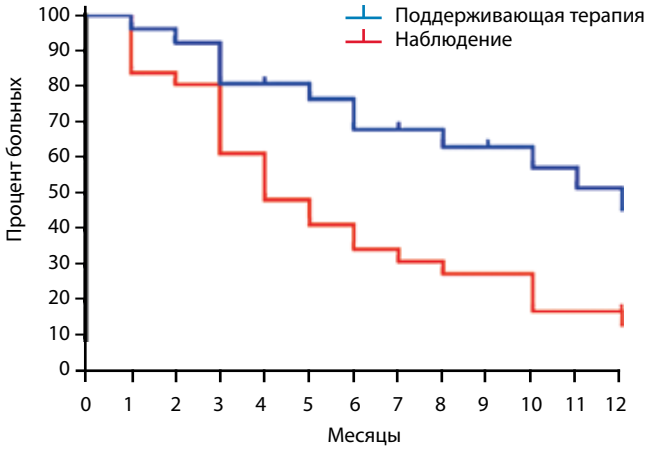


Рис. 5. *Выживаемость без прогрессирования в группе благоприятного прогноза в зависимости от назначения поддерживающей терапии*

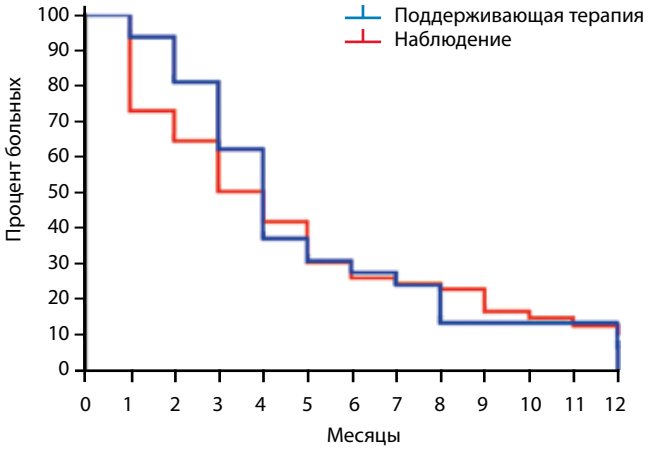


Рис. 6. *Выживаемость без прогрессирования в группе неблагоприятного прогноза в зависимости от назначения поддерживающей терапии*

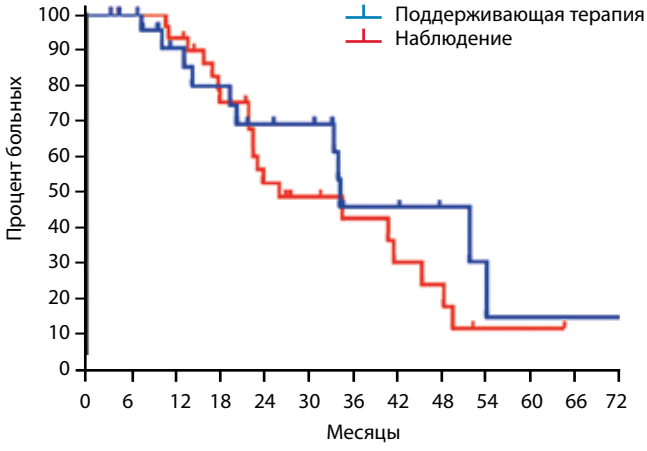


Рис. 7. *Продолжительность жизни в группе благоприятного прогноза в зависимости от назначения поддерживающей терапии*

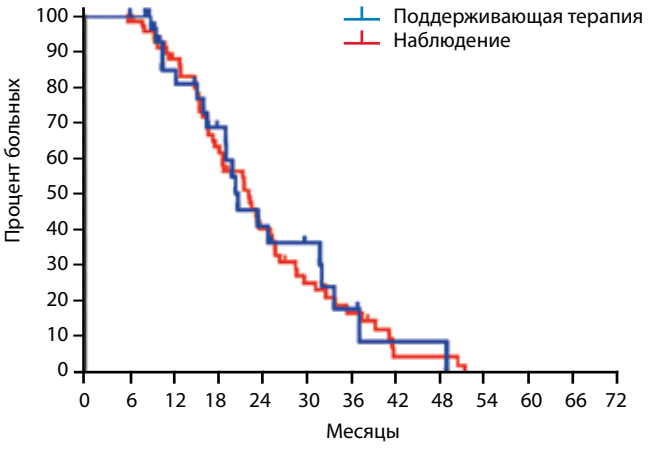


Рис. 8. *Продолжительность жизни в группе неблагоприятного прогноза в зависимости от назначения поддерживающей терапии*

вающую терапию лейковорином с инфузиями 5-фторурацила. При развитии прогрессирования проводили реинтродукцию mFOLFOX7. По последним данным, получены различия по показателям ВБП и длительности контроля болезни между группами в пользу пациентов с поддерживающей терапией. При поданализе было выявлено, что в группе без ХТ достижение объективного эффекта не коррелировало с длительностью временно́го интервала. Наибольшее время без ХТ было отмечено в группе пациентов с хорошим соматическим статусом (ECOG – 0–1), низким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы (≤ 3 верхним границам нормы), небольшой распространенностью опухолевого процесса (≤ 1 органа, пораженного метастазами) [2].

Отметим, что в качестве факторов неблагоприятного прогноза при совокупном анализе данных 3 исследований – OPTIMOX1 (сравнение схемы FOLFOX4 до прогрессирования и интермитирующей ХТ по схеме FOLFOX7) [3], OPTIMOX2 и C97–3 (схемы FOLFIRI в 1-й линии и FOLFOX6 во 2-й против обратной последовательности) – были выделены следующие признаки неблагоприятного прогноза: низкий соматический статус (ECOG 2), высокий уровень ЛДГ (> 1 верхней границы нормы), поражение метастазами > 1 органа [4]. Также при анализе исследований OPTIMOX1 и OPTIMOX2 было выявлено, что пациенты с нормальным уровнем РЭА выигрывали от «ХТ-каникул» по сравнению с больными, которым продолжали ХТ до прогрессирования [5].

В нашем исследовании мы не учитывали данные биохимических изменений и функционального статуса на момент начала ХТ 1-й линии (все пациенты имели статус ECOG 0–1). Однако и ЛДГ и статус по шкале ECOG косвенно отражают распространение болезни. При однофакторном анализе в нашем исследовании распространенность заболевания оказывала негативное влияние на ВБП. При этом наибольший эффект от поддерживающей ХТ наблюдали при чувствительных к терапии опухолях. В группе неблагоприятного прогноза эффективность поддерживающей терапии была невелика, в связи с чем этим пациентам довольно быстро начинали 2-ю линию ХТ. Возможно, таким

больным следует делать перерыв в лечении, чтобы через некоторое время возобновить активную терапию, но уже 2-й линии.

Введение в терапию больных метастатическим раком толстой кишки пероральной формы фторпиримидинов (капецитабин, UFT, S1) улучшило результаты поддерживающей терапии таблетированными препаратами. Это достигается за счет более высокой приверженности пациентов к лечению пероральными формами препаратов в сравнении с внутривенными введениями. В нашем исследовании 40,6 % больных проводили терапию 1-й линии с пероральной формой фторпиримидинов – капецитабином (режим XELOX), а 70,7 % в качестве поддерживающей ХТ принимали капецитабин. Именно в этой группе пациентов ВБП была значимо выше. В мире проведено несколько исследований, посвященных изучению эффективности капецитабина в поддерживающих режимах, результаты которых представлены в табл. 4.

По сравнению с другими работами наши результаты сопоставимы как по ВБП, достижению объективного эффекта, так и по медиане продолжительности жизни в группе поддерживающей ХТ. Однако плюсом нашего исследования является возможность сравнения поддерживающей ХТ с наблюдением. Хотя этот анализ является ретроспективным и одноцентровым, что, конечно, определяет возможность отбора более «сохранных» для лечения больных, последнее несколько нивелируется результатами проведенного многофакторного анализа, показавшего наличие группы неблагоприятного прогноза.

В 2016 г. было опубликовано первое рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее поддерживающую терапию капецитабином и наблюдение после окончания 18–24 нед индукционной ХТ по схеме mFOLFOX6 или XELOX. Исследователи, как и в нашей работе, отметили значимое улучшение ВБП, но не продолжительности жизни в группе поддерживающей терапии. При поданализе было отмечено, что проведение поддерживающей терапии было наиболее эффективно у пациентов с синхронными метастазами и поражением > 1 органа метастазами.

В ряде исследований проведена оценка эффективности поддерживающей терапии с включением таргетных препаратов (табл. 5).

Низкий доступ пациентов в России к таргетной терапии не позволил нам оценить эффективность поддерживающей терапии с бевацизумабом или анти-EGFR-препаратами (цетуксимаб или панитумумаб) в качестве поддерживающей терапии. До сих пор остается открытым вопрос, что эффективнее в качестве поддерживающей терапии: фторпиримидины или комбинация фторпиримидинов и таргетного препарата, так как прямого сравнения данных режимов не проводилось. Если сравнивать результаты нашего исследования и работ по оценке фторпиримидинов в качестве поддерживающей терапии, а также данные о применении таргетных препаратов, отметим, что показатели ВБП в большинстве случаев сопоставимы.

Таблица 4. *Сравнение параметров эффективности поддерживающих режимов на основе пероральных форм фторпиримидинов при метастатическом раке толстой кишки*

Режим 1-й линии химиотерапии	Поддерживающая терапия	Число больных	Медиана длительности контроля болезни, мес	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	Медиана продолжительности жизни, мес	Объективный эффект, %
Y.H. Li и соавт. [6]						
XELOX (6 курсов)	Капецитабин Наблюдение	22 40	14* 9	– –	Не достигнута	49,1 –
R. Petrioli и соавт. [7]						
FOLFOX4 (8 курсов)	Капецитабин	32	–	8,60	–	53,1
R. Scalamonga и соавт. [8]						
FOLFOX4 (6 мес)	UFT	22	–	13,90	31	33,0
G. Nakayama и соавт. [9]						
mFOLFOX6 (6 курсов)	S1 (4 курса)	21	9,3	7,90	Не достигнута	40,0
H.Y. Luo и соавт. [10]						
mFOLFOX6/XELOX (18–24 нед)	Капецитабин Наблюдение	136 138	– –	6,43 3,43*	25,63 23,3	–

**Различия статистически значимы.*

Таблица 5. *Сравнение параметров эффективности поддерживающих режимов химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами при метастатическом раке толстой кишки*

Режим 1-й линии химиотерапии	Поддерживающая терапия	Число пациентов	Объективный эффект, %	Медиана ВБПп, мес	Медиана ВБПо, мес	Медиана продолжительности жизни, мес
MACRO [11]						
XELOX + бевацизумаб (6 курсов)	Бевацизумаб	241	49	–	9,7	19,99
	XELOX + бевацизумаб	239	47	–	10,4	23,2
CAIRO3 [12]						
XELOX + бевацизумаб (6 курсов)	Нет	558	–	4,1*	–	17,9*
	Капецитабин + бевацизумаб		–	7,4	–	21,7
SAKK 41/06 [13]						
Химиотерапия + бевацизумаб (4–6 мес)	Нет	262	–	3,1	8,5	22,8
	Бевацизумаб		–	4,5	9,5	24,9
L. Moscetti и соавт. [14]						
Химиотерапия + бевацизумаб 4–6 мес	Нет	102	49	–	8*	–
	Бевацизумаб	118	56	–	13	–
DREAM [15]						
Бевацизумаб + FOLFOX или XELOX или FOLFIRI	Бевацизумаб	228	–	4,8*	9,3*	27,9
	Бевацизумаб + эрлотиниб	224	–	5,9	10,2	28,5
	5-фторурацил + лейковорин + бевацизумаб		–	–	12,0	–
NORDIC 7.5 [16, 17]						
FLOX + цетуксимаб (8 курсов; «дикий» тип KRAS)	FLOX + цетуксимаб	85	49	–	7,9	21,0
	Цетуксимаб	152	62	–	8,0	23,2
COIN-b [18]						
mFOFLOX6 + цетуксимаб (12 нед)	Нет	77	–	–	6,0	18,4
	Цетуксимаб	92	–	–	9,0	20,1

Примечание. *ВБПп – выживаемость без прогрессирования с начала поддерживающей терапии/наблюдения до прогрессирования, ВБПо – выживаемость без прогрессирования с начала 1-й линии терапии до прогрессирования. *Различия статистически значимы.*

В 2014 г. были доложены результаты поданализа исследования CAIRO3, в котором была оценена эффективность поддерживающей терапии сочетанием капецитабина и бевацизумаба по сравнению с ее отсутствием у пациентов со стабилизацией или объективным эффектом после окончания 6 курсов ХТ 1-й линии по схеме XELOX + бевацизумаб. Доза капецитабина в поддерживающем режиме составила 625 мг/м^2 2 раза в день внутрь ежедневно без перерыва, бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг вводили внутривенно капельно 1 раз в 3 недели. В случае прогрессирования заболевания пациентам проводили реиндукцию режима XELOX. В исследование были включены 558 больных. Отмечена более высокая ВБП и общая выживаемость в группе больных с поддерживающей терапией (см. табл. 5) [12]. При поданализе выявлено, что назначение поддерживающей ХТ было наиболее эффективно в группах пациентов, достигших объективного ответа на фоне индукционного этапа лечения, с синхронными метастазами и резецированной первичной опухолью [19].

В нашем исследовании отмечена схожая тенденция к большей эффективности поддерживающей ХТ у больных при достижении объективного ответа, с удаленной первичной опухолью до начала лечения, но

с метахронными метастазами ($p = 0,003$; $p = 0,08$; $p = 0,1$ соответственно).

Заключение

В ретроспективном исследовании нами было показано, что проведение поддерживающей ХТ ассоциировано с увеличением частоты развития осложнений III степени тяжести в процессе 1-й линии, но не влияет на переносимость 2-й линии лечения. Поддерживающая ХТ фторпиримидинами наиболее эффективна у пациентов с такими благоприятными прогностическими факторами как нормализация уровня РЭА и/или достижение объективного эффекта в процессе 1-й линии ХТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47(1):207–14.
2. Chibaudel B., Tournigand C., Perez-Staub N. et al. Duration of disease control (DDC) or time to failure of strategy (TFS) to evaluate a chemotherapy strategy in advanced colorectal cancer (ACC). J Clin Oncol 2009;27 (suppl; abstr 4073):15s.
3. Tournigand C., Cervantes A., Figer A. et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. J Clin Oncol 2006;24:394–400.
4. Chibaudel B., Bonnetain F., Tournigand C., et al. Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal. The cancer: a GERCOR study. Oncologist 2011;16(9):1228–38.
5. Perez-Staub N., Chibaude B., Figer A. et al. Who can benefit from chemotherapy holidays after first-line therapy for advanced colorectal cancer? A GERCOR study. J Clin Oncol 2008;26 (Suppl):4037.
6. Li Y.H., Luo H.Y., Wang F.H. et al. Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as first-line treatment and followed by maintenance of capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2010;136(4):503–10.
7. Petrioli R., Paolelli L., Marsili S. et al. FOLFOX4 stop and go and capecitabine maintenance chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. Oncology 2006;70(5):345–50.
8. Scalamogna R., Brugnatelli S., Tinelli C. et al. UFT as maintenance therapy in patients with advanced colorectal cancer responsive to the FOLFOX4 regimen. Oncology 2007;72(5–6):267–73.
9. Nakayama G., Kodera Y., Yokoyama H. et al. Modified FOLFOX6 with oxaliplatin stop-and-go strategy and oral S-1 maintenance therapy in advanced colorectal cancer: CCOG-0704 study. Int J Clin Oncol 2011;16:506–11.
10. Luo H.Y., Li Y.H., Wang W. et al. Single-agent capecitabineas maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. Ann Oncol 2016;27(6):1074–81.
11. Diaz-Rubio E., Gomez-Espana A., Massuti B. et al. First-Line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: The phase III MACRO TTD study. Oncologist 2012;17(1):15–25.
12. Koopman M., Simkens L.H. J., Tije A.J. T. et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). J Clin Oncol 2013;31(suppl):abstr 3502.
13. Koeberle D., Betticher D.C., von Moos R. et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemobevacizumab therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III noninferiority trial (SAKK 41/06). J Clin Oncol 2013;31(suppl):abstr 3503.
14. Moscetti L., Cortesi E., Gamucci T. et al. Maintenance treatment with bevacizumab after chemotherapy (CT) plus B in metastatic colorectal cancer: An Italian multicenter retrospective analysis. J Clin Oncol 2011;29 (suppl):abstr e14043.
15. Tournigand C., Chibaudel B., Samson B. et al. Maintenance therapy with bevacizumab with or without erlotinib in metastatic colorectal cancer (mCRC) according to KRAS: Results of the GERCOR DREAM phase III trial. J Clin Oncol 2013;31(suppl):abstr 3515.
16. Pfeiffer P., Sorbye H., Qvortrup C. et al. Maintenance therapy with biweekly cetuximab (C) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The NORDIC 7.5 study (NCT00660582), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. J Clin Oncol 2012;30:(suppl):abstr 3538.
17. Tveit K.M., Guren T., Glimelius B. et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC–VII study. J Clin Oncol 2012;30(15):1755–62.
18. Wasan H., Adams R.A., Wilson R.H. et al. Intermittent chemotherapy (CT) plus continuous or intermittent cetuximab (C) in the first-line treatment of advanced colorectal cancer (aCRC): Results of the two-arm phase II randomized MRC COIN-b trial. J Clin Oncol 2012;30(suppl 4):abstr 536.
19. Koopman M., Simkens L., May A. et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2014;32(suppl 3):abstr LBA388.

Результаты протокола ускоренного восстановления у больных колоректальным раком

А.О. Расулов, С.С. Гордеев, А.И. Овчинникова, Ю.Ю. Ковалева

Хирургическое отделение № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

***Контакты:** Анна Ивановна Овчинникова anna.mma@mail.ru*

***Цель исследования** – изучить возможность использования программы ускоренного восстановления (enhanced recovery after surgery, ERAS) в лечении больных колоректальным раком, оценить ее эффективность и безопасность.*

***Материалы и методы.** С октября 2014 г. по настоящее время проводится проспективное одноцентровое рандомизированное исследование по внедрению протокола ускоренного восстановления у больных колоректальным раком. После лапароскопических операций все пациенты проходят лечение по протоколу ERAS, после открытых вмешательств – рандомизируются (1:1) для стандартного ведения или ведения в условиях протокола ERAS. В исследование включали больных локализованным и местно-распространенным колоректальным раком в возрасте от 18 до 75 лет, статус по шкале ECOG ≤ 2. Основными оцениваемыми параметрами были: число послеоперационных осложнений (по классификации Clavien–Dindo), количество послеоперационных койко-дней, частота возникновения осложнений и летальности в 30-дневный период, сроки активизации пациента.*

***Результаты.** В исследование на настоящий момент включены 105 пациентов: в лапароскопической группе – 51 больной, в группе открытых операций с использованием протокола ускоренного восстановления – 27 пациентов, в группе открытых операций со стандартным ведением – 26. У 3,7 % больных со стандартным ведением и у 3,9 % пациентов после лапароскопических операций развились осложнения, требующие выполнения экстренной операции по поводу несостоятельности анастомоза (p = 0,159), 1 пациенту потребовалась повторная госпитализация. Общее число осложнений было достоверно ниже после открытых операций с ведением в условиях протокола ERAS по сравнению со стандартным ведением (p = 0,021), но не отличалось между лапароскопической группой и группой открытых операций со стандартным ведением (p = 0,159). Среднее число койко-дней у больных со стандартным ведением составило 10 сут по сравнению с 7 сут в условиях протокола ERAS (p = 0,067) и 6 сут после лапароскопических операций (p = 0,001). Летальности в течение 30 дней во всех группах не зарегистрировано.*

***Заключение.** Использование протокола ERAS в нашем исследовании позволило сократить сроки госпитализации и обеспечило раннюю активизацию пациентов. Отмечена тенденция к снижению числа послеоперационных осложнений, что требует подтверждения в рамках более крупного исследования.*

***Ключевые слова:** колоректальный рак, мультимодальный подход Fast Track Surgery, протокол enhanced recovery after surgery, протокол ускоренного восстановления, лапароскопические операции*

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-18-23

Results of ERAS protocol in patients with colorectal cancer

A.O. Rasulov, S.S. Gordeev, A.I. Ovchinnikova, Yu.Yu. Kovaleva

Surgical department No. 3 (Coloproctology), N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

***Objective:** explore the use of enhanced recovery after surgery (ERAS) in the treatment of patients with colorectal cancer, evaluate its efficacy and safety.*

***Materials and methods.** Prospective, single-site, randomized study for the implementation of enhanced recovery after surgery in patients with colorectal cancer has been conducted from October 2014 till the present time. All patients after laparoscopic surgeries undergo treatment according to ERAS protocol, patients after open surgeries are randomized (1:1) in groups of the standard treatment or treatment according to ERAS protocol. The study included patients with localized and locally disseminated colorectal cancer aged from 18 to 75 years, ECOG score ≤ 2. The primary evaluated parameters were the following: the number of postoperative complications (according to Clavien–Dindo classification), postoperative hospital days, incidence of complications and mortality in the 30-day period, timing of activation.*

***Results.** Up to date, the study includes 105 patients: laparoscopic group – 51 patients, open-surgery group of patients treated by ERAS protocol – 27 patients, open-surgery group of patients with the standard post-op treatment – 26 patients. Complications requiring emergency surgery for anastomotic leak (p = 0.159) developed in 3.7 % of patients with the standard post-op treatment and in 3.9 % of patients after laparoscopic surgery, while 1 patient required repeat hospitalization. The total number of complications was significantly lower in open-surgery group of patients treated by ERAS protocol compared with the standard post-op treatment (p = 0.021). However, there were no differences between laparoscopic and open-surgery group with the standard post-op treatment (p = 0.159). An average hospitalization stay in patients with the standard post-op treatment was equal to 10 days compared to 7 days in patients treated by ERAS protocol (p = 0.067) and 6 days after laparoscopic surgery (p = 0.001). No cases of 30 days mortality have been reported in all the groups.*

Conclusion. *The use of ERAS protocol in our study allowed to reduce hospitalization time and provided an early activation of patients. There was a tendency towards the reduction in the number of postoperative complications. However, the resulted data is to be confirmed in a larger study.*

Key words: *colorectal cancer, multimodal approach "Fast Track Surgery", enhanced recovery after surgery, laparoscopic surgeries*

Актуальность

У больных колоректальным раком всегда существовали высокие риски периоперационных осложнений, обусловленные объемом выполняемого вмешательства и наличием сопутствующей патологии, особенно у пациентов старческого возраста [1]. В 1995 г. H. Kehlet и D.W. Wilmore [2] предложили мультимодальный подход Fast Track Surgery (дословно «быстрый путь») к ведению хирургических больных на предоперационном, операционном и послеоперационном этапах. Целью данного протокола является снижение стрессовой реакции организма на хирургическое вмешательство, что, по данным зарубежных исследований, приводит к уменьшению дисфункции внутренних органов, сокращению времени восстановления организма после операций, количества койко-дней пребывания в стационаре и, соответственно, к снижению стоимости лечения [3, 4]. В дальнейшем данный подход дорабатывался и дополнялся и получил название enhanced recovery after surgery (ERAS), дословно переводимое как «ускоренное восстановление после операции» [1]. Программа ускоренного восстановления уже является «золотым стандартом» ведения больных во многих зарубежных клиниках [5, 6]. Она разработана для больных, которым выполняли хирургические вмешательства как с лапароскопической ассистенцией, так и открытым доступом. Анализ русскоязычной медицинской литературы демонстрирует увеличивающийся интерес к использованию данного протокола в крупных хирургических и онкологических учреждениях [7–9]. В хирургическом отделении № 3 (онкопроктологии) РОНЦ им. Н.Н. Блохина с октября 2014 г. начато использование протоколов ERAS, и данная публикация посвящена оценке непосредственных результатов их использования.

Материалы и методы

В хирургическом отделении № 3 (онкопроктологии) РОНЦ им. Н.Н. Блохина с октября 2014 г. по настоящее время проводится проспективное одноцентровое рандомизированное исследование по оценке протокола ускоренного восстановления больных. Периоперационное лечение по протоколу ERAS проходили все пациенты, которым были выполнены лапароскопические хирургические вмешательства. После открытых хирургических вмешательств методом «конвертов» пациентов рандомизировали (1:1) для стандартного или ускоренного периоперационного ведения.

В исследование включали больных аденокарциномой толстой и прямой кишки в возрасте от 18 до 75 лет, статус по шкале ECOG ≤ 2. В исследование не включали пациентов с отдаленными метастазами, синхронными первично-множественными опухолями, аутоиммунными, психическими заболеваниями, вирусными гепатитами и вирусом иммунодефицита человека, а также больных, которым выполняли комбинированные вмешательства, беременных и кормящих женщин.

Основными оцениваемыми параметрами были: число послеоперационных осложнений (по классификации Clavien–Dindo), количество послеоперационных койко-дней, частота возникновения осложнений и летальности в 30-дневный период. Дополнительными параметрами являлись: активизация пациентов, начало энтерального питания, отхождение газов и стула, сроки удаления мочевого и эпидурального катетеров, дренажей, необходимость проведения инфузионной и антибиотикотерапии в послеоперационном периоде, оценка болевого постоперационного синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли.

Всех пациентов, которым планировали операции с применением протокола ERAS, переводили на бесшлаковую диету с использованием вазелинового масла. Вечером накануне операции пациенты принимали специализированное энтеральное высокобелковое питание в объеме 125–250 мл (Нутридринк Компакт Протеин, производитель Нутриция Эдванс, 1 или 2 флакона) и 400 мл 12,5 % раствора глюкозы. Прием плотной пищи прекращали за 6 ч до операции, жидкости – за 2 ч. Подготовку кишки проводили только тем пациентам, которым планировали операции на прямой кишке с формированием превентивной стомы или выполнением интраоперационной колоноскопии. После операции больных с поста пробуждения переводили в палату.

Пациентов, при ведении которых использовали протокол ускоренной реабилитации, уже через 2 ч после операции поили водой, а через 6 ч активизировали и назначали прием энтерального высокобелкового лечебного питания. На 2-е и 3-и сутки после операции больные принимали по 2–3 флакона (250–375 мл) высокобелкового лечебного питания. Соблюдение протокола ускоренного восстановления подразумевало также раннее удаление эпидурального (при операции на ободочной кишке – на 2-е сутки, на прямой кишке – на 3–4-е сутки), мочевого (на ободочной кишке на 1-е сутки и на прямой кишке – на 2–3-и сутки) катетеров и дренажных трубок из брюшной полости и малого таза (табл. 1).

У всех пациентов, участвующих в исследовании, с момента операции до выписки включительно оценивали болевой синдром по субъективной ВАШ боли в баллах от 0 до 10 (см. рисунок) [10].

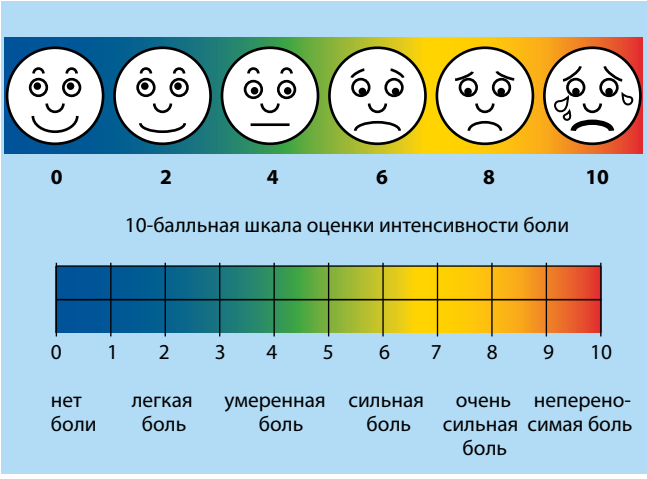
Таблица 1. *План послеоперационного ведения пациентов*

Параметр	Протокол ERAS		Открытая операция по стандартному протоколу
	лапароскопическая операция	открытая операция	
Активизация пациента	6 ч	6 ч	3–4-е сутки
Прием жидкости	2 ч	2 ч	2–3-и сутки
Прием пищи (специализированное питание (Нутридринк Компакт Протеин), производитель Нутриция Эдванс)	6 ч	6 ч	2–3-и сутки
Удаление мочевого катетера: ободочная кишка прямая кишка	 1-е сутки 2–3-и сутки	 1-е сутки 2–3-и сутки	 3-и сутки 4–5-е сутки
Удаление дренажей: ободочная кишка прямая кишка	 2-е сутки 3–4-е сутки	 2-е сутки 3–4-е сутки	 4-е сутки 5–6-е сутки
Удаление эпидурального катетера: ободочная кишка прямая кишка	 2-е сутки 3–4-е сутки	 2-е сутки 3–4-е сутки	 5-е сутки 5–6-е сутки
Выписка	5–6-е сутки	5–6-е сутки	10–11-е сутки

Статистическую обработку информации проводили с помощью программы Statistica Software версии 7.1 (Statsoft, Tulsa, OK). Для сравнения качественных признаков использовали χ^2-тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2 × 2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Для сравнения различий критериев с нормальным распределением применяли тест Стьюдента, в других случаях – критерий Манна–Уитни. Во всех случаях использовали 95 % доверительный интервал и двусторонний p.

Результаты

В исследование были включены 105 пациентов: в лапароскопической группе с ведением по протоколу ERAS (группа А) – 51 больной, в группе открытых операций с ведением по протоколу ERAS (группа В) – 27, в группе открытых вмешательств со стандартным ведением (группа С) – 26. Медиана возраста пациентов в группе А составила 57,5 года, в группе В – 58,0 года и в группе С – 64,0 года. Группы были однородными; статистически достоверных различий по полу, возрасту, индексу массы тела, локализации опухоли не получено (табл. 2). Отмечена тенденция к большей доле больных раком прямой кишки в группе А по сравнению с группой В (p = 0,006). Наиболее часто опухоль локализовалась в прямой кишке: в группе А – в 53,5 % случаев, в группе В – в 40,7 % и в группе С – в 61,4 %. У 1 пациента была выполнена колопроктэктомия.



Субъективная визуальная аналоговая шкала боли

Средняя продолжительность хирургического вмешательства в группе А составила 240 мин, в группе В – 140 мин, а в группе С – 170 мин. Длительность операции оказалась достоверно выше при лапароскопических вмешательствах, чем при открытых (p < 0,05), что могло быть обусловлено как техническими особенностями данных операций, так и периодом прохождения кривой обучения данной методике.

У 3,7 % больных со стандартным ведением и у 3,9 % пациентов после лапароскопических вмешательств развились осложнения, потребовавшие выполнения экстренной операции по поводу несостоятельности анастомоза (p = 0,159), 1 пациент нуждался в повторной госпитализации (табл. 3). Общее число осложнений было достоверно ниже после открытых операций с ведением в условиях протокола ERAS по сравнению со стандартным ведением (p = 0,021), но не отличалось между группами А и С (p = 0,159). Следует отметить, что среднее количество койко-дней у больных со стандартным ведением составило 10, а в условиях ускоренного восстановления после лапароскопических операций – 6, после открытых вмеша-

Таблица 2. *Характеристика пациентов исследуемых групп*

Характеристика	Группа		
	A	B	C
Число пациентов, *n*	51	27	26
Медиана возраста, лет	57,5	58,0	64,0
Пол, *n* (%): мужской женский	29 (56,8) 233 (43,2)	11 (40,7) 16 (59,3)	14 (53,8) 12 (46,2)
Медиана индекса массы тела	25,9	30	25,15
Локализация опухоли			
Правые отделы ободочной кишки, *n* (%)	10 (11,6)	6 (22,2)	3 (15,2)
Поперечная ободочная кишка, *n* (%)	–	2 (7,4)	1 (3,8)
Левые отделы ободочной кишки, *n* (%)	3 (5,7)	3 (3,7)	3 (11,4)
Прямая кишка, *n* (%)	28 (53,5)	11 (40,7)	14 (61,4)
Объем хирургического вмешательства			
Правосторонняя гемиколэктомия, *n* (%)	5 (9,8)	3 (11,1)	3 (11,5)
Правосторонняя гемиколэктомия с D3-лимфодиссекцией, *n* (%)	5 (9,8)	2 (7,4)	4 (15,4)
Левосторонняя гемиколэктомия, *n* (%)	4 (7,8)	5 (18,5)	3 (11,5)
Резекция сигмовидной кишки, *n* (%)	9 (17,6)	8 (29,6)	6 (23,0)
Чрезбрюшная резекция прямой кишки, *n* (%)	18 (35,3)	9 (33,3)	5 (19,2)
Трансанальная резекция прямой кишки, *n* (%)	9 (17,6)	–	1 (3,8)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, *n* (%)	3 (5,8)	–	2 (11,5)
Колопроктэктомия, *n* (%)	1 (1,9)	–	–
Операция Гартмана, *n* (%)	–	–	1 (3,8)

тельств – 7. При сравнении групп отмечали уменьшение количества послеоперационных койко-дней в лапароскопической группе по сравнению с группой стандартного ведения после открытых операций на 4 дня (p = 0,001), также выражена тенденция к снижению количества послеоперационных койко-дней в группе открытых операций с ускоренным восстановлением по сравнению с группой со стандартным ведением (p = 0,067). Летальности в течение 30 дней во всех группах не зарегистрировано.

Результаты, связанные с послеоперационным ведением пациентов, представлены в табл. 4. В первые

Таблица 3. *Характеристика пациентов в зависимости от хирургического лечения*

Характеристика	Группа		
	A (n = 51)	B (n = 27)	C (n = 26)
Медиана времени продолжительности операции, мин	240	140	170
Степень осложнений по Clavien–Dindo, n (%)			
I	2 (3,9)	1 (3,7)	2 (7,4)
II	9 (17,6)	1 (3,7)	5 (18,1)
IIIa (нагноение раны)	–	2 (7,4)	–
IIIb (несостоятельность анастомоза)	2 (3,9)	–	1 (3,7)
Всего осложнений	13 (25,4)	4 (14,8)	8 (29,2)
Послеоперационные койко-дни, медиана	6	7	10

12 ч после операции, независимо от объема хирургического вмешательства, удалось активизировать 39 (78,0 %) больных в лапароскопической группе и 27 (91,6 %) в группе открытых операций с элементами ускоренного восстановления, в то время как только 3 (7,7 %) пациента в группе открытых операций по стандартному протоколу ведения были готовы садиться и вставать. Также отмечали раннюю перистальтику, отхождение газов и стула в 1-е сутки после операций в группах А и В по сравнению с больными группы С. Энтеральное питание (Нутридринк Компакт Протеин, производитель Нутриция Эдванс) через 6 ч после хирургического вмешательства удалось начать у 46 (92,2 %) пациентов группы А и у 16 (59,3 %) группы В. Всем пациентам, ведущимся по протоколу ERAS, в 1-е сутки после операции начато энтеральное питание (Нутридринк Компакт Протеин, производитель Нутриция Эдванс). При оценке эффективности антибиотикопрофилактики у пациентов, включенных в программу ускоренного восстановления, отмечено, что лишь единичным больным потребовалась профилактическая антибиотикотерапия, что было связано с высоким риском инфекционных осложнений (интраоперационное вскрытие просвета кишки). После удаления эпидурального катетера на 2–3-и сутки после операции в наркотических и сильнодействующих анальгетиках нуждались 12 пациентов (4 – промедол и 8 – трамадол) (см. табл. 4).

При анализе уровня болевого синдрома на 5-е сутки после операции по ВАШ боли отмечено снижение этого показателя у пациентов, которым выполняли оперативные вмешательства по протоколу ERAS (группы А и В), по сравнению с больными, в лечении которых применяли стандартный подход (группа С) (p < 0,001), за счет персонализированного подхода к обезболиванию и использования нестероидных про-

Таблица 4. *Результаты лечения больных по программе ускоренного восстановления*

Показатель	Группа		
	A (n = 51)	B (n = 27)	C (n = 26)
Активизация через 0–12 ч, %	78,0	91,6	7,7
Перистальтика: медиана (min–max), сут через 0–1 сут, %	 1 0–4 82,0	 1 0–4 68,2	 2,5 0–4 7,7
Газы: медиана (min–max), сут через 0–1 сут, %	 1 0–7 80,0	 1 0–3 63,6	 2 1–6 5,9
Стул: медиана (min–max), сут через 0–1 сут, %	 1 0–7 56,0	 3,5 1–8 18,2	 3 1–8 1,2
Прием воды: медиана (min–max), ч через 2 ч, % через 24 ч, %	 2 2–24 94,0 –	 2 2–24 86,4 –	 12–24 6–48 – 69,2
Прием пищи: медиана (min–max), ч через 6–12 ч, % через 24 ч, %	 6–12 6–48 88,0 –	 6–12 6–24 54,5 –	 48 6–96 – 38,5
Антибиотикотерапия: в течение 4 сут, % в течение 7–10 сут, %	 12,0 12,0	 – 13,6	 100,0
Сильнодействующие анальгетики: трамадол, % промедол, %	 8,0 8,0	 13,6	 50,0

Таблица 5. *Выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале на 5-е послеоперационные сутки*

Группа пациентов	Средний балл
A (n = 51)	2,3
B (n = 27)	2,5
C (n = 26)	3,8

Таблица 6. *Оценка потребности пациентов в инфузионной терапии, %*

Сутки	Группа		
	A (n = 51)	B (n = 27)	C (n = 26)
0–1-е	92,0	93,0	100
2–3-и	85,7	84,2	100
4–5-е	0	0	85,0

тивовоспалительных средств (НПВС) и ингибиторов циклооксигеназы 2 (парацетамол) (табл. 5).

При оценке потребности больных в инфузионной терапии отмечено, что все пациенты группы С нуждались в ней в течение 5 сут. В то же время единичным больным групп А и В состояние позволяло отказаться от инфузионной терапии уже на 1-е сутки после операции, и на 3-и сутки проведение инфузионной терапии никому из них не требовалось благодаря компенсации за счет энтерального питания (Нутридринк Компакт Протеин, производитель Нутриция Эдванс) и объему потребляемой жидкости (табл. 6).

Обсуждение

Обобщая данные предварительного анализа протокола ERAS, следует отметить, что эта программа является новым направлением, улучшающим результаты хирургического лечения больных колоректальным раком. Протокол охватывает вопросы предоперационной подготовки, оперативной техники, ведение послеоперационного периода. Программа ускоренного восстановления основана на патофизиологических принципах и призвана снизить реакцию организма на стресс от хирургической травмы и боли, сократить период выздоровления за счет ранней активизации пациента и восстановления энтерального питания, уменьшить сроки нахождения больного в стационаре [3, 11]. Применение программы ERAS у больных раком ободочной кишки в европейских хирургических клиниках значительно ускорило сроки реабилитации и улучшило их качество жизни [3]. Так, выполнение лапароскопических и открытых операций с использованием протокола ERAS приводит к раннему восстановлению перистальтики, отхождению газов и сфортула, активизации и раннему началу энтерального питания (начиналось с использования лечебного питания Нутридринк Компакт Протеин, производитель Нутриция Эдванс). Это подтверждается данными, опубликованными в статье T.C. Jensen и соавт. [11] ($p < 0,01$), в которой авторы исследовали соответствующие группы пациентов. Также применение у больных протокола ERAS привело к достоверному сокращению числа послеоперационных койко-дней до 7 по сравнению с больными со стандартным ведением ($p < 0,001$), увеличению койкооборота и, соответственно, к уменьшению материальных затрат на лечение пациентов [12, 13]. В нашем исследовании число послеоперационных койко-дней по сравнению со стандартным ведением в лапароскопической группе уменьшилось на 4 ($p < 0,001$), а в группе открытых операциий с ускоренным восстановлением – на 3 ($p < 0,067$). При этом частота послеоперационных осложнений в группах ускоренного восстановления не превышала таковую после стандартного ведения. Персонализированный подход к обезболиванию и применение НПВС позволяют ограничить использование наркотических боле-

утоляющих средств [14]. Это, в свою очередь, с высокой степенью достоверности снижает послеоперационные осложнения и общую летальность [15–17] и потребность в инфузионной и антибактериальной терапии [18].

В настоящий момент анализ проведен на небольших группах пациентов, ввиду чего возможно сделать лишь предварительный вывод о преимуществах данной программы. Набор в исследовательские группы продолжается, и окончательные выводы будут сделаны после завершения исследования.

Таким образом, предварительный анализ наших результатов применения программы ускоренного восстановления позволяет сделать вывод, о том, что она безопасна и эффективна в лечении больных колоректальным раком [16]. Протокол ERAS может быть использован как при лапароскопических, так и при открытых хирургических вмешательствах на ободочной и прямой кишке.

Данная программа может быть введена в любом стационаре при успешном формировании мультидисциплинарной команды единомышленников, включающей хирурга, анестезиолога, реаниматолога и специально обученный средний медицинский персонал.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang Q., Suo J., Jiang J. et al. Effectiveness of fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for elderly patients: a randomized trial. Colorectal Dis 2012;14(8):1009–13.
2. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. Ann Surg 2008;248(2):189–98.
3. Mastracci T.M., Cohen Z., Senagore A. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence-Based Reviews in Surgery. 24. Fast-track programs in colonic surgery. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. Can J Surg 2008;51(1):70–2.
4. Kehlet H. Multimodal approach control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth 1997;78(5):606–17.
5. Segelman J., Nygren J. Evidence or eminence in abdominal surgery: recent improvements in perioperative care. World J Gastroenterol 2014;20(44):16615–9.
6. Rockall T. Fluid management after Laparoscopic colorectal surgery – Redefining Enhanced Recovery Br J Surg 94(6):689–95.
7. Лядов К.В., Кочатков А.В., Лядов В.К. Концепция ускоренной послеоперационной реабилитации в лечении опухолевых заболеваний ободочной кишки. Хирургия. Журнал имени Пирогова 2015;(6):84–8. [Lyadov K.V., Kochatkov A.V., Lyadov V.K. Concept of the accelerated post-operation rehabilitation in the treatment of tumor diseases of the segmented intestine. Khirurgiya. Jurnal imeni Pirogova = Surgery. Pirogov Journal 2015;(6):84–8. (In Russ.)].
8. Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р. и др. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема (Часть 1). Хирургия. Журнал имени Пирогова 2015;(9):4–8. [Zatevakhin I.I., Pasechnik I.N., Gubaydullin R.R. et al. Accelerated restoration after all surgical operations: multidisciplinary problem (Part 1). Khirurgiya. Jurnal imeni Pirogova = Surgery. Pirogov Journal 2015;(9):4–8. (In Russ.)].
9. Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р. и др. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема (Часть2). Хирургия. Журнал имени Пирогова 2015;(10):4–8. [Zatevakhin I.I., Pasechnik I.N., Gubaydullin R.R. et al. Accelerated restoration after all surgical operations: multidisciplinary problem (Part 2). Khirurgiya. Jurnal imeni Pirogova = Surgery. Pirogov Journal 2015;(10):4–8. (In Russ.)].
10. Wong D.L., Baker C.M. Pain in children: comparison of assessment scales. Okla Nurse 1988;33(1):8.
11. Poon J.T., Fan J.K., Lo O.S., Law W.L. Enhanced recovery program in laparoscopic colectomy for cancer. Int J Colorectal Dis 2011;26(1):71–7.
12. Reurings J.C., Spanjersberg Willem R., Oostvogel H.J. M. et al. Dejong and Cees JHM van Laarhoven SAtu dpy prrootso-cpolective cohort study to investigate cost-minimisation, of Traditional open, open fast track recovery and laparoscopic fast track multimodal management, for surgical patients with colon carcinomas (TAPAS study). BMC Surgery 2011;10:18.
13. Basse L., Jakobsen D.H., Bardram L. et al. Functional Recovery After Open Versus Laparoscopic Colonic Resection A Randomized, Blinded Study. Ann Surg 2005;241:416–23.
14. Delaney C.P. Clinical perspective on postoperative ileus and the effect of opiates. Neurogastroenterol Motil 2009;16:61–6.
15. Muller S., Zalunardo M.P., Hubner M. et al. Clavien, Nicolas Demartines, and the Zurich Fast Track Study Group A Fast-Track Program Reduces Complications and Length of Hospital Stay After Open Colonic. Surgery gastroenterology 2009;136:842–7.
16. Ramírez J.M., Blasco J.A., Roig J.V. et al. Lic and for Spanish working group on fast track surgery Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study Ramírez. BMC Surgery 2011;11:9.
17. Rodgers A., Walker N., Schug S. et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. BMJ 2009;321:1–12.
18. Aguilar-Nascimento J.E., Salomão A.B., Caporossi C. et al. Clinical benefits after the implementation of a multimodal perioperative protocol in elderly patients. Arq Gastroenterol 2010;47(2):178–83.

Влияние стандартизированного алгоритма периоперационного ведения на результаты правосторонней гемиколэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста

В.К. Лядов, А.В. Кочатков, А.З. Негардинов

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367, Москва, Иваньковское шоссе, 3

***Контакты:** Владимир Константинович Лядов vlyadov@gmail.com*

Введение. *Стандартизированные протоколы периоперационного ведения пациентов все шире применяются в колоректальной хирургии. Нами проведено сравнение результатов правосторонней гемиколэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста до и после внедрения подобного протокола.*

Материалы и методы. *Проанализированы результаты проспективной базы данных отделения хирургической онкологии ЛРЦ за 2009–2016 гг. Проведен сравнительный анализ результатов 86 плановых правосторонних гемиколэктомий, выполненных у больных в возрасте 60 лет и старше в рамках стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов, и 34 аналогичных операций, выполненных ранее без соблюдения протокола. Клинически значимых различий между группами не было.*

Результаты. *В группе исследования показано статистически значимое уменьшение числа тяжелых (III–V степени по Clavien–Dindo) послеоперационных осложнений и летальных исходов, с 33 до 13 % и с 12 до 1 % соответственно. Несмотря на то что в группе исследования операции реже выполнялись опытными хирургами, внедрение унифицированной хирургической техники сократило медиану продолжительности операции со 185 до 165 мин.*

Заключение. *Внедрение стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов пожилого и старческого возраста, нуждающихся в проведении правосторонней гемиколэктомии, позволяет снизить число осложнений и летальных исходов.*

Ключевые слова: *правосторонняя гемиколэктомия, пожилой возраст, периоперационное ведение*

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-24-28

Effect of standardized algorithm for perioperative management on the results of right-sided hemicolectomy in elderly patients

V.K. Lyadov, A.V. Kochatkov, A.Z. Negardinov

Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia; 3 Ivan'kovskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Introduction. *Standardized protocols for perioperative management of patients are increasingly used in colorectal surgery. We compared the results of right-sided hemicolectomy in elderly patients before and after implementation of this protocol.*

Materials and methods. *The results of a prospective database of the department of surgical oncology of Treatment and Rehabilitation Center for 2009–2016 years were analyzed. A comparative analysis of 86 case of elective right-sided hemicolectomy was performed in patients aged 60 years and over as a part of standardized protocol for perioperative management of patients, and 34 similar surgeries carried out earlier without compliance with the protocol. Clinically, there was no significant differences between groups.*

Results. *In the study group we revealed statistically significant decrease in the number of sever (grade III–V by Clavien–Dindo) postoperative complications and mortality from 33 % to 13 % and from 12 % to 1 %, respectively. Also, despite the fact that surgical operations in the test group were carried out by less experienced surgeons, introduction of the unified surgical technique reduced median duration of the surgery from 185 to 165 minutes.*

Conclusion. *Introduction of the standardized protocol for perioperative management of elderly and old patients, that need right-sided hemicolectomy, reduces the number of complications and lethal cases.*

Key words: *right-sided hemicolectomy, old age, perioperative management*

Введение

В 2014 г. в России рак ободочной кишки был выявлен более чем у 35 тыс. человек [1]. Хирургическое лечение является основным методом лечения пациентов с опухолями ободочной кишки I–III стадии (72 % заболевших), а также значительной части пациентов с первично-метастатическим процессом. В то же время средний возраст заболевших раком ободочной кишки достигает 69 лет [2], в связи с чем оценка возможности проведения радикальной операции у больных старческого возраста и/или страдающих множественными сопутствующими заболеваниями становится все более актуальной для хирургов-онкологов.

Важнейшей задачей при лечении пациентов с раком ободочной кишки является уменьшение уровня послеоперационной летальности и числа осложнений,

которые затрудняют проведение адъювантной терапии и снижают отдаленную выживаемость [3]. Показано, что оптимальный способ решения данной задачи – применение в периоперационном периоде данных доказательной медицины в рамках концепции ускоренной послеоперационной реабилитации (ERAS – Enhanced Recovery After Surgery, или Fast-Track) [4–6].

Проведенный нами в 2013 г. анализ результатов оперативного лечения пожилых пациентов раком ободочной кишки выявил большое количество послеоперационных осложнений. Это привело к реализации комплексной программы периоперационного ведения больных раком ободочной кишки в рамках отделения хирургической онкологии. В данном исследовании нами изучено влияние данной программы на ранние результаты оперативного лечения на примере пациентов, перенесших правостороннюю гемиколэктомию, как одну из наиболее частых и стандартизированных с технической точки зрения операций на ободочной кишке.

Материалы и методы

С 2009 г. в отделении хирургической онкологии ЛРЦ ведется проспективный регистр пациентов, страдающих раком толстой кишки. Записи регистра содержат основные эпидемиологические сведения о пациентах, данные о проводимом лечении, его осложнениях, последующем наблюдении. В рамках настоящего исследования проведен анализ записей регистра в отношении пациентов пожилого и старческого возраста (от 60 лет и старше по классификации Всемирной организации здравоохранения), перенесших плановую правостороннюю гемиколэктомию. Пациенты, оперированные с 2009 по 2013 г., когда в отделении еще не применяли стандартизированный алгоритм периоперационного ведения, составили группу контроля. С 2014 г. в практику отделения внедрен единый протокол ведения больных, что позволило выделить для анализа данную группу пациентов (2014–2016 гг.).

Стандартизированный протокол периоперационного ведения пациентов

Представленный протокол ведения пациентов соответствует рекомендациям международной группы по ускоренной реабилитации в колоректальной хирургии [7].

В предоперационном периоде врач и медсестра-координатор проводят детальное информирование пациента и его родственников об особенностях хирургического вмешательства и периоперационного периода. Механическая подготовка кишечника не проводится. В день перед хирургическим вмешательством пациент питается обычной пищей без ограничений. За 12 ч до операции начинается профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО): инъекция подкожно антикоагулянтного препарата в профилактической дозировке. Седативные средства не применяются. Утром, за 2–3 ч до вмешательства, пациент под контролем выпивает 1–2 стакана сладкого чая в целях профилактики интраоперационной гиповолемии. Перед подачей больного в операционную проводится антибиотикопрофилактика, в дальнейшем антибиотики не используются.

Наркоз проводится на основе газовых анестетиков в сочетании с фентанилом и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). При запланированном лапаротомном доступе перед началом операции устанавливают эпидуральный катетер, однако введение в него препаратов начинается после вмешательства. Центральный венозный катетер устанавливается в исключительных случаях для контроля центрального венозного давления. Назогастральное дренирование рутинно не применяется.

По возможности операция выполняется лапароскопическим доступом с интракорпоральным формированием анастомоза для уменьшения интраоперационной травмы. Инфузионная поддержка при отсутствии кровопотери минимальна и определяется стабильностью гемодинамики пациента. По окончании вмешательства больного экстубируют «на столе» либо в палате пробуждения. После пребывания в палате пробуждения в течение 2–3 ч пациента транспортируют в онкологическое отделение. В редких наблюдениях при анестезиологических либо хирургических трудностях больной переводится в отделение интенсивной терапии, где находится до следующего утра.

Вечером в день операции пациента активизируют медсестры и инструкторы лечебной физкультуры. В целях профилактики ателектазов больного обучают пользоваться побудительным спирометром 1 раз в 3–4 ч. Продолжается профилактика ТЭО. Обезболивание после открытых операций подразумевает сочетание 2 НПВС (например, кеторолак и парацетамол) и продленной эпидуральной аналгезии через эластомерную помпу. При недостатке обезболивания проводится контролируемая пациентом аналгезия трамадолом внутривенно либо прием трамадола внутрь. В ряде случаев применяется нефопам внутривенно в стандартной дозировке. После лапароскопических операций эпидуральная аналгезия не проводится. Вечером после операции пациент пьет без ограничений, получает легкий ужин. Со следующего дня начинается питание по щадящему столу.

С 1-х суток послеоперационного периода поощряется полная двигательная активность пациента. На 2-е и 4-е сутки проводится контроль общего анализа крови и уровня С-реактивного белка (СРБ). При снижении уровня лейкоцитов крови и СРБ и при готовности пациента производится выписка. Ультразвуковое исследование или компьютерную томографию проводят по клиническим показаниям.

Необходимо отметить, что у ряда больных контрольной группы применяли те или иные компоненты представленного протокола, однако их использование

оставлялось на усмотрение оперирующего хирурга. Так, систематически не проводили информирование пациентов и их родных, большинство больных не принимали жидкость за 2–3 ч до операции, не было контроля за объемом инфузии, также отсутствовал жесткий контроль за мобилизацией пациентов и временем начала питания.

Техника проведения операций

Открытая правосторонняя гемиколэктомия. После срединной лапаротомии и ревизии брюшной полости выделяли и лигировали у основания подвздошно-тощекишечные сосуды. Далее последовательно проводили мобилизацию брыжейки правой половины ободочной кишки вдоль верхней брыжеечной вены до средних ободочных сосудов (тотальную мезоколонэктомию), лигирование правых ободочных сосудов и правой ветви средней ободочной артерии, пересечение брыжейки поперечной ободочной кишки. С помощью сшивающего аппарата пересекали поперечную ободочную кишку, обеспечив не менее 10 см отступа от дистального края опухоли. При опухолях печеночного изгиба удаляли клетчатку вдоль большой кривизны желудка и инфрапилорическую группу лимфатических узлов. Далее проводили мобилизацию правого изгиба и восходящего отдела ободочной кишки и удаление препарата после пересечения подвздошной кишки в 10–15 см от баугиниевой заслонки. Анастомоз формировали по типу «конец-в-бок» погружным однорядным непрерывным либо узловым швом полипропиленовой нитью 3–0. На 1-е сутки устанавливали дренаж в правый латеральный канал.

При лапароскопическом доступе троакары устанавливали в левом мезогастрии на уровне пупка (10 мм), по средней линии на несколько сантиметров выше лона (12 мм), в правой подвздошной области и левом подреберье (по 5 мм). Последовательность мобилизации кишки и клетчатки не отличалась от таковой при открытых операциях. Анастомоз формировали интракорпоральным способом «бок-в-бок» с помощью сшивающего аппарата, после чего удаляли препарат в контейнере через мини-доступ по Пфанненштилю и дренировали правый латеральный канал через доступ в правой подвздошной области.

Стадирование и оценка осложнений

Опухоли стадировали по итогам оперативного лечения по 7-й редакции классификации TNM Международного противоракового союза (UICC) [8].

Для оценки осложнений применяли общепринятую на сегодняшний день классификацию Clavien–Dindo [9]. Осложнения, купированные на фоне консервативной терапии, относили к I–II степени тяжести (легкие), в противоположность осложнениям III–IV степени (тяжелые), потребовавшим инвазивных манипуляций, повторных операций, интенсивной терапии. Осложнения, приведшие к летальному исходу, относят к V степени тяжести. В рамках данного исследования при наличии у пациента нескольких осложнений учитывали наиболее тяжелое. Особое внимание обращали на тщательность учета всех отклонений послеоперационного периода от нормы и осложнений.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета статистических программ SPSSv20. Для оценки различий между непрерывными переменными использовали t-критерий Стьюдента, бинарные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты

Всего в группу исследования были включены 86 пациентов, среди которых 34 – в возрасте 75 лет и старше. Группу контроля составили 34 больных, в том числе 13 – старческого возраста. Статистически значимых различий по поло-возрастному распределению, наличию сопутствующих заболеваний, стадии процесса, частоте использования лапароскопического доступа не выявлено (табл. 1), однако в группе исследования оказалась выше медиана индекса массы тела (ИМТ) пациентов, а также меньшее число хирургов обладали большим опытом выполнения колоректальных вмешательств.

При анализе результатов (табл. 2) обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на бóльшую медиану ИМТ и меньший опыт оперирующих хирургов, удалось не только снизить среднюю продолжительность операций, но и добиться статистически значимого уменьшения показателей летальности и доли тяжелых осложнений. Среднее количество послеоперационных койко-дней в группе исследования уменьшилось на 3 сут, однако статистически значимых различий по этому критерию получено не было.

Обсуждение

Показано, что именно комплексный подход к различным аспектам периоперационного ведения пациентов в колоректальной хирургии позволяет добиться оптимальных результатов с точки зрения профилактики осложнений [10]. В то же время существуют опасения, что для пациентов пожилого и старческого возраста чрезмерно ранние активизация и питание могут быть непереносимы или вредны. Систематический обзор проведенных в данном отношении исследований, включая 2 рандомизированных контролируемых исследования, показал, что даже у пожилых пациентов ERAS-протоколы позволяют значительно снизить долю осложнений (по данным одного из них – с 57 до 27 %) и сократить время госпитализации (с 13 до 9 сут) [11].

Таблица 1. *Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов*

Показатель	Группа 1 (до протокола)	Группа 2 (после протокола)	*p*
Возраст, лет: медиана min–max	 71 ± 7 60–88	 73 ± 7 60–87	 0,546
Женщины: мужчины, %	65:35	67:33	0,774
ИМТ, кг/м^2: медиана min–max	 25 ± 4 19–35	 27 ± 5 18–43	 **0,01**
Сопутствующие заболевания, *n* (%)	31 (91)	68 (81)	0,116
Сердечно-сосудистые заболевания, *n* (%)	23 (68)	55 (64)	0,702
Сахарный диабет, *n* (%)	9 (26)	11 (13)	0,07
Заболевания органов дыхания, *n* (%)	5 (15)	10 (12)	0,646
Опыт хирурга более 50 операций, *n* (%)	19 (56)	23 (27)	**0,003**
Лапароскопическая операция, *n* (%)	10 (29)	36 (42)	0,206
Морфологическая стадия опухоли, *n* (%): I II III IV	 2 (6) 14 (41) 10 (29) 8 (24)	 12 (14) 29 (34) 33 (38) 12 (14)	 0,215 0,443 0,356 0,205

Интерес представляет анализ безопасности и эффективности отдельных аспектов ведения пациентов, применяемого в рамках используемого нами стандартизированного протокола и имеющего особое значение для пожилых пациентов. Так, на протяжении длительного времени обсуждался вопрос необходимости механической подготовки кишечника перед операцией. Показано, что применение осмотических слабительных средств может привести к дегидратации и водно-электролитным нарушениям, особенно у пожилых пациентов [12]. Метаанализы проведенных исследований подтвердили, что механическая подготовка кишечника при вмешательствах на ободочной кишке не приводит к снижению числа осложнений и даже, возможно, способствует их появлению [13].

Показано также, что предоперационная седация, традиционно используемая во многих клиниках, затрудняет послеоперационное восстановление пациентов и, в ряде случаев, увеличивает продолжительность их пребывания в стационаре [14].

Большое значение имеет профилактика интраоперационной гиповолемии путем отказа от предоперационного голодания и приема жидкости за 2 ч до анестезии. Современные анестезиологические представления свидетельствуют о том, что прием 200–400 мл жидкости за 2 ч до операции не приводит к повышенному риску аспирации, как считалось ранее, при этом снижаются риски последующего развития гиповолемии и, в результате, повышенного объема внутривенной инфузии [15].

Не менее важным аспектом эффективного скорого восстановления пациента следует считать раннее возобновление питания через рот. Многочисленные сравнительные клинические исследования раннего энтерального кормления больных против «послеоперационного голодания», а также систематические обзоры и метаанализы полученных данных показали отсутствие преимуществ голодания больных после операций на ободочной кишке [16, 17]. Раннее восстановление перорального питания снижает риск осложнений, прежде всего инфекционных, и длительность пребывания в стационаре, а также не связано с повышенным риском несостоятельности анастомозов.

Также огромное значение в группе пожилых пациентов приобретает ранняя (в первые часы после операции) активизация пациентов, которая в рамках нашего стационара проводится совместно инструкторами лечебной физкультуры и медсестрами отделений. Показано, что уже в день операции больные должны находиться вне постели не менее 2 ч, а на следующие сутки – не менее 6 ч. Постельный режим увеличивает инсулинорезистентность и потерю мышечной массы, снижает вентиляцию легочной ткани, а следовательно,

Таблица 2. *Результаты хирургических вмешательств у пациентов анализируемых групп*

Показатель	Группа 1 (до протокола)	Группа 2 (после протокола)	*p*
Длительность операции, мин	185 ± 82	165 ± 48	**0,025**
Объем кровопотери, мл	100 ± 96	50 ± 140	0,436
Осложнения I–II степени, *n* (%)	4 (12)	15 (17)	0,443
Осложнения III–V степени, *n* (%)	11 (33)	11 (13)	**0,013**
Госпитальная летальность, *n* (%)	4 (12)	1 (1)	**0,009**
Медиана послеоперационных койко-дней, сут	10 ± 12	7 ± 10	0,146

и тканевую оксигенацию, повышает риск развития тромбоэмболии [18].

Именно с внедрением в каждодневную практику отделения операций без предшествующей механической подготовки кишечника с ранним энтеральным питанием и скорой активизацией мы связываем отмеченное в нашей работе снижение количества тяжелых послеоперационных осложнений и летальных исходов.

К недостаткам нашего исследования относятся его ретроспективный характер и небольшое число наблюдений в контрольной группе, что может приводить к погрешности в пользу группы исследования. В частности, высокий уровень летальности в исторической когорте пациентов определяется, по всей видимости, ее небольшим размером. Все 4 летальных исхода развились у больных в возрасте от 75 до 88 лет, оперированных 4 различными хирургами, и были обусловлены возникновением ранней спаечной кишечной непроходимости, электротравмой стенки кишки с последующей перфорацией, ущемлением тонкой кишки в окне брыжейки, гематомой в надпеченочном пространстве. При этом, несмотря на то что в контрольной группе операции чаще выполнялись хирургами с обширным опытом колоректальной хирургии, 3 из 4 летальных исходов отмечены после операций менее опытных коллег. В группе исследования единственный летальный исход возник у пациентки 87 лет на фоне несостоятельности анастомоза. В целом, учитывая комплексный характер каждого стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов, проспективные сравнительные исследования представляются практически нереализуемыми. Однако изучение эффективности отдельных компонентов подобных программ, особенно в рамках проспективных регистров пациентов, имеет большое клиническое значение.

Заключение

Применение стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших плановую правостороннюю гемиколэктомию, позволило значительно уменьшить число тяжелых послеоперационных осложнений и летальных исходов. Считаем оправданным рутинное применение этого подхода в данной группе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 236 с. [Oncologic assistance to the population of Russia in 2014. Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. 236 p. (In Russ.)].
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. 226 с. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Eds. by: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow, 2014. 226 p. (In Russ.)].
3. Odermatt M., Miskovic D., Flashman K. et al. Major postoperative complications following elective resections for colorectal cancer decrease long-term survival but not the time to recurrence. Colorectal Dis 2015;17(2):141–9.
4. Лядов К.В., Кочатков А.В., Лядов В.К. Концепция ускоренной послеоперационной реабилитации в лечении опухолевых заболеваний ободочной кишки. Хирургия 2015;(6):84–90. [Lyadov K.V., Kochatkov A.V., Lyadov V.K. Concept of the accelerated post-operation rehabilitation in the treatment of tumor diseases of the segmented intestine. Khirurgiya = Surgery 2015;(6):84–90. (In Russ.)].
5. Kehlet H., Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. Br J Surg 1999;86(2):227–30.
6. Levy B.F., Scott M.J., Fawcett W.J., Rockall T.A. 23-hour-stay laparoscopic colectomy. Dis Colon Rectum 2009;52(7):1239–43.
7. Lassen K., Soop M., Nygren J. et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. Arch Surg 2009;144(10):961–9.
8. TNM classification of malignant tumours. By eds.: L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009. 336 p.
9. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240(2):205–13.
10. Mastracci T.M., Cohen Z., Senagore A. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence-Based Reviews in Surgery. Fast-track programs in colonic surgery. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. Can J Surg 2008;51(1):70–2.
11. Bagnall N.M., Malietzis G., Kennedy R.H. et al. A systematic review of enhanced recovery care after colorectal surgery in elderly patients. Colorectal Dis 2014;16(12):947–56.
12. Holte K., Foss N.B., Svensen C. et al. Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume. Anesthesiology 2004;100(2):281–6.
13. Slim K., Vicaut E., Panis Y., Chipponi J. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. Br J Surg 2004;91(9):1125–30.
14. Walker K.J., Smith A.F. Premedication for anxiety in adult day surgery. Cochrane Database Syst Rev 2009;4:CD002192.
15. Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006;20(3):429–38.
16. Andersen H.K., Lewis S.J., Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. Cochrane Database Syst Rev 2006;4: CD004080.
17. Han-Geurts I.J., Hop W.C., Kok N.F. et al. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery. Br J Surg 2007;94(5):555–61.
18. Kehlet H., Wilmore D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome. Am J Surg 2002;183(6):630–41.

Влияние полноты реализации программы ускоренного выздоровления пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки по поводу рака, на эффективность лечения

С.И. Ачкасов, И.В. Лукашевич, Е.С. Суровегин

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

***Контакты:** Сергей Иванович Ачкасов achkasovy@mail.ru*

***Целью работы** стала оценка непосредственных результатов применения программы ускоренного выздоровления (ПУВ) пациентов, подвергшихся операциям на ободочной кишке, и изучение влияния полноты ее реализации на эффективность лечения.*
***Материалы и методы.** В исследование включены 124 пациента. Первую (основную) группу составили 63 больных, в отношении которых которых была применена ПУВ. Пациенты 2-й (контрольной) группы (n = 61) получали стандартное лечение. Для подсчета процента реализации ПУВ нами разработана формула, учитывающая не только количественную реализацию элементов программы, но и качество выполнения каждого из заявленных элементов.*
***Результаты.** Частота послеоперационных осложнений в группах и подгруппах достоверно не отличалась (1,6 % (n = 1) – в основной и 9,8 % (n = 6) – в контрольной; p = 0,056). Количество послеоперационных койко-дней ниже в основной группе и составила 4,7 ± 0,1 по сравнению с 9,0 ± 0,6 в контрольной (p < 0,0001). Достоверно ниже было и число общих койко-дней в основной группе (7,2 ± 0,1 против 14,1 ± 0,7 в контрольной (p < 0,0001)). Случаев повторной госпитализации и летальности не отмечено. Доля реализации ПУВ в нашей клинике составила от 56,9 до 93,3 %, медиана – 80 %. Число послеоперационных дней у пациентов с реализацией программы на 80 % и более был достоверно ниже, чем у пациентов с реализацией ПУВ < 80 %: 4,3 ± 0,2 против 5,1 ± 0,2, (p < 0,0001).*
***Заключение.** Предложенная ПУВ является эффективным и безопасным методом ведения пациентов, подлежащих хирургическому лечению по поводу рака ободочной кишки. Эффективность лечения, ассоциированная с укорочением сроков пребывания в стационаре, коррелирует с процентом реализации ПУВ.*

***Ключевые слова:** резекция ободочной кишки, программа ускоренного выздоровления, реализация протокола*

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-29-34

Correlation between compliance of enhanced recovery program protocol and efficacy of perioperative care in patients with colon cancer

S.I. Achkasov, I.V. Lukashevich, E.S. Surovegin

A.N. Ryjikh State Scientific Center of Coloproctology; 2 Salyama Adilya St., Moscow, 123423, Russia

***Objective:** to assess ERP implementation results in patients with colon cancer and to reveal correlation between compliance of ERP protocol and efficacy of perioperative care.*
***Materials and methods.** 124 patients were included in the study. Main group consisted of 62 patients with ERP, others were controls. ERP compliance was assessed using original formula which considers number of accomplished elements of the Protocol and quality of performance of each element.*
***Results.** No significant difference between the groups in morbidity was obtained (1.6 % in main group vs 9.8 % controls; p = 0.06). Minor dependence in self-care was obtained in 90.5 % at third post-op day in main group vs 58.0 % in controls (p < 0.0001).*
Postoperative hospital stay was lower in main group (4.7 ± 0.1 vs 9.0 ± 0.6 days; p < 0.0001). Total hospital stay was lower in main group as well (7.2 ± 0.1 vs 14.1 ± 0.7 days; p < 0.0001). No mortality and readmissions occurred. ERP compliance rate was 80.0 % (56.9–93.3 %). Postoperative hospital stay in patients with high protocol compliance (≥ 80 %) was significantly shorter then in patients with low protocol compliance (< 80 %): 4.3 ± 0.2 vs 5.1 ± 0.2; p = 0,005).
***Conclusion.** ERP is effective and safe method of postoperative care in patients after colon resection and the effectiveness of the treatment correlates with protocol compliance rate resulted in shorter hospital stay.*

***Key words:** colon resection, enhanced recovery program, protocol compliance rate*

Введение

Лечение пациентов с опухолевыми заболеваниями толстой кишки, несмотря на расширение арсенала хирургических вмешательств, появление новых инструментария и технологий остается трудоемкой и многогранной проблемой. Разработанная в ГНЦК им. А.Н. Рыжих программа ускоренного выздоровления (ПУВ) колопроктологических больных на основе принципов ускоренного восстановления после оперативного лечения (enhanced recovery after surgery – ERAS) призвана обеспечить быструю реабилитацию пациента в условиях российского стационара. В доступной нам литературе, касающейся данной тематики, исследований, посвященных влиянию процента реализации протоколов (ПРП) с «философией ERAS» на эффективность лечения, не обнаружено, что свидетельствует об актуальности настоящего исследования [1–10].

Целью работы стали оценка непосредственных результатов применения ПУВ у пациентов, подвергшихся операциям на ободочной кишке, и изучение влияния полноты ее реализации на эффективность лечения.

Материалы и методы

В проспективное сравнительное рандомизированное исследование, выполненное в ГНЦК им. А.Н. Рыжих, были включены пациенты, удовлетворяющие следующим критериям:

- необходимость выполнения резекции ободочной кишки с формированием первичного анастомоза;
- согласие пациента на исследование.

Критериями исключения из исследования стали:

- отказ пациента от исследования;
- возраст младше 18 и старше 75 лет;
- наличие сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе;
- местно-распространенный характер опухли и признаки генерализации процесса;
- осложненное течение заболевания;
- необходимость завершения операции формированием кишечной стомы;
- индекс массы тела > 33,9 кг/м^2;
- длительный прием непрямых антикоагулянтов с невозможностью их отмены более чем за 5 дней до операции;
- гигантская вентральная грыжа (грыжа, занимающая 2 или более анатомических области живота);
- прогнозируемый выраженный спаечный процесс после предыдущих операций (состояния после множественных хирургических вмешательств по поводу заболеваний или травм брюшной полости);
- статус по шкале ASA IV и выше;
- наличие психического заболевания.

Критериями выписки были:

- адекватный контроль болевого синдрома с помощью пероральных анальгетиков (оценка болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≤ 3);
- положительный водный баланс, достигаемый приемом жидкости исключительно энтерально;
- отсутствие тошноты и рвоты;
- хорошая переносимость продуктов, относящихся к общему столу;
- способность самостоятельно уверенно передвигаться, осуществлять элементарное самообслуживание (более 85 баллов по шкале Бартела);
- согласие больного на выписку.

После проведения рандомизации методом «конвертов» больные были распределены по группам следующим образом.

В 1-й группе пациентов вели по протоколу ПУВ. Из них в подгруппе 1а пациенты были прооперированы с применением лапароскопических технологий, а в подгруппе 1б – открытым методом.

Во 2-й группе пациентов вели по стандартной методике. В подгруппе 2а больные были оперированы лапароскопическим способом, в подгруппе 2б операцию выполняли лапаротомически.

Показанием к хирургическому вмешательству было наличие рака ободочной кишки с необходимостью ее резекции и формированием первичного анастомоза без превентивной стомы. Сравниваемые группы достоверно не различались по полу, возрасту, статусу по шкале ASA, локализации опухоли, объему и продолжительности операции.

Ниже приведены элементы ПУВ, реализуемые у пациентов, рандомизированных в 1-ю группу, а также представлены данные их перевода в цифровое значение посредством присвоенных каждому действию индексов (табл. 1).

Как видно из табл. 1, многие из элементов ПУВ имеют несколько составляющих. К примеру, пункт 13 программы, оговаривающий необходимость раннего начала энтерального питания, состоит из 5 компонентов: прием 300 мл 10 % раствора глюкозы через 3 ч после операции, прием 200 мл адаптированной питательной смеси через 6–12 ч, прием 400 мл адаптированной питательной смеси в 1-й послеоперационный день, возможность приема плотной пищи по диете № 2 по Певзнеру в течение первых 3 дней после операции и переход на диету № 4 в полном объеме на 4-е послеоперационные сутки, – и представлен формулой:

$$gl_2 + dr_0 + dr_1 + f + af_0.$$

Детализация каждого пункта программы, на наш взгляд, при подсчете ПРП повышает точность расчетов. Кроме того, каждому из 17 заявленных элементов согласно данным литературы и собственному опыту был присвоен определенный уровень значимости (1 – минимальная, 3 – максимальная важность) для про-

Таблица 1. *Перевод элементов программы ускоренного выздоровления в цифровое значение*

Элемент программы	Составляющие элемента программы	Расшифровка индексов тематической карты
1. Информирование пациента о всех этапах лечения, налаживание обратной связи	$i + t_1$	i – информирование пациента о всех этапах лечения, детализация особенностей послеоперационного периода: да – 1; нет – 0; t_1 – время от первичного осмотра в поликлинике ГНЦК им. А.Н. Рыжих до дня госпитализации: < 2 нед – 1; > 2 нед – 0;
2. Отказ от предоперационного голодания	$nutr + gl_1$	nutr – отсутствие ограничений в приеме пищи в предоперационном периоде: да – 1; нет – 0; gl_1 – прием 300 мл 10 % раствора глюкозы за 3 ч до операции: да – 1; нет – 0
3. Отказ от механической подготовки ободочной кишки к операции	col	col – подготовка толстой кишки перед операцией: да – 0; нет – 1
4. Отказ от премедикации опиоидами	$op_1 + op_2$	op_1 – введение наркотических анальгетиков при премедикации: да – 0; нет – 1; op_2 – введение наркотических анальгетиков интраоперационно: да – 0; нет – 1
5. Постановка эпидурального катетера для интраоперационной анальгезии	epid	epid – постановка эпидурального катетера на уровне «стандартно предоперационно»: да – 1; нет – 0
6. Ограничение интраоперационного введения жидкостей	$v_oper_1 + vb_oper_0$	v_oper_1 – объем внутривенно введенных растворов: < 1500 мл – 1; > 1500 мл – 0; vb_oper_0 – водный баланс интраоперационный: «+» – 1; «0» или « – » – 0
7. Отказ от рутинной постановки назогастрального зонда	z_oper + z_postoper	z_oper – постановка зонда интраоперационно: да – 0; нет – 1; z_postoper – постановка зонда в послеоперационном периоде: да – 0; нет – 1
8. Предупреждение послеоперационной тошноты и рвоты	ond	ond – профилактика послеоперационной тошноты и рвоты ондасетроном: да – 1; нет – 0
9. Поддержание оптимальной температуры тела пациента во время операции и в раннем послеоперационном периоде	t тела	t тела – поддержание оптимального температурного режима интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде: да – 1; нет – 0
10. Минимизация операционной травмы органов и тканей	$oper_1 + t_oper_1 + inc_oper_2 + inc_l$	$oper_1$ – лапароскопический доступ – 1; лапаротомный – 0; t_oper_1 – длительность операции: < 180 мин – 1; > 180 мин – 0; inc_oper_2 – операционный разрез поперечный: да – 1; нет – 0; inc_l – длина операционного разреза: < 7 см – 1; > 7 см – 0
11. Отказ от рутинной установки дренажей или раннее их извлечение	dr_1	dr_1 – удаление дренажа в 1-е сутки послеоперационного периода: да – 1; нет – 0
12. Адекватное и своевременное послеоперационное обезболивание	$epid + ksef_2$	epid – наличие функционирующего эпидурального катетера: да – 1; нет – 0; $ksef_2$ – ксефокам вводился в день операции, в 1–3-и послеоперационные сутки включительно: да – 1; нет – 0
13. Раннее начало энтерального питания	$gl_2 + dr_0 + dr_1 + f + af_0$	gl_2 – прием 300 мл 10 % раствора глюкозы через 3 ч после операции: да – 1; нет – 0; dr_0 – прием 200 мл адаптированной питательной смеси через 6–12 ч после операции: да – 1; нет – 0; dr_1 – прием 400 мл адаптированной питательной смеси в 1-й послеоперационный день: да – 1; нет – 0; f – наличие возможности приема плотной пищи по диете № 2 в течение первых 3 послеоперационных суток: да – 1; нет – 0; af_0 – наличие возможности перехода на диету № 4 в полном объеме на 4-е послеоперационные сутки: да – 1; нет – 0
14. Ограничение послеоперационной инфузии	$vv_d_1 + vv_d_2 + vv_d_3$	vv_d_1 – внутривенная инфузия > 1 л в 1-е послеоперационные сутки: да – 0; нет – 1; vv_d_2 – внутривенная инфузия > 1 л во 2-е послеоперационные сутки: да – 0; нет – 1; vv_d_3 – внутривенная инфузия > 1 л в 3-и послеоперационные сутки: да – 0; нет – 1
15. Мобилизация пациента со дня операции	$moving_0 + moving_1$	$moving_0$ – активизация пациента в день операции (самостоятельно сидит на кровати): да – 1; нет – 0; $moving_1$ – самостоятельно сидит и стоит, ходит по палате в сопровождении медицинского персонала на 1-е послеоперационные сутки: да – 1; нет – 0
16. Назначение прокинетиков со дня операции	prokinet	prokinet – прием прокинетиков со дня операции: да – 1; нет – 0
17. Раннее удаление катетеров	$t_vv_0 + t_ur_0 + t_epidur_0$	t_vv_0 – длительность наличия внутривенного катетера: ≤ 72 ч – 1; >72 ч – 0; t_ur_0 – длительность наличия уретрального катетера: ≤ 24 ч – 1; > 24 ч – 0; t_epidur_0 – длительность наличия эпидурального катетера: ≤ 96 ч – 1; > 96 ч – 0

токола. Так, пункту 13, разобранному в качестве примера, было присвоено 3 балла.

Таким образом, промежуточное значение «р» с учетом составляющих из табл. 2 и уровня значимости каждого элемента ПУВ рассчитываются по оригинальной формуле:

$$p = [(i + t_1) / 2] \times 3 + [nutr + gl_1] + col + [(op_1 + op_2)/2] + epid \times 3 + [v_oper_1 + vb_oper_0] + [(z_oper + z_postoper) / 2] + ond \times 3 + t\ тела + [(oper_1 + t_oper_1 + inc_oper_2 + inc_l) / 4] \times 3 + dr_1 + [(epid + ksef_2) / 2] \times 3 + [(gl_2 + dr_0 + dr_1 + f + af_0) / 5] \times 3 + [(vv_d_1 + vv_d_2 + vv_d_3) / 3] \times 2 + [(moving_0 + moving_1) / 2] \times 3 + prokinet \times 2 + [(t_vv_0 + t_ur_0 + t_epidur_0) / 3].$$

Максимальное количество баллов с учетом уровня значимости элементов – 35 (соответствует 100 %), таким образом, ПРП вычисляли посредством обычной пропорции с использованием промежуточного значения р: ПРП = (100 × р)/35.

Для определения эффективности внедренной ПУВ все пациенты, участвовавшие в исследовании, заполняли ряд анкет. Оценку болевых ощущений, начиная со дня операции, проводили с помощью 10-балльной ВАШ, по максимально выраженным в течение дня болевым ощущениям. Также ежедневно осуществляли оценку уровня самообслуживания больного по шкале Бартела. В нашем исследовании оценку 65 из 100 возможных баллов по шкале Бартела мы отметили как первую, при которой пациент был в состоянии выполнять все рекомендации по осуществлению двигательного режима и самообслуживанию в аспекте реализации ПУВ. Помимо этого учитывали и анализировали объективные данные: длительность послеоперационного и общего койко-дней, характер и длительность операции, послеоперационные осложнения, наличие и длительность повторной госпитализации. По истечении 30-дневного периода после операции проводили окончательный анализ полученных данных и расчет ПРП по представленной ранее формуле. Данные заносили в соответствующие графы тематической карты и обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 5.0.

Результаты

С марта 2013 по июнь 2015 г. в исследование были включены 124 пациента, которые после рандомизации были распределены по группам и подгруппам.

Анализ результатов позволил получить данные о возможностях оптимизации периоперационного периода у пациентов, которым выполняли плановые резекции ободочной кишки с формированием анастомоза при реализации протокола ПУВ.

Так, отсутствие специальной подготовки кишки слабительными средствами с сохранением исходного баланса электролитов, активизация пациента в день операции, раннее питье и прием адаптированных питательных смесей, отсутствие инфузионной «перегрузки», сведение к минимуму интраоперационного применения опиоидных анальгетиков обеспечили быстрое восстановление функции желудочно-кишечного тракта. В ранний послеоперационный период устойчивая перистальтика зарегистрирована у большего числа пациентов (n = 53; 84,1 %) основной группы по сравнению с контрольной (n = 36; 59,0 %) (p = 0,003). Одной из значимых составляющих ПУВ является своевременная и адекватная коррекция болевого синдрома в послеоперационном периоде. Здесь была выявлена следующая тенденция: добиться достоверно лучших результатов по коррекции боли в группе, где была применена ПУВ, удалось только на 4-й и 5-й дни после операции: на 4-й день в 1-й и 2-й группах болевой синдром зарегистрирован на уровне 3,1 ± 0,2 и 4,2 ± 0,2 балла соответственно (p = 0,001), на 5-й день – 2,3 ± 0,2 и 3,7 ± 0,2 балла соответственно (p < 0,0001). В 1–3-й дни послеоперационного периода, достоверной разницы в балльной оценке боли выявлено не было, а в день операции и интенсивность болевого синдрома у пациентов 1-й превышала таковую у пациентов 2-й группы. По нашему мнению, более интенсивные боли (5,1 ± 0,3 балла), которые достоверно чаще (p = 0,047) испытывали пациенты 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы (4,2 ± 0,3 балла), связаны с 2 факторами: активная мобилизация в день операции и достоверно более частое использование наркотических обезболивающих препаратов – во 2-й. В 1-й группе только 7 (11 %) больным во время операции вводили наркотические препараты, в то время как во 2-й группе они были применены у 28 (45 %) пациентов (p < 0,0001). Также заслуживает внимания тот факт, что анализ уровня боли в 1-й группе со дня операции и до 5 дня послеоперационного периода статистически значимых различий не выявил. Следовательно, лапароскопический способ проведения вмешательства изолированно не влиял на уровень боли пациентов, которых вели по протоколу ПУВ.

Другим неоспоримым преимуществом ПУВ является более ранняя двигательная активность в сочетании с быстрым восстановлением всех элементарных навыков самообслуживания. Пациенты, периоперационное ведение которых осуществлялось по протоколу ПУВ, достоверно раньше начинали переходить от умеренной степени зависимости от окружающих к легкой, что было подтверждено большим числом больных с балльной оценкой в 70 баллов и более по шкале Бартела. Так, в 1-й группе уже на 3-й день послеоперационного периода зависимость пациентов от окружающих имела тенденцию к легкой у 57 (90,5 %) больных по сравнению со 2-й группой, где таких пациентов было 35 (58 %) (p < 0,0001). Такая же достоверно значимая разница между группами по данному показателю сохранялась на 4-е и 5-и сутки послеоперационно-

го периода. Именно сочетание хорошей физической активности с адекватным контролем болевых ощущений у пациентов основной группы на 4-е и 5-е послеоперационные дни позволяло раньше выписывать их из стационара.

Об эффективности применения ПУВ свидетельствует достоверно меньшее число послеоперационных койко-дней в 1-й группе, в которй оно составило 4,7 ± 0,1 дня по сравнению с 9,0 ± 0,6 дня при стандартном ведении ($p < 0,0001$). Статистически значимая разница в пользу сокращения времени пребывания в стационаре после операции в подгруппах с применением ПУВ и разными оперативными доступами сохранена: в подгруппе 1а послеоперационные койко-дни составили 4,1 ± 0,2 по сравнению с 7,3 ± 0,4 в подгруппе 2а ($p < 0,0001$). В подгруппе 1б послеоперационные койко-дни составили 5,3 ± 1,0 по сравнению с 10,9 ± 1,1 в подгруппе 2б ($p < 0,0001$).

Общее число койко-дней у пациентов 1-й группы, в которой применяли ПУВ, было достоверно меньше, чем во 2-й: 7,2 ± 0,1 и 14,1 ± 0,7 соответственно ($p < 0,0001$). То же справедливо и для группы лапароскопического доступа, в которой общая продолжительность пребывания в стационаре в подгруппах 1а и 2а составила 6,6 ± 0,2 и 12,5 ± 0,7 дней соответственно ($p < 0,0001$), и для группы лапаротомии: 1б по сравнению с 2б – 7,9 ± 0,2 и 15,8 ± 1,2 дней соответственно ($p < 0,001$), что свидетельствует об эффективности ПУВ вне зависимости от характера оперативного доступа.

Следует особо отметить, что послеоперационные осложнения зарегистрированы только у 1 (1,6 %) пациента основной группы по сравнению с 6 (9,8 %) больными 2-й группы, хотя эта разница недостоверна ($p = 0,056$). Характер осложнений согласно классификации Clavian–Dindo в группах и подгруппах представлены в табл. 2.

Летальности в обеих группах не зарегистрировано. Ни одного из пациентов, участвовавших в исследовании, в 30-дневный период после операции повторно не госпитализировали.

В силу ряда обстоятельств 100 % реализации ПУВ пациентов не удалось добиться ни в одном случае. Диапазон ПРП, рассчитанный по оригинальной формуле, в 1-й группе составил 56,9–93,3 %; медиана – 80,0 %. ПРП в промежутке от 80,0 до 93,3 % имели 32 (50,8 %) пациента группы оптимизированного протокола, у 31 (49,2 %) больного реализация программы была в диапазоне от 56,9 до 78,9 %. При сравнении результатов лечения у пациентов с бóльшим ПРП (80,0–93,3 %) было выявлено достоверно меньшее количество послеоперационных койко-дней – 4,3 ± 0,2 по сравнению с пациентами с меньшим ПРП (56,9–78,9 %) – 5,1 ± 0,2 соответственно ($p = 0,0048$) и меньший общий койко-день – 6,8 ± 0,3 и 7,6 ± 0,2 соответственно ($p = 0,0024$). Коэффициент корреляции Спирмена для величин послеоперационного койко-дня и ПРП (0,47) свидетельствует о наличии обратной корреляционной зависимости средней силы ($p < 0,0001$). Для общего койко-дня также имеется статистически значимая обратная связь с ПРП: коэффициент корреляции Спирмена составил 0,41 ($p = 0,0007$).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют преимущество применения ПУВ при выполнении как лапароскопических, так и открытых вмешательств, о чем свидетельствует сокращение послеоперационных койко-дней в группе ПУВ по сравнению с группой

Таблица 2. *Количество и характер послеоперационных осложнений в группах и подгруппах*

Осложнения, степень по Clavian–Dindo, клиническая характеристика	Группа/подгруппа					
	1-я, *n* = 63	2-я, *n* = 61	1а, *n* = 32	2а, *n* = 31	1б, *n* = 31	2б, *n* = 30
Степень I, нагноение послеоперационной раны	0	1 (1,6 %)	0	0	0	1 (3,3 %)
	*p** = 0,492		–		*p** = 0,492	
Степень II, пароксизм мерцательной аритмии, острый панкреатит, послеоперационный парез тонкой кишки	1 (1,6 %)	2 (3,2 %)	1 (3,1 %)	2 (6,4 %)	0	0
	*p** = 0,615		*p** = 0,613		–	
Степень IIIb, несостоятельность анастомоза	0	2 (3,3 %)	0	0	0	2 (6,6 %)
	*p** = 0,240		–		*p** = 0,237	
Степень IVa, тромбоэмболия легочной артерии	0	1 (1,6 %)	0	1 (3,2 %)	0	0
	*p** = 0,492		*p** = 0,492		–	
Всего	*1 (1,6 %)*	*6 (9,8 %)*	*1 (3,1 %)*	*3 (9,7 %)*	*0*	*3 (10,0 %)*
	*p** = 0,056*		*p** = 0,354*		*p** = 0,11*	

**Расчет значения p производили с помощью теста Фишера.*

стандартного ведения (4,7 ± 0,1 и 9,0 ± 0,6 соответственно ($p < 0,0001$)), что сопоставимо с результатами исследования европейских центров, в которых реализуются программы FT и ERAS [2, 4, 8–10]. Учитывая сохраненную для подгрупп с одинаковым хирургическим доступом тенденцию в пользу пациентов, пролеченных по ПУВ, можно сделать вывод об эффективности данной программы вне зависимости от оперативного доступа и рекомендовать ее реализацию в стационарах, где нет возможности выполнения лапароскопически ассистированных операций. С учетом статистически значимой разницы при анализе послеоперационных койко-дней в 1-й группе, в которой все пациенты велись по ПУВ, в пользу пациентов с лапароскопическим доступом – 4,1 ± 0,2 дня по сравнению с пациентами с лапаротомией – 5,3 ± 1,0 дня соответственно ($p < 0,0001$), можно заключить, что лапароскопический доступ, при возможности его реализации, все же предпочтительнее лапаротомного. Также отмечено уменьшение балльной оценки выраженности послеоперационной боли на 5-й послеоперационный день в группе ПУВ по сравнению с группой стандартного ведения – 2,3 ± 0,2 и 3,7 ± 0,2 балла соответственно ($p < 0,0001$). Более раннее восстановление, выражающееся в снижении зависимости от окружающих, оцененное с помощью шкалы Бартела, также ассоциировано с программой ускоренного выздоровления, где на 3-й день послеоперационного периода зависимость пациентов от окружающих была легкой у 57 (90,5 %) больных, в то время как при стандартном ведении таких пациентов было 35 (58 %) ($p < 0,0001$).

С учетом отсутствия статистически значимой разницы в частоте послеоперационных осложнений в 1-й и 2-й группах – 1 (1,6 %) и 6 (9,8 %) соответственно ($p = 0,056$), отсутствия летальности и повторной госпитализации в 30-дневный период после операции у больных, участвовавших в исследовании, можно говорить о безопасности применения ПУВ и адекватности сроков выписки пациентов с резекцией ободочной кишки и формированием анастомоза, что также сопоставимо с результатами аналогичных исследований в англоязычной литературе [2, 3, 5, 7, 8].

Полученные результаты подтверждают тезис, что ПУВ больных – это не устойчивый набор элементов с доказанной эффективностью, а динамичный механизм их реализации в зависимости от конкретной клинической ситуации, состояния пациента, психологической готовности врачебной и сестринской команды к внедрению ПУВ в практику, материально-технических возможностей лечебного учреждения.

Однако следует отметить, что мы не нашли аналога учета ПРП в медицинской литературе, посвященной проблеме ускоренного выздоровления онкологических пациентов, перенесших операцию на ободочной кишке, и не смогли сравнить результаты, полученные нами при использовании оригинальной формулы, представленной ранее, но продемонстрировать их считаем необходимым. Мы получили прямую корреляционную зависимость между ПРП ПУВ и эффективностью лечения, эквивалентом которой было статистически достоверное сокращение послеоперационного и общего койко-дней без увеличения количества осложнений, с нулевой послеоперационной летальностью и отсутствием повторной госпитализации.

Заключение

Предложенная ПУВ является эффективным и безопасным методом ведения пациентов, подлежащих хирургическому лечению по поводу рака ободочной кишки. Эффективность лечения, ассоциированная с укорочением времени пребывания в стационаре, коррелирует с ПРП ускоренного восстановления.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bagnall N.M., Malietzis G., Kennedy R.H. et all. A systematic review of enhanced recovery care after colorectal surgery in elderly patients. Colorectal Dis 2014;16(12):947–56.
2. Basse L., Thorbol J.E., Thorbøl J.E. et al. Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. Dis Colon Rectum 2004;47(3):271–8.
3. Francis N.K., Mason J., Salib E. Factors predicting 30 day readmission after laparoscopic colorectal cancer surgery within anenhanced recovery programme. Colorectal Dis 2015;17(7):148–54.
4. Hendry P.O., Hausel J., Nygren J. et al. Determinants of outcome after colorectal resection within an enhanced recovery programme. Br J Surg 2009;96(2):197–205.
5. Jottard K.J. C., van Berlo C., Jeuken L. et al. Changes in outcome during implementation of a Fast-track colonic surgery project in a university-affiliated general teaching hospital: advantages reached with ERAS (Enhanced Recovery After Surgery project) over a 1-year period. Dig Surg 2008.;25(5):335–8.
6. Kehlet H., Wilmore D.W. Fast-track surgery. Br J Surg 2005;92(4):3–4.
7. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence – based surgical care and the evolution of fast-track surgery. Ann Surg 2008;248(2):189–99.
8. Li M.Z., Xiao L.B., Wu W.H. et al. Meta-analysis of laparoscopic versus open colorectal surgery within fast-track perioperative care. Dis Colon Rectum 2012;55(7):821–7.
9. Muller S., Zalunardo M.P., Hubner M.A. et al. A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery. Gastroenterology 2009;136(3):842–7.
10. Nygren J., Soop M., Thorell A. et al. An enhanced-recovery protocol improves outcome after colorectal resection already during the first year: a single-center experience in 168 consecutive patients. Dis Colon Rectum 2009;52(5):978–85.

Предоперационное прогнозирование и интраоперационная профилактика острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени по поводу метастатического колоректального рака

А.Д. Каприн[1], Д.В. Сидоров[1], Н.А. Рубцова[1], А.В. Леонтьев[1], М.В. Ложкин[1], Л.О. Петров[1], Т.Н. Лазутина[1], Н.А. Гришин[1], И.В. Пылова[1], А.Г. Исаева[2]

[1]ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
[2]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

***Контакты:** Леонид Олегович Петров leonid_petrov@mail.ru*

***Цель исследования** – улучшение результатов лечения больных метастатическим раком печени за счет снижения риска развития пострезекционной печеночной недостаточности на основании оценки функциональных резервов печени.*
***Материалы и методы.** Исследование включало 2 независимые выборки пациентов, оперированных по поводу метастатического поражения печени в отделении абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена. В 1-ю были включены 47 пациентов, которым помимо стандартного алгоритма обследования проводили ^{13}С-метацетиновый дыхательный тест и динамическая сцинтиграфия печени на предоперационном этапе.*
Больным 2-й группы (n = 30) выполняли стандартные клиническое и лабораторное обследования, но не проводили предоперационной оценки функционального резерва печени; показатели общего билирубина, альбумина и протромбинового времени не выявили снижения функции печени. Пострезекционная печеночная недостаточность устанавливалась на основании критерия 50/50 при оценке на 5-й день после операции.
***Результаты.** Анализ операционных характеристик функциональных тестов показал абсолютную чувствительность ^{13}С-метацитинового дыхательного теста (SE ≥ 100 %) и прогностическую ценность отрицательного результата (–VP ≥ 100 %) при комплексном применении 2 диагностических методов.*
Частота возникновения пострезекционной острой печеночной недостаточности в исследуемой группе достоверно в 2,2 раза ниже, чем в контрольной, – 10,6 и 23,3 % соответственно (p < 0,001).
***Заключение.** Сочетание предоперационной динамической сцинтиграфии печени с проведением ^{13}С-метацетинового дыхательного теста позволяет провести комплексную оценку функционального резерва печени и может значительно улучшить предоперационную оценку и послеоперационные результаты анатомических резекций у больных с метастатическим поражением печени.*

***Ключевые слова:** резекция печени, пострезекционная печеночная недостаточность, функциональные тесты*

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-35-39

Preoperative prediction and prevention of intraoperative acute liver failure after major liver resection for metastatic colorectal cancer

A.D. Kaprin[1], D.V. Sidorov[1], N.A. Rubtsova[1], A.V. Leont'ev[1], M.V. Lozhkin[1], L.O. Petrov[1], T.N. Lazutina[1], N.A. Grishin[1], I.V. Pylova[1], A.G. Isaeva[2]

[1]P.A. Herzen Moscow Oncological Research Institute of the Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

***Objective:** improve the results of treatment of patients with metastatic cancer of liver by reducing the risk of post-resection liver failure based on the assessment of liver functional reserve.*
***Materials and methods.** The study included 2 independent samples of patients underwent surgery for liver metastases in the department of abdominal oncology at the P.A. Herzen Moscow Oncological Research Institute. Group 1 included 47 patients: in addition to the standard treatment algorithm they underwent ^{13}C methacetin breath test and dynamic scintigraphy of liver in the preoperative stage.*
Patients from the group 2 (n = 30) underwent standard clinical and laboratory examination, without preoperative evaluation of liver functional reserves; the level of total bilirubin, albumin and prothrombin time showed no decrease in liver function. Post-resection liver failure was established based on 50/50 criterion when evaluated on the 5th postoperative day.
***Results.** The analysis of operational characteristics of functional tests showed absolute sensitivity of ^{13}C methacetin breath test (SE ≥ 100 %) and negative predictive value (–VP ≥ 100 %) in case of integrated application of 2 diagnostic methods.*
An incidence of post-resection acute liver failure in the study group was significantly 2.2-fold lower than in the control group – 10.6 % and 23.3 %, respectively (p < 0.001).

Conclusion. *Combination of preoperative dynamic scintigraphy of liver with ^{13}C methacetin breath test allows to perform comprehensive assessment of liver functional reserves, and it can greatly improve preoperative assessment and postoperative results of anatomic resections in patients with liver metastases.*

Key words: *liver resection, post-resection liver failure, functional tests*

Введение

Полные циторедуктивные операции при резектабельных и потенциально резектабельных метастазах колоректального рака в печень позволяют излечить до половины пациентов [1–3]. Обширные резекции печени (ОРП) в сочетании с современными режимами химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком являются наиболее эффективными методами лечения с ожидаемой 5-летней продолжительностью жизни в 20–58 % наблюдений [2, 4, 5] и безрецидивной выживаемостью около 22–42 % [4, 5]. При этом, выполняя ОРП, необходимо учитывать вариант повторной операции при внутрипеченочном рецидиве заболевания [6]. По результатам ряда исследований [2, 5], при рецидивах метастазов колоректального рака в печень, повторные резекции ассоциированы с вполне удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами.

Возможность обширных резекций основана на уникальной регенеративной способности печени [1, 3, 5, 6], позволяющей удалять до 85 % ее объема, в связи с чем особую важность приобретает оценка функционального состояния и функциональных резервов печени в целях предупреждения послеоперационной печеночной недостаточности, являющейся наиболее частой причиной летальных исходов после обширных резекции печени (18–80 %) [6].

С учетом активного развития хирургической гепатологии (во многом на фоне достижений современной лекарственной терапии опухолей) можно предположить, что число пациентов, попадающих в группу риска развития пострезекционной острой печеночной недостаточности (ПРОПН), будет прогрессивно увеличиваться. В этой связи необходимо дальнейшее совершенствование как методов предоперационной оценки анатомической и функциональной состоятельности остающейся паренхимы печени, так и методов интра- и послеоперационной профилактики возникновения печеночной недостаточности.

Материалы и методы

В период с 2011 по 2014 г. в отделении абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена предоперационная оценка функциональных резервов печени была выполнена 98 пациентам с метастазами колоректального рака в печень.

В исследуемую группу вошли 47 пациентов, прошедших комплексную предоперационную оценку функции печени с помощью гепатосцинтиграфии в сочетании с ^{13}C-метацетиновым дыхательным тестом. Средний возраст больных составил 58,6 ± 8,7 (38–76) года, медиана – 59 лет. Распределение по полу было следующим: 24 женщины и 23 мужчины. Всем пациентам планировали выполнение анатомических резекций печени по поводу метастазов колоректального рака в печень.

Каждый больной проходил стандартные клиническое и лабораторное обследования, при этом показатели общего билирубина, альбумина и протромбинового времени не выявили снижения функции печени.

Предоперационная профилактика пострезекционной острой печеночной недостаточности

При планировании ОРП в алгоритм обследования пациентов была включена динамическая сцинтиграфия печени и ^{13}C-метацетиновый дыхательный тест. Исследование проводили в рамках научного протокола.

Динамическая сцинтиграфия позволяет оценить количественно как общую, так и локальную функции печени в остаточном объеме по результатам волюметрии. Этот метод исследования используется также для оценки состояния ретикулоэндотелиальной системы и барьерной функции печени, ее формы, размеров и нарушений анатомо-морфологической структуры при опухолях, циррозах, гепатитах и других заболеваниях органа.

Специальной медикаментозной и/или диетологической подготовки не требуется. Используемый препарат – ^{99}mTc-Технефит. Исследование выполняется в положении пациента лежа на спине неподвижно по отношению к детекторам. Внутривенно вводится препарат ^{99}mTc-Технефит, после чего проводят динамическую запись в течение 15 мин, далее – запись статических изображений в передней, задней, и правой боковой проекциях в течение 30 мин. Поглощение радиофармпрепарата (РФП) остаточным объемом печени (FRL-F) просчитывается путем деления поглощения внутри очерченного остаточного объема на общепеченочное и представления полученного результата в виде процента в минуту на площадь (%/мин/м^2).

Дыхательный ^{13}C-метацетиновый тест является динамическим экскреционным методом оценки функционального объема печени, как у пациентов со здоровой печенью, так и у пациентов со злокачественными новообразованиями при наличии сопутствующего заболевания печени. Принцип метода состоит в том, что ^{13}C-метацетин подвергается в печени ферментативному диметилированию и декарбоксилированию при участии микросомальных ферментов цитохрома P450. Конечным продуктом метаболизма ^{13}C-метаце-

тина является $^{13}CO_2$, интенсивность элиминации которого через легкие позволяет судить о функциональном состоянии микросомальных энзимных систем гепатоцитов. В ходе теста необходимо получить 10 дыхательных проб: исходную (до приема тестового завтрака – 75 мг ^{13}С-метацетина, растворенного в дистиллированной воде), еще 6 проб в течение 1-го часа (каждые 10 мин) и 3 – в течение 2-го часа (каждые 20 мин). Дыхательные пробы анализируют на инфракрасном спектрометре Iris Wagner (Германия). Результаты представляются в графической форме. Выводы о наличии или отсутствии нарушения функции печени делают на основании сопоставления кривой суммарной концентрации $^{13}CO_2$ к исходу 120-й минуты исследования с кривыми, полученными при обследовании здоровых добровольцев, показатели которых отражают верхнюю и нижнюю границы нормы [7].

Дефиниция пострезекционной острой печеночной недостаточности

ПРОПН устанавливали как отношение протромбинового индекса < 50 % и общего билирубина > 50 ммоль/л на 5-й день после операции.

Техника оперативных вмешательств

Резекции печени в исследуемой группе проводили с использованием модифицированного воротного доступа прицельным выделением и обработкой глиссоновых ножек. В ходе выполнения обширных анатомических резекций печени ключевыми моментами операции являются выделение гилюсных и глиссоновых элементов (в том числе – интрапаренхиматозно), а также последующее уверенное, но деликатное разделение паренхимы печени по линии резекции. Выполнение сегментарных резекций по истинным анатомическим границам сегментов также невозможно без выделения и интрапаренхиматозной обработки отдельных глиссоновых пучков. Диссекцию паренхимы печени проводили в плоскости глиссоновой ножки резецируемой доли печени. При необходимости выполнения сегментных резекций печени осуществляли доступ к секторальным ножкам. Маневр Прингла не применяли.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с применением пакетов прикладных программ Statistical Package for Social Sciences (version 20.02; SPSS Inc) и Statistica 12.5. При сравнении разнородных данных (гепатосцинтиграфии и ^{13}С-метацетинового дыхательного теста) использовали унифицированную балльную шкалу оценки результатов. Определение эффективности диагностических методов и ее количественную оценку проводили посредством построения характеристический кривых (ROC, Receiver Operating Characteristic) и расчета площади под ними (AUC, Area Under Curve). Корреляционный анализ переменных выполняли с применением коэффициента корреляции Пирсона. Двусторонняя корреляция считалась значимой при $p < 0,01$. Согласованность измерений описана с помощью метода Блэнда–Алтмана. Характеристики пациентов были отражены как значение ± стандартное отклонение и сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни и простого t-критерия Стьюдента, значимость критериев считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе у 33 (70,2 %) пациентов установлено нарушение функции печени по данным ^{13}С-метацетинового теста. Результаты сцинтиграфии обнаружили снижение выделительно-поглотительной функции печени у 20 (42,5 %) обследованных. Следует отметить, что у всех 11 (23,4 %) больных со стойким снижением аккумуляции РФП и признаками печеночной недостаточности по данным сцинтиграфии было выявлено значительное снижение кумулятивной дозы ^{13}С-метацетинового теста.

По данным обоих исследований зарегистрированы 10 (21,3 %) пациентов без нарушения печеночной функции.

Во время статистической обработки выявлена прямая высокая корреляционная зависимость ($r = 0,81$; $p < 0,001$) между показателями ^{13}С-метацетинового дыхательного теста и результатами динамической сцинтиграфии печени у больных с метастатическими опухолями.

Операционные характеристики функциональных тестов таковы: метацетиновый тест показал абсолютную чувствительность (SE ≥ 100 %), сцинтиграфия печени – высокую специфичность (SP ≥ 73 %), комплексное применение обоих диагностических методов обеспечивало абсолютную прогностическую ценность отрицательного результата (–VP ≥ 100 %) (табл. 1).

На основании данных чувствительности и специфичности построена ROC-кривая, которая показывает зависимость количества верно установленных случаев снижения выделительно-поглотительной функции печени от количества неверно диагностированных отрицательных случаев. Количественная оценка ROC-кривой путем расчета площади под ней (AUC) продемонстрировала высокое и хорошее качество метацетинового теста и сцинтиграфии печени (AUC = 0,85 и 0,7; 95 % доверительный интервал 0,7–0,98 и 0,5–0,86 соответственно).

Сравнение результатов тестов методом Блэнда–Алтмана показало среднюю разность между измерениями, равную –0,02, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Оценки функционального резерва печени, полученные обоими способами, хорошо согласуются друг с другом.

Послеоперационный период

ПРОПН развилась у 5 (10,6 %) из 47 пациентов исследуемой группы. У них зарегистрирован достоверно

Таблица 1. *Информативность диагностических методов в оценке риска возникновения пострезекционной печеночной недостаточности*

Показатель	Метацетиновый тест	Сцинтиграфия печени
Чувствительность (SE, sensitivity)	100 %	68 %
Специфичность (SP, specificity)	45 %	73 %
Диагностическая точность (AC, accuracy)	47 %	71 %
Прогностичность положительного результата (+VP, positive predictive value)	26 %	27 %
Прогностичность отрицательного результата (–VP, negative predictive value)	100 %	93 %
LR+ likelihood ratio for positive test result	1,7	1,9
LR– likelihood ratio for negative test result	0	0,4

более высокий уровень общего билирубина ($p = 0,006$) и низкий протромбиновый индекс ($p = 0,007$) на 5-е послеоперационные сутки. Возникновение ПРОПН не было ассоциировано с индексом массы тела и возрастом обследованных ($p = 0,09$).

По данным van den Broek и соавт., к факторам, достоверно влияющим на пострезекционную печеночную недостаточность, относят также продолжительность операции и увеличенный объем кровопотери [8]. Представленное исследование выявило отсутствие зависимости ПРОПН от интраоперационной кровопотери и длительности хирургического вмешательства у наблюдаемой когорты пациентов ($p = 0,001$).

Контрольная группа

Для сравнения эффективности результатов комплексного лечения у пациентов с метастатическим раком печени в исследование также была включена контрольная группа ($n = 30$).

В период с 2005 по 2009 г. больных контрольной группы наблюдали и проводили им лечение по поводу метастатического поражения печени. Все пациентам проводили стандартные клиническое и лабораторное обследования, но не проводили предоперационную оценку функционального резерва печени, при этом показатели общего билирубина, альбумина и протромбинового времени не выявили снижения функции печени.

Пациентам, в отношении котрых применяли традиционные методики оперативных вмешательств, выполнены обширные резекции печени (21 (66 %) – гемигепатэктомия, 8 (31 %) – анатомическая бисегментэктомия, 1 (3 %) – множественная атипичная резекция печени).

У контрольной группы пациентов применялся традиционный воротный доступ. После выполнения сосудистой изоляции резецируемой части печени (в подавляющем большинстве случаев – доли печени) проводили диссекцию паренхимы в пределах ишемизированной зоны (5–10 мм от линии демаркации). В случае невозможности достижения адекватного гемостаза непосредственно в момент диссекции паренхимы использовали маневр Прингла. Пострезекционная печеночная недостаточность развилась у 7 (23,3 %) из 30 пациентов контрольной выборки.

Обсуждение

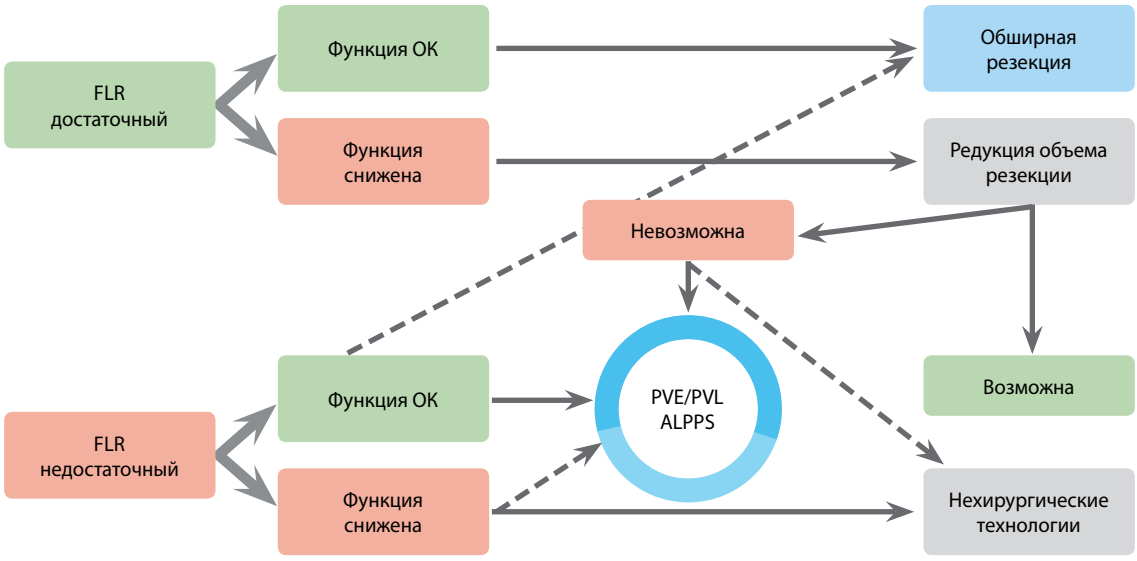
В исследуемой группе достигнуто снижение частоты развития ПРОПН в 2,2 раза по сравнению с контрольной (10,6 и 23,3 % соответственно). Оценка влияния техники выполнения ОРП на объем интраоперационной кровопотери продемонстрировала статистически значимое снижение среднего объема кровопотери в группе больных, оперированных по модифицированной методике (табл. 2). Помимо этого, в данной группе пациентов удалось исключить использование маневра Прингла по сравнению с контрольной группой (30,0 %).

Таблица 2. *Сравнение пост- и интраоперационных параметров у пациентов в исследуемой и контрольной группах*

Показатель	Исследуемая группа ($n = 47$)	Контрольная группа ($n = 30$)	p
Пострезекционные лабораторные показатели			
Общий билирубин	21,3 ± 20,3	50,3 ± 28,3	0,022
Протромбиновый индекс	59,6 ± 17,6	40,1 ± 21,2	0,67
Международное нормализованное отношение	1,3 ± 0,4	1,4 ± 0,2	0,3
Интраоперационные показатели			
Кровопотеря, мл	814,5 ± 824,7	5109,0 ± 5411,4	< 0,001
Длительность операции, мин	284,9 ± 94	403,0 ± 108,4	< 0,001
Маневр Прингла, да/нет	0/53	9/30	–
ПРОПН (критерий 50/50)	5 (10,6 %)	7 (23,3 %)	< 0,001

По результатам проведенного исследования был выработан алгоритм хирургического лечения пациентов с метастатическим раком печени (см. рисунок), неотъемлемыми этапами которого являются комплексная дооперационная оценка как анатомической, так и функциональной состоятельности остающейся паренхимы печени с дальнейшей выработкой стратегии хирургического лечения.

Согласно полученным результатам и накопленному опыту решение в пользу анатомических бисегментэктомий с возможностью онкологически оправданной



Стратегия хирургического лечения пациентов с метастатическим раком печени

редукции объема резекции печени у пациентов со сниженным функциональным резервом и выполнение двухэтапных резекций печени с лигированием/эмболизацией правой ветви воротной вены (PVL/PVE) и ALPPS (*"in situ split"*) у пациентов с недостаточным объемом остающейся паренхимы печени при нормальной и нарушенной функциях печени позволяют предупредить и исключить развитие послеоперационной печеночной недостаточности.

Выводы

По результатам исследования установлена высокая прямая корреляция между результатами ^{13}C-метацетинового дыхательного теста и гепатосцинтиграфии у больных с метастатическими злокачественными опухолями печени. Анализ информативности дыхательного теста и динамической сцинтиграфии печени у больных с метастазами колоректального рака в печень показал высокое качество данных диагностических методов.

Уровень прогностической ценности и диагностической точности повышается при комплексном применении ^{13}C-метацетинового дыхательного теста и динамической сцинтиграфии печени.

Внедрение комплексной предоперационной оценки функции печени в алгоритм хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением печени с последующей выработкой персонализированной стратегии в выборе объема и методов оперативного вмешательства позволили предупредить возникновение пострезекционной печеночной недостаточности у больных с метастатическим раком печени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lin T.Y., Lee C.S., Chen C.C. et al. Regeneration of human liver after hepatic lobectomy studied by repeated liver scanning and repeated needle biopsy. Ann Surg 1979;190(1):48–53.
2. Vauthey J.N., Ellis L.M., Ellis V. et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004;239(6):818–25.
3. Pawlik T.M., Schulick R.D., Choti M.A. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. Oncologist 2008;13(1):51–64.
4. de Haas R.J., Wicherts D.A., Flores E. et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg 2008;248(4):626–37.
5. Donohue J.H., Que F.G., Farnell M.B. et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? Ann Surg 2007;246(2):183–91.
6. Shoup M., Gonen M., D'Angelica M. et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. J Gastrointest Surg 2003;7:325–30.
7. Сидоров Д.В., Рубцова Н.А., Леонтьев А.В. и др. Методы оценки функционального статуса печени при планировании анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы. Исследования и практика в медицине 2015;2(1):13–20. [Sidorov D.V., Rubtsova N.A., Leontiev A.V. et al. Methods of evaluation of the functional status of the liver when planning anatomic resections in case of initial and metastatic tumors: modern status of the problem, own experience and prospects. Issledovaniya i praktika v meditsine = Studies and Practice in Medicine 2015;2(1):13–20. (In Russ.)].
8. van den Broek M.A., Olde Damink S.W., Dejong C.H. et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver. Liver International 2008;28(6):767–80.

Отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки

Ж.М. Мадьяров[1], А.О. Расулов[1], Ю.А. Барсуков[1], С.И. Ткачев[2], Д.В. Кузьмичев[1], С.С. Гордеев[1], А.Г. Малихов[1], М.Ю. Федянин[3]

[1]Отделение проктологии,
[2]отделение радиационной онкологии,
[3]отделение клинической фаракологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава Росссии;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

***Контакты:** Арсен Османович Расулов arsen69@list.ru*

***Цель исследования** – сравнительная оценка отдаленных онкологических результатов хирургического и комбинированного лечения больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.*
***Материалы и методы.** В исследование включали мужчин и женщин старше 18 лет с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки, стадией опухолевого процесса T1–4aN0–2M0, локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки. В группе А проводили предоперационную химиолучевую терапию в разовой очаговой дозе 5 Гр, суммарной очаговой дозе 25 Гр на фоне химиотерапии капецитабином 850 мг/м² 2 раза в сутки внутрь с последующим оперативным вмешательством. В группе В проводили только хирургическое лечение. Проведен анализ отдаленных результатов комплексного лечения по местным рецидивам, отдаленным метастазам, общей и безрецидивной выживаемости.*
***Результаты.** С января 2004 по декабрь 2014 г. нами был отобраны 227 архивных историй болезней пациентов с верхнеампулярным раком прямой кишки. Проследить отдаленные результаты лечения удалось у 217 (96,6 %) пациентов. В группе А прослежены 98 (95,1 %) пациентов, в группе В – 119 (96,7 %). Местные рецидивы в группе А возникли у 1 (1,2 %) больного, в группе В – у 3 (2,5 %) (p = 0,413). Отдаленные метастазы в группе А развились у 10 (10,2 %) пациентов, в группе В – у 15 (12,6 %) (p = 0,581). В группе А показатель общей выживаемости составил 90,6 %, а безрецидивной – 89,6 %; в группе В – 82,8 и 81,9 % соответственно (p = 0,46).*
***Заключение.** Применение хирургического метода лечения с соблюдением всех онкологических принципов у пациентов с верхнеампулярной локализацией и I–III стадией опухолевого процесса является обоснованным.*

***Ключевые слова:** рак верхнеампулярного отдела прямой кишки, комбинированное лечение, местный рецидив, отдаленные метастазы, общая и безрецидивная выживаемость*

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-40-46

Long-term outcomes of surgical and combined treatment of patients with upper rectum cancer

Zh.M. Mad'yarov[1], A.O. Rasulov[1], Yu.A. Barsukov[1], S.I. Tkachev[2], D.V. Kuz'michev[1], S.S. Gordeev[1], A.G. Malikhov[1], M.Yu. Fedyanin[3]

[1]Department of Proctology,
[2]Department Radiation Oncology,
[3]Department of Clinical Pharmacology N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

***Background.** Comparative assessment of long-term oncologic outcomes of surgical and combined treatment of patients with upper rectal cancer.*
***Materials and methods.** Patients aged > 18 with histologycally verified upper T1–4N0–2M0 rectal cancer were included. In group A patients received neoadjuvant chemoradiotherapy 25 Gy in 5 Gy fractions with capecitabine 850 mg/m² bid per os on radiation days and surgery. In group B patients received surgery alone.*
***Results.** From january 2004 to december 2014, we selected 227 archival cases of patients with upper rectal cancer. Group A was 103 patients (45.4 %) in group B – 123 (54.6 %). We traced long-term results of treatment in 217 (96.6 %) patients. In the group A was 98 (95.1 %) patients, in the group B – 119 (96.7 %) patients. Local recurrence occurred in group A – 1 (1.2 %) patient, in group B – 3 (2.5 %) patients (p = 0.413). The frequency of distant metastases developed in group A in 10 (10.2 %) patients and in group B – 15 (12.6 %) patients (p = 0.581). Overall survival in group A was 90.6 %, and the disease-free survival – 89.6 %, in group B – 82.8 % and 81.9 %, respectively (p = 0.46).*
***Conclusions.** Surgical treatment of patients with upper rectal cancer stage I–III, in compliance with all oncological principles is justified.*

***Key words:** upper rectal cancer, combined treatment, local recurense, distant metastasis, overal survival, disease-free survival*

Введение

По данным литературы, за последние 10 лет отмечается стремительный рост заболеваемости раком прямой кишки по всему миру. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, в предстоящие годы злокачественые опухоли данной локализации возникнут у каждого 16–17-го жителя планеты. В большинстве прогрессивных стран мира колоректальный рак занимает 2–3-е место. В России рак толстой и прямой кишки за 20-летний промежуток переместился в структуре онкологической заболеваемости с 6-го на 3-е место у мужчин (8 %) после рака легкого (26 %) и желудка (14 %), у женщин (11 %) после рака молочной железы (18 %) и кожи (13 %). Что касается смертности от рака прямой кишки, в общей массе онкологических заболеваний данный показатель равен 4 и 6 % у мужчин и женщин соответственно [1, 2].

На настоящее время основным методом лечения рака прямой кишки остается хирургический. Ключевым принципом хирургического вмешательства остается обеспечение радикализма операции, т. е. удаление опухолевого очага и зоны регионарного метастазирования единым блоком в фасциальном футляре [3]. Объем и характер оперативного вмешательства зависят прежде всего от степени распространенности опухолевого процесса и уровня расположения опухоли в прямой кишке.

При раке дистальной локализации прямой кишки проводится неоадъювантная химиолучевая терапия и в последующем выполняется радикальная операция в объеме тотальной мезоректумэктомии [4–6].

При поражении верхнеампулярного отдела прямой кишки выбор метода лечения остается предметом дискуссий. Прежде всего это связано с анатомическими особенностями локализации, восходящим путем лимфогенного метастазирования и отсутствием тесного лимфогематогенного контакта с органами мочеполовой системы, что делает их схожими с опухолями ободочной кишки и позволяет в полном объеме соблюдать принципы хирургической абластики. В рекомендациях Европейского общества медицинских онкологов предлагается как хирургическое лечение, так и предоперационная лучевая терапия 5× 5 Гр. Однако, по данным одного из крупнейших исследований, достоверных различий в частоте рецидивов в группе больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки не получено даже в эпоху до широкого использования хирургических принципов мезоректумэктомии: 8 % в подгруппе с предоперационной лучевой терапией и 12 % в подгруппе хирургического лечения ($p = 0,3$) [7].

Таким образом, отсутствие единых стандартов лечения, широкие возможности достижения чистых краев резекции и удаление лимфорегионарных зон метастазирования дают повод усомниться в необходимости проведения неоадъювантного лучевого лечения.

Цель исследования – сравнительная оценка онкологических результатов хирургического и комбинированного лечения больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Нами проведено ретроспективное сравнительное исследование, в ходе которого пациенты были разделены на 2 группы: группа А (основная), в которой проведена предоперационная химиолучевая терапия 5 × 5 Гр на фоне приема препаратов фторпиримидинового ряда с последующим радикальным оперативным вмешательством, и группа В (контрольная), которую составили пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство без предоперационной химиолучевой терапии.

Критериями включения в анализ являлись: возраст пациентов старше 18 лет, гистологически подтвержденный диагноз аденокарциномы верхнеампулярного отдела прямой кишки (10–15 см от анального края [8] со стадией T1–4N0–2M0). Из анализа исключали больных с первично-множественными опухолями, ранее получивших химиолучевую терапию, пациентов со статусом по шкале ECOG > 2.

Всем больным перед началом лечения проводили обследование в объеме пальцевого ректального исследования, ректоскопии, рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, ультразвукового исследования (УЗИ) и/или КТ брюшной полости, магнитно-резонансной томографии (МРТ) (начиная с 2009 г. ($n = 43$)), колоноскопии или ирригоскопии и определения экспрессии раково-эмбрионального антигена. Для определения стадии заболевания использовали TNM-классификацию (UICC) 7-го пересмотра. Локализацию опухоли определяли с помощью ригидной ректоскопии. Радикальные сфинктеросохраняющие операции выполняли в разном объеме в зависимости от расположения опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки.

Чрезбрюшинная резекция прямой кишки (в том числе лапароскопическим доступом), операция Гартмана. При местно-распространенном опухолевом процессе с вовлечением соседних органов и структур выполняли экстрафасциальные комбинированные вмешательства.

Колоректальный межкишечный анастомоз формировали аппаратным или ручным способом. Вопрос о необходимости формирования превентивной колоили илеостомы решали интраоперационно. Принципы тотальной или частичной мезоректумэктомии соблюдали в полном объеме. Гистологическое заключение послеоперационного материала включало оценку лечебного патоморфоза по шкале Dworak для группы А, глубину инвазии опухоли, изучение лимфатических узлов, оценку проксимального и дистального краев резекции.

При II или III стадии опухолевого процесса с высоким риском прогрессирования назначали адъювантную химиотерапию. Наблюдение пациентов выполня-

ли 1 раз в 3 мес на 1-м году, затем 1 раз в 6 мес в течение 5 лет проводили осмотр, УЗИ брюшной полости и малого таза, рентгенографию грудной клетки и колоноскопию; определяли уровень раково-эмбрионального антигена, рентгеновскую КТ грудной/брюшной полости выполняли при подозрении на наличие отдаленных метастазов.

Статистический анализ. Для расчета отдаленных результатов лечения использовали программу SPSS (IBM SPSS Statistics for Macintosh, version 21.0, IBM Corp, Armonk, NY). Показатели общей выживаемости (ОВ) считали со дня начала лечения до даты последнего посещения или смерти. Оценку выбывшим из-под наблюдения пациентам давали по дате их последнего визита. Время до прогрессирования определяли от даты операции до даты прогрессирования/смерти больного либо даты последней явки пациента. Выживаемость анализировали в соответствии с методом Каплана–Майера. Для сравнения уровней выживаемости использовали log-rank-тест, для сравнения количественных параметров – точный тест Фишера. Во всех случаях применяли 95 % доверительный интервал (ДИ) и двустороннее *p*-значение. Для сравнения медиан использовали тест Манна–Уитни. Различия сравниваемых величин считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

За период с 2004 по 2014 г. отобраны 227 архивных историй болезни пациентов с раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, получавших лечение в отделении проктологии РОНЦ им Н.Н. Блохина. В группе А было 103 (45,4 %) больных, в группе В – 123 (54,6 %). Из общего числа удалось проследить отдаленные результаты лечения 217 (96,6 %) пациентов. В группе А прослежены 98 (95,1 %) больных, в группе В – 119 (96,7 %). Медиана наблюдения в группах составила 56 и 61 мес соответственно. Забегая вперед, отметим, что у 1 пациента с клинической стадией заболевания T3N0M0 на фоне проведенной предоперационной химиолучевой терапии получена полная клинико-морфологическая резорбция опухоли, в связи с чем было принято решение воздержаться от хирургического лечения. Данный больной находится под динамическим наблюдением в течение 4 лет без признаков прогрессирования.

Подробная информация о возрасте, поле, локализации опухоли и гистологической принадлежности представлены в табл. 1.

Распределение пациентов по местной распространенности опухоли в группах была идентичной (табл. 2). Следует отметить, что подавляющее большинство опухолей в обеих группах было представлено стадией T3–4.

Местные рецидивы в группе А возникли у 1 больного, что составило 1,2 %, в группе В – у 3 (2,5 %), при этом достоверных различий между группами не отмечено ($p = 0,413$). Нами была изучена частота возникновения отдаленных метастазов: в группе А они развились у 10 (10,2 %) пациентов, во группе В – у 15 (12,6 %) ($p = 0,581$). Чаще всего метастазы развивались в печени – в 12 (5,3 %) случаях, в легких – в 8 (4 %), реже – в других органах (яичники, канцероматоз) – в 5 (2,5 %) случаях.

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов (n = 227)*

Показатель	Группа А (*n* = 103)	Группа В (*n* = 124)	*p*
Мужчины, *n* (%)	59 (57,2)	60 (48,4)	0,183
Медиана возраста (min–max), лет	58 (29–76)	64 (38–87)	0,013
Размер опухоли (медиана), см	12	13	0,01
Аденокарцинома, *n* (%)	102 (99,0)	120 (96,8)	0,24
Слизистая аденокарцинома, *n* (%)	1 (1,0)	4 (3,2)	
Умеренно диференцированная, *n* (%)	81 (79,8)	88 (73,3)	0,003
Высокодиференцированная, *n* (%)	7 (6,8)	26 (21,6)	
Низкодиференцированная, *n* (%)	12 (11,7)	2 (1,8)	
Смешанная форма, *n* (%)	2 (1,7)	4 (3,3)	

Таблица 2. *Распределение пациентов в зависимости от патоморфологической стадии по pT и pN, n (%)*

Стадия	Группа А (*n* = 103)	Группа В (*n* = 123)	*p*
T1	4 (3,8)	5 (4,0)	0,493
T2	24 (23,3)	34 (27,4)	
T3	74 (71,8)	81 (65,3)	
T4	1 (1,1)	4 (3,3)	
N0	75 (72,8)	82 (66,7)	0,214
N1	18 (17,4)	31 (25,2)	
N2	9 (8,8)	11 (8,1)	

Все метастазы и рецидивы возникли в период наблюдения от 3 до 58 мес. Одним из ведущих факторов локального и системного прогрессирования заболевания является стадия. В табл. 3 и 4 продемонстрирована частота развития отдаленных метастазов и местных рецидивов заболевания в зависимости от местной и лимфорегионарной распространенности опухоли, а также от вариантов проведенного лечения.

Анализ результатов показал, что после выполненной радикальной операции достоверных различий в зависимости от глубины инвазии опухоли, поражения регионарных лимфатических узлов и метода лечения между группами нет.

Таблица 3. *Частота возникновения рецидивов и метастазов в зависимости от глубины инвазии*

Стадия	Рецидивы, *n* (%)		*p*	Метастазы, *n* (%)		*p*
	группа А (*n* = 98)	группа В (*n* = 119)		группа А (*n* = 98)	группа В (*n* = 119)	
T1–2	0 из 27	2 (5,2 %) из 38	0,226	0 из 27	3 (7,8 %) из 38	0,135
T3–4	1 (1,4 %) из 71	1 (1,2 %) из 81	0,925	10 (14,0 %) из 71	12 (14,8 %) из 81	0,898
Всего	*1 (1,2 %) из 98*	*3 (2,5 %) из 119*	*0,413*	*10 (10,2 %) из 98*	*15 (12,6 %) из 119*	*0,581*

Таблица 4. *Частота возникновения рецидивов и метастазов в зависимости от N-статуса*

Стадия	Рецидивы, *n* (%)		*p*	Метастазы, *n* (%)		*p*
	группа А (*n* = 98)	группа В (*n* = 119)		группа А (*n* = 98)	группа В (*n* = 119)	
N0	0 из 74	2 (2,5 %) из 80	0,171	2 (2,7 %) из 74	4 (5,0 %) из 80	0,462
N+	1 (4,1 %) из 24	1 (2,5 %) из 39	0,725	8 (33,3 %) из 24	11 (28,2 %) из 39	0,667
Всего	*1 (1,2 %) из 98*	*3 (2,5 %) из 119*	*0,413*	*10 (10,2 %) из 98*	*15 (12,6 %) из 119*	*0,581*

В группе А показатель ОВ составил 90,6 %, а безрецидивной выживаемости (БРВ) – 89,6 %, в группе В – 82,8 и 81,9 % соответственно. Достоверных различий между группами не отмечено, $p = 0,46$. Динамика ОВ и БРВ в зависимости от метода лечения представлена на рис. 1.

Селективный анализ БРВ в исследуемых группах в зависимости от глубины инвазии и поражения регионарных лимфатических узлов представлен на рис. 2, 3.

Достоверных различий при анализе БРВ при глубине инвазии T1–2, которая составила в группе А 100 %, а в группе В 90,6 %, не выявлено. Что касается пациентов, глубина инвазии которых соответствовала T3–4, в группе А ОВ составила 85,8 %, в группе В – 77,6 % при $p = 0,22$. БРВ больных при отсутствии метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов мезоректума в группе А составила 96,9 %, в группе В – 87,4 %, различия недостоверны ($p = 0,44$). Аналогичный анализ результатов проведен у больных с метастатическим поражением лимфатических узлов параректальной клетчатки: в группе А данный показатель составил 69,7 %, в группе В – 69,0 % при $p = 0,62$.

Обсуждение

На сегодняшний день актуальность неоадъювантной химиолучевой терапии у больных раком нижне- и среднеампулярного отделов не вызывает сомнений. При этом для больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки нет единых стандартов лечения [9]. В конце прошлого столетия, когда техника тотальной

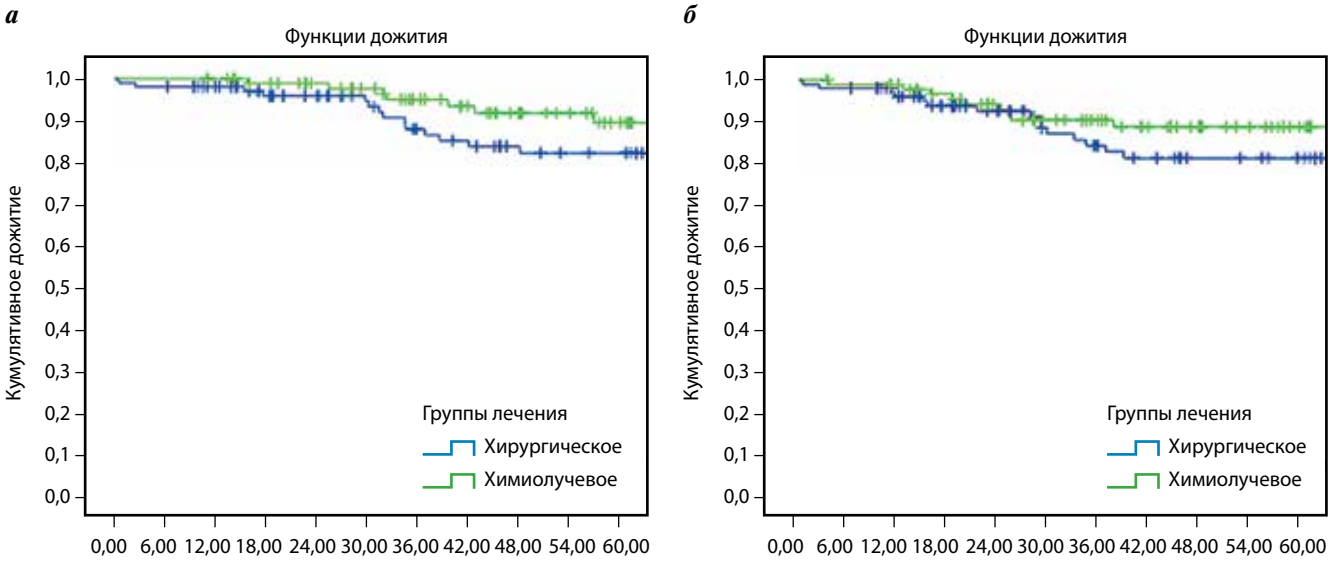


Рис. 1. *Динамика общей (а) и безрецидивной (б) выживаемости в исследуемых группах*

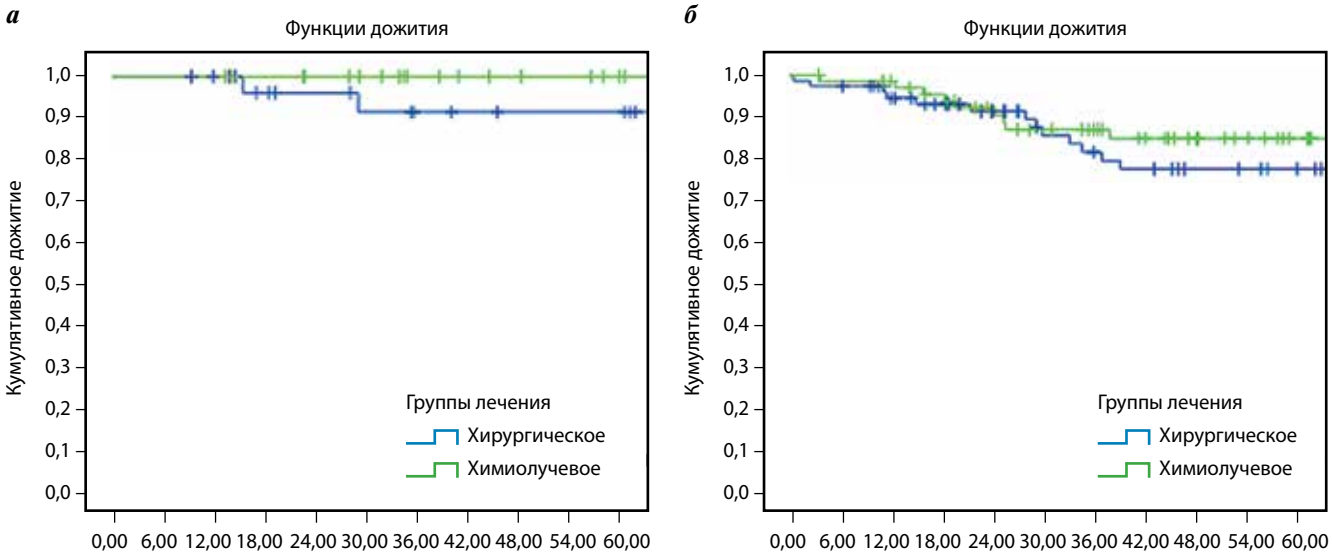


Рис. 2. *Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах в зависимости от глубины инвазии: а – стадия T1–2; б – стадия T3–4*

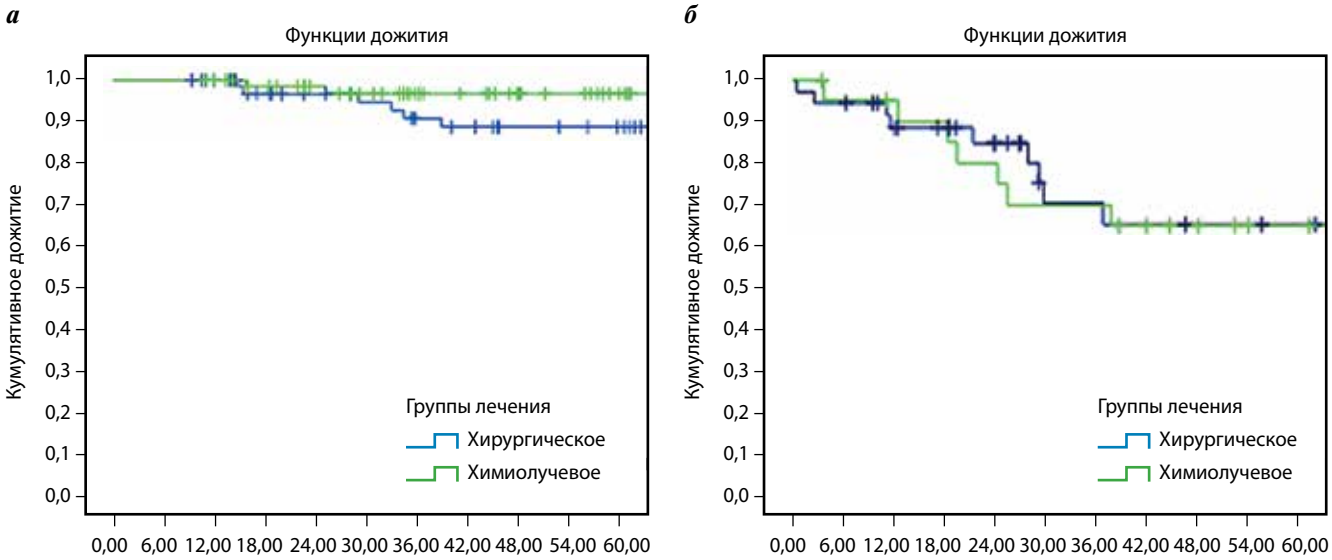


Рис. 3. *Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов: а – стадия N0; б – стадия N+*

мезоректумэктомии не имела столь широкой популярности, в ряде крупных исследований было продемонстрировано снижение частоты местных рецидивов заболевания при использовании предоперационной лучевой терапии (Dutch trial, MCR 07 и др.).

В исследовании MCR 07 изучены данные 95 пациентов с раком верхнеампулярной локализации, достоверные различия по частоте образования локальных рецидивов были 1,2 и 6,2 % в пользу химиолучевого лечения ($p = 0,05$) [10]. Наиболее интересны результаты исследования Dutch TME trial, в котором проведена оценка эффективности лучевой терапии после выполненой тотальной мезоректумэктомии [11]. Анализ результатов лечения пациентов с верхнеампулярной локализацией опухоли выглядит следующим образом: частота местных рецидивов в группе неоадъювантной терапии составила 3,7 %, в группе только хирургического лечения – 6,2 % при $p = 0,12$. Полученные показатели послужили основанием для внедрения лучевой/химиолучевой терапии в национальные рекомендации различных стран по лечению рака прямой кишки, в том числе ESMO [12].

Анализы последнего крупного исследования по лечению 147 пациентов с раком верхнеампулярного отдела прямой кишки опубликовали F.G. Marinello и соавт. [13]. Частота возникновения местных возвратов заболевания с медианой наблюдения 60 мес в обеих исследуемых группах составила 4,9 %. ОВ и БРВ у данной когорты больных составила 91,6 и 82,0 % соответственно при $p = 0,20$. Онкологические результаты лечения при раке верхнеампулярного отдела не отличались от таковых при раке ректосигмоидного отдела и сигмо-

видной кишки, что подтверждает схожесть анатомо-физиологических особенностей опухолей этих локализаций.

Отдаленные результаты исследований, посвященных изучению эффективности лучевой терапии в лечении рака прямой кишки, говорят не только о положительных, но и об отрицательных ее последствиях. В исследованиях отмечается значительная тенденция в пользу улучшения результатов в группах комбинированного лечения, но эти различия не достигли статистической достоверности. Кроме того, стоит отметить, что ни в одном из рандомизированных исследований прогностическая значимость таких показателей, как глубина инвазии и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при верхнеампулярном раке, не была проанализирована [14, 15]. В связи с этим нам показалось интересным изучить влияние различных клинико-морфологических факторов после химиолучевой терапии и хирургического лечения на возникновение местных рецидивов, отдаленных метастазов и показатели 5-летней БРВ.

При анализе прогресирования заболевания в зависимости от глубины прорастания стенки кишки мы не получили достоверных различий между исследуемыми группами, частота развития местных рецидивов и отдаленных метастазов были равны 1,2 и 10,2 % в группе комбинированного лечения и 2,5 и 12,6 % в группе только хирургического лечения (см. табл. 3).

Полученные данные еще раз подтверждают теорию, согласно которой выполнение радикальной операции с соблюдением принципов парциальной или тотальной мезоректумэктомии при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки достоверно не ухудшает отдаленные результаты лечения.

Также нам было интересно проанализировать частоту возникновения местных и отдаленных рецидивов заболевания в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в лимфатические узлы параректальной клетчатки. При подтвержденном гистологическом заключении о наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы дистанционные метастазы возникали чаще, чем у больных с их отсутствием. Достоверного различия между результатами в группах пациентов с хирургическим лечением и неоадъювантной химиолучевой терапией в отношении развития отдаленных метастазов и местных рецидивов при N0 и N+ не выявлено (см. табл. 4).

При анализе 5-летней ОВ и БРВ получены следующие достоверно не различающиеся результаты: в группе А – 90,6 и 89,6 % соотвественно ($p = 0,54$), в группе В – 82,8 и 81,9 % соответственно ($p = 0,46$). Таким образом, полагаясь на крупные рандомизированные исследования, включая наш ретроспективный анализ, по изучению эффективности предоперационной химиолучевой терапии по сравнению с хирургическим методом лечения рака прямой кишки, невозможно однозначно высказаться о преимуществе комбинированного метода лечения пациентов со злокачественными опухолями верхнеампулярной локализации.

Достоинством нашего исследования является отобранный и проанализированный большой клинический материал по лечению пациентов с раком верхнеампулярного отдела прямой кишки ($n = 217$). К недостаткам можно отнести следующие факторы: ретроспективный характер исследования, большой временной промежуток, в течение которого могли измениться техническое оснащение клиники, а также подходы и стандарты к лечению рака прямой кишки.

Результаты проведенного ретроспективного анализа не выявили достоверных различий в исследуемых группах по частоте развития прогрессирования заболевания, показателям ОВ и БРВ. Следовательно, применение хирургического метода с соблюдением всех онкологических принципов у пациентов с верхнеампулярной локализацией и стадией опухолевого процесса I–III является обоснованным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Glimelius B., Gronberg H., Jarhult J. et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. Acta Oncol 2013; 42(5–6):476–92.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. 2014. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Ed. by: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow, 2014. 226 p. (In Russ.)].
3. Cecil T.D., Sexton R., Moran B.J., Heald R.J. Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer. Dis Colon Rectum 2004;47:1145–9.
4. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. Engl J Med 2001;345(9): 638–46.
5. Kripp M., Wieneke J., Kienle P. et al. Intensified neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer – impact on long-term quality of life. Eur J Surg Oncol 2012;38(6):472–7.
6. De Caluwe L., Van Nieuwenhove Y., Ceelen W.P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;2. CD006041.
7. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L. et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol 2005;23(24):5644–50.
8. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of colorectal cancer 3rd edition. 2007.
9. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemo-

radiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004;351(17):1731–40.
10. Quirke P., Steele R., Monson J. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC–CTG CO16 randomised clinical trial. Lancet 2009;373(9666):821–8.
11. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Ann Surg 2007;246(5):693–701.
12. ESMO Clinical Practice Guidelines. [Электронный ресурс]. 2014. Режим доступа: http://www.esmo.org/content/download/30934/621019/file/ESMO-2014-Industry-Guidelines.
13. Marinello F.G., Frasson M., Baguena G. et al. Selective approach for upper rectal cancer treatment. Hospital Universitarioi Politècnic La Fe Valencia, 2015.
14. Pucciarelli S., Gagliardi G., Maretto I. et al. Long-term oncologic results and complications after preoperative chemo-radiotherapy for rectal cancer: a single-institution experience after a median follow-up of 95 months. Ann Surg Oncol 2009;6(4):893–9.
15. Kusters M., Marijnen C.A., van de Velde C.J. et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. Eur J Surg Oncol 2010;36(5):470–6.

Псевдомембранозный колит, осложненный токсическим мегаколоном, после закрытия превентивной стомы

П.В. Мельников, Е.В. Яковлева, С.В. Савенков, Д.В. Ересько

ГБУЗ Московской области «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900, Балашиха, Московская область, ул. Карбышева, 6

Контакты: *Павел Викторович Мельников drmelnikov84@gmail.com*

Псевдомембранозный колит, осложненный токсическим мегаколоном, является очень редким состоянием, что подтверждается немногими сообщениями. В нашей работе, возможно, впервые описан случай, где после внебрюшинного закрытия колостомы фульминантно развилась картина токсического мегаколона с летальным исходом.

Ключевые слова: *псевдомембранозный колит, токсический мегаколон, внебрюшинное закрытие колостомы*

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-47-50

Pseudomembranous colitis complicated with toxic megacolon after occlusion of preventive stoma

P.V. Melnikov, E.V. Yakovleva, S.V. Savenkov, D.V. Eresko

Moscow Regional Oncological Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia

Toxic megacolon complicating pseudomembranous colitis is a very rare condition that confirms by a few reports. In our case report probably described a case after extraperitoneal preventive colostomy closure toxic megacolon was developed with fatal final.

Key words: *pseudomembranous colitis, toxic megacolon, colostomy closure*

Введение

Превентивная (или дивертивная) петлевая колоили илеостомия часто дополняет передние резекции прямой кишки по поводу рака, тем самым снижая частоту возникновения осложнений и повторных вмешательств при несостоятельности. Метод «отключения» ободочной кишки остается дискуссионным вопросом, и однозначных преимуществ илео- или колостомии в крупных метаанализах рандомизированных сравнительных исследований показано не было [1, 2].

Решая проблему гнойно-септических осложнений пациент и хирург сталкиваются с проблемами повторной операции – закрытием стомы. Несмотря на небольшой объем вмешательства, в некоторых ретроспективных работах показана высокая вероятность осложнений и даже летальных исходов (см. таблицу), что подтверждают выводы систематического обзора 48 исследований из 18 стран, в котором были проанализированы результаты закрытия илеостом у 6107 больных: частота осложнений составила 17,3 % (наиболее

Частота возникновения осложнений и летальных исходов после закрытия илео- или колостомы

Исследование	Число наблюдений	Вид превентивной стомы	Осложения, %	Летальность, %
A. Thalheimer, 2006 [4]	120	Илеостома	Несостоятельность – 2,5 Малые осложнения – 16,7	1,7
G. Luglio, 2011 [5]	944	Илеостома	Малые осложнения – 21,5 Большие осложнения – 5,0	0
I. Rubio-Perez, 2014 [6]	93	Илеостома	Всего осложнений – 40,0 Илеус – 13,0 Псевдомембранозный колит – 4,3 Несостоятельность – 2,3	1,0
H. Pokorny, 2005 [7]	533	Илеостома и колостома	Всего осложнений – 20,0 Раневая инфекция – 9,0 Несостоятельность – 5,0	Илеостома – 2,0 Колостома – 3,0

часто – тонкокишечная непроходимость (7,2 %) и раневая инфекция (5,0 %)), а летальность – 0,4 % [3].

Достоверных предикторов осложнений закрытия превентивных стом после хирургического лечения колоректального рака не выявлено, однако эти осложнения существенно ниже у пациентов, не получавших адъювантное лечение, либо до его начала [4]. В другой работе доказана взаимосвязь между осложнениями и поздним закрытием стомы [6].

Одним из инфекционных нехирургических осложнений после закрытия колостомы является псевдомембранозный колит (ПМК), который вызывается *Clostridium difficile* – токсинпродуцирующей анаэробной бактерией, ответственной за антибиотикоассоциированный колит, и на данный момент являющейся наиболее частой причиной возникновения нозокомиальной диареи [8]. Факторы риска возникновения ПМК весьма неспецифичны: пожилой возраст, системная антибиотикотерапия, предыдущие госпитализации, наличие сопутствующих заболеваний, а также контакт с активными носителями инфекции [8]. В некоторых исследованиях была высказана гипотеза, что в отключенной нефункционирующей толстой кишке происходит изменение естественной флоры, с преобладанием *C. difficile* [9]. В анализе, проведенном учеными из США, показано что из 13 245 больных, которым было выполнено закрытие илеостом, частота возникновения ПМК составила 1,6 % [10]. В зависимости от клинических проявлений клостридиальная инфекция может быть предиктором высокой летальности.

В свою очередь, у пациентов с тяжелой формой заболевания может развиваться токсическая дилатация, или мегаколон, с болями в животе и растяжением, но с минимальной диареей или без нее. Состояние осложняется водно-электролитными нарушениями, гипоальбуминемией, гипотензией, перфорацией толстой кишки, системным воспалительным ответом, сепсисом и смертью [11]. Впервые токсическая дилатация как осложнение ПМК была описана в 1968 г. [12], а к 2008 г. зарегистрированы уже 17 таких больных [13]. Были показаны неэффективность лекарственного лечения и высокие показатели летальности, достигающие 50 %, а в более ранней работе смертность при хирургическом лечении превышала 70 % [14].

Однако острый псевдомембранозный колит, осложненный токсическим мегаколоном после закрытия превентивной колостомы, в доступной литературе описан не был, что делает интересным приведение подобного клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение

Больная, *73 лет, находилась на стационарном лечении в онкологическом хирургическом отделении ГБУЗ МО по поводу рака сигмовидной кишки pT4aN1aM0, IIIA стадии после комбинированного лечения. За 6 мес до поступления больной была выполнена операция – лапароскопически-ассистированная дистальная резекция сигмовидной кишки, Д3-лимфодиссекция, превентивная колостомия. Пациентке были проведены 6 курсов адъювантной полихимиотерапии по схеме Мейо. Настоящая госпитализация связана с функционирующей колостомой, параколостомической грыжей. Из сопутствующих заболеваний клинически значимы были болезнь Паркинсона, смешанная форма, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, мерцательная аритмия, артериальная гипертония, недостаточность кровообращения I степени. При обследовании данных, подтверждающих прогрессирование основного заболевания не получено, при колоноскопии наблюдался хронический спастический колит, анастомоз свободно проходим.*

Больной была выполнена операция – внебрюшинное закрытие колостомы по общепринятой методике, пластика параколостомической грыжи. В послеоперационном периоде проводили рутинную инфузионную, анальгетическую терапию, тромбопрофилактику с ранней активизацией и оральным энтеральным питанием сипингом. Антибиотикопрофилактика состояла из введения цефтриаксона 1 г интраоперационно. В послеоперационном периоде на 3-и сутки возникли явления колита с диареей до 3 раз – назначены таблетировано метрогил 400 мг 3 раза в сутки и пробиотики. Пациентка готовилась к выписке, однако на 8-е сутки после операции она отметила незначительные боли в животе, общую слабость, отсутствие стула, при этом газы отходили. Клинических данных за перитонит не получено. Больной выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости – без патологических изменений. Проведена превентивная консервативная инфузионная спазмолитическая терапия. При динамическом наблюдении отметилась пневматизация петель толстой кишки (рис. 1а) без четких данных за механический характер непроходимости (рис. 1б).

Состояние пациентки прогрессивно резко ухудшалось до тяжелого в течение 10 ч. Были выставлены показания к срочной операции. После лапаротомии установлено, что толстая кишка резко расширена до 7 см с участками диастатических десерозаций до 7 см протяженностью, а петли тонкой дилатированы до 3 см, блестящие, розовые, без признаков перитонита. Видимых и пальпируемых участков обтурации просвета не найдено. Выполнены ушивание десерозированных участков, адгезиолизис, неоколостомия с резекцией толстой кишки с участком расположения ранее закрытой колостомы, назоинтестинальная интубация, санация и дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде больная находилась в отделении реанимации в крайне тяжелом состоянии, обусловленном полиорганной недостаточностью, однако, несмотря на проводимую терапию, ее состояние прогрессивно ухудшалось. В процессе интенсивной терапии произошла остановка сердечно-легочной деятельности. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, сердечная деятельность не возобновилась,

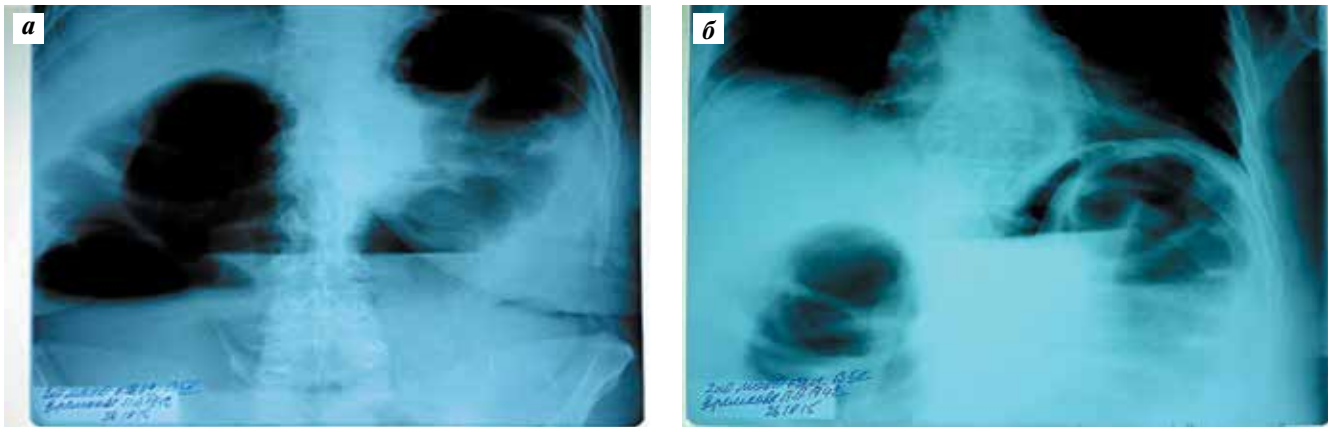


Рис. 1. *Пневматизация петель толстой кишки на 8-е сутки после внебрюшинного закрытия колостомы (а); толстокишечные уровни на 9-е сутки после внебрюшинного закрытия колостомы (б)*

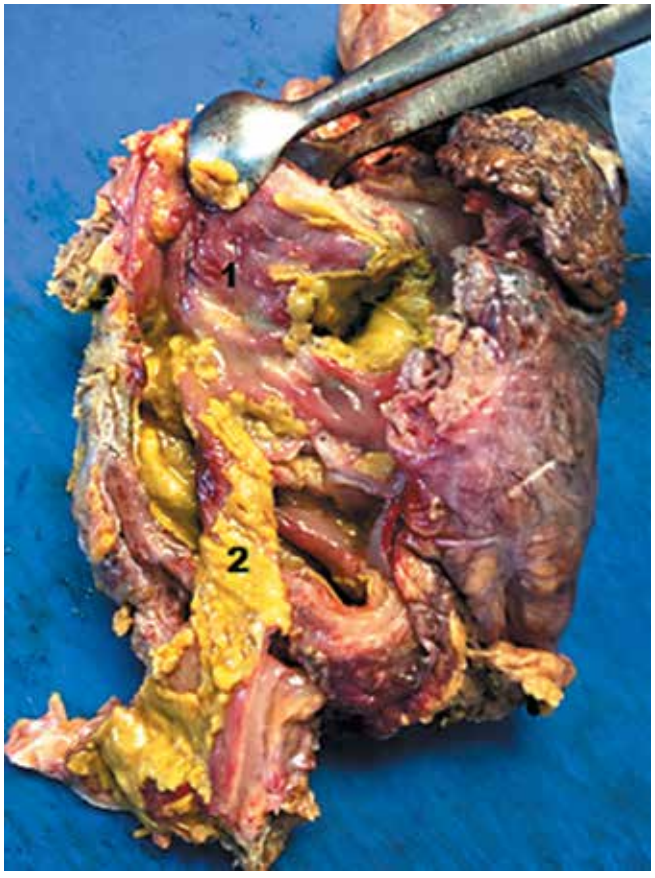


Рис. 2. *Препарат толстой кишки: поверхность гиперемированной слизистой оболочки толстой кишки с поверхностными повреждениями (1); желтовато-зеленый экссудат (2)*

Рис. 3. *Фибринозно-гнойные наложения на слизистой оболочке толстой кишки*

констатирована биологическая смерть. Ввиду быстрого развития заболевания и определенных организационных особенностей клиники бактериологическое изменение кала не выявлено, однако яркая интраоперационная картина подводила к диагнозу псевдомембранозного колита.

Труп больной подвергся вскрытию: в брюшной полости отечный мезоколон и расширение всей ободочной кишки до прямой до 8 см. Стенки кишки сегментарно утолщены за счет отека, плотные (рис. 2). Поверхность гиперемированной слизистой оболочки толстой кишки покрыта желтовато-зеленым пленочным экссудатом с поверхностными повреждениями (рис. 3). Микроскопически: стенка кишки с участками изъязвленного и разрушенного эпителия. Дефект стенки охватывает слизистую оболочку и распространяется до мышечного слоя. Язва отграничена от нормальной слизистой оболочки.

Язвенный дефект покрыт воспалительным некротическим детритом (рис. 4). В целом морфологическая картина соответствует псевдомембранозному колиту. Иных дополнительных находок в органах и системах не выявлено.

Обсуждение

Несмотря на то, что клостридиальная инфекция является самым частым возбудителем псевдомембранозного колита, в том числе после закрытия превентивных стом у больных колоректальным раком после хирургического лечения, на сегодняшний день не выработано четких рекомендаций по профилактике этого осложнения. Внебрюшинное закрытие колостомы, несмотря на кажущийся незначительный объем вмешательства, может быть осложнено не только за счет традиционных хирургических осложнений (например, несостоятельности швов или нагноения послеоперационной раны), но и из-за токсического мегаколона, который в нашем наблюдении имел фульминантное развитие и тяжелое течение, приведшее к летальному исходу. Особое «коварство» данному заболеванию придает стертая клиническая картина, что не позволяет вовремя распознать и назначить специфическое лечение. Возможно, даже при незначительной диарее всем пациентам в таких случаях целесообразно проводить

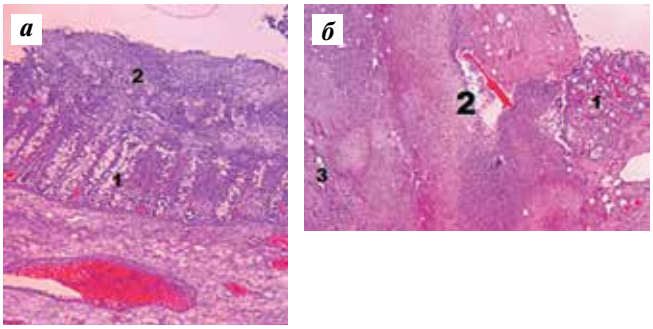


Рис. 4. *Микроскопия стенки толстой кишки: отечная слизистая оболочка толстой кишки (1), массивные наложения фибрина – псевдомембранозные бляшки (2) – а; участок слизистой оболочки толстой кишки с воспалением (1), участки изъязвления с разрушенным эпителием, воспалительным и некротическим детритом (2) до мышечного слоя (3) – б*

антигенное тестирование на клостридиальную инфекцию. Учитывая малый мировой и собственный опыт при данном редком осложнении, на наш взгляд, единственной опцией, которая может помочь в условиях развития псевдомембранозного колита с токсическим мегаколоном является максимально ранняя операция с выполнением субтотальной колэктомии [13, 14]. Однако даже в таком случае это будет «хирургией отчаяния», а прогноз у данной категории пациентов остается очень сложным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rondelli F., Reboldi P., Rulli A. et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2009;24(5):479–88.
2. Güenaga K.F., Lustosa S.A., Saad S.S. et al. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. Cochrane Database Syst Rev 2007;24(1):CD004647.
3. Chow A., Tilney H.S., Paraskeva P. et al. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. Int J Colorectal Dis 2009;24(6):711–23.
4. Thalheimer A., Bueter M., Kortuem M. et al. Morbidity of temporary loop ileostomy in patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2006;49(7):1011–7.
5. Luglio G., Pendlimari R., Holubar S.D. et al. Loop ileostomy reversal after colon and rectal surgery: a single institutional 5-year experience in 944 patients. Arch Surg 2011;146(10):1191–6.
6. Rubio-Perez I., Leon M., Pastor D. et al. Increased postoperative complications after protective ileostomy closure delay: An institutional study. World J Gastrointest Surg 2014;6(9):169–74.
7. Pokorny H., Herkner H., Jakesz R., Herbst F. Mortality and complications after stoma closure. Arch Surg 2005;140(10):956–60.
8. Khanna S., Pardi D.S. Clostridium difficile infection: new insights into management. Mayo Clin Proc 2012;87(11):1106–17.
9. Randall J.K., Young B.C., Patel G. et al. Is Clostridium difficile infection a particular problem after reversal of ileostomy? Colorectal Dis 2011;13(3):308–11.
10. Wilson M.Z., Hollenbeak C.S., Stewart D.B. Impact of Clostridium difficile colitis following closure of a diverting loop ileostomy: results of a matched cohort study. Colorectal Dis 2013;15(8):974–81.
11. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile Infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(5):431–55.
12. Brown C.H., Ferrante W.A., Davis W.D. Jr. Toxic dilatation of the colon complicating pseudomembranous enterocolitis. Am J Dig Dis 1968;13(9): 813–21.
13. Berman L., Carling T., Fitzgerald T.N. et al. Defining surgical therapy for pseudomembranous colitis with toxic megacolon. J Clin Gastroenterol 2008;42(5):476–80.
14. Trudel J.L., Deschch J.M., Mayrand S., Barkun A.N. Toxic megacolon complicating pseudomembranous enterocolitis. Dis Colon Rectum 1995;38(10):1033–8.

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Москва, 20 мая 2016 г.

Поддерживающая терапия в онкологии: как повысить доступность лечения и качество жизни?

В рамках Второй российской конференции по поддерживающей терапии в онкологии состоялся пресс-клуб компании «Сандоз» по теме «Поддерживающая терапия: доступность лечения и качество жизни». На мероприятии ведущие специалисты в области онкологических заболеваний и химиотерапии обсудили ключевые проблемы поддерживающей терапии онкологических больных. Особое внимание было уделено вопросам ее доступности. Также была затронута тема, касающаяся качества жизни пациентов, имеющих злокачественные новообразования.

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности во всем мире. Более 24,6 млн человек на планете имеют онкологический диагноз, при этом ежегодно регистрируют около 11 млн новых случаев заболевания[1]. В России в 2014 г. примерный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями составил 388,9 человек на 100 тыс. населения, что на 4,1 % выше уровня 2013 г.[2] К концу 2014 г. число больных достигло 3 291 035 человек (для сравнения, в 2013 г. – 3 098 855 человек), т. е. прирост составляет около 2,25 % населения страны[3].

Современные цитостатические средства позволяют проводить эффективное лечение онкологических заболеваний, однако этот процесс может повлечь за собой нежелательные явления, вызванные химиотерапией, со стороны различных органов и систем: например миелосупрессию*, анемию, тошноту, рвоту, болевой синдром и др.

В лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, помимо эффективности основного курса (цитотредуктивной терапии), немаловажной является и поддерживающая терапия. Корректная поддерживающая терапия может значительно улучшить как сам процесс лечения, так и облегчить последующую реабилитацию больного.

«Поддерживающая терапия – это неотъемлемая часть комплексного лечения при онкологических заболеваниях. Она помогает облегчить симптомы: уменьшить болевой синдром и негативные последствия противоопухолевой терапии, улучшить и поддерживать качество жизни больных. Случаи рецидивов онкологических заболеваний встречаются довольно часто. К сожалению, нередко виной тому становится неадекватное поддерживающее лечение, которое не позволяет проводить химиотерапию в полном объеме», – отметил в ходе своего выступления д.м.н., проф. **М.Ю. Бяхов**, заместитель директора по онкологии Московского клинического научно-практического центра, заместитель главного внештатного специалиста-онколога Департамента здравоохранения г. Москвы.

В настоящее время существует проблема доступности поддерживающей терапии. Появление воспроизведенных лекарственных средств в данной области призвано снизить стоимость лечения, что в перспективе должно обеспечить всех пациентов необходимыми медикаментами.

«Для каждого больного необходимо подбирать курс лечения в отдельности, учитывая индивидуальные особенности. Несмотря на то что сейчас существует много современных препаратов, как оригинальных, так и дженериков, многие пациенты отказываются от курса поддерживающей терапии ввиду ее высокой стоимости. Появление более доступных воспроизведенных препаратов дает надежду большему количеству больных на скорейшее восстановление и поддержание комфортного уровня жизни во время лечения», – прокомментировал к.м.н. **А.В. Снеговой**, старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, член правления Российского общества клинической онкологии, председатель рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO (Российское общество клинической онкологии).

Участники конференции сошлись во мнении, что для оказания эффективной помощи пациентам, имеющим онкологические заболевания, критически важен

*Миелосупрессия – снижение содержания в крови лейкоцитов и тромбоцитов, частое осложнение химиотерапии злокачественных опухолей; развивается вследствие того, что противоопухолевые препараты действуют на быстро делящиеся клетки костного мозга, а так как продолжительность жизни лейкоцитов и тромбоцитов по сравнению с эритроцитами значительно меньше, развивается миелосупрессия; пик миелосупрессии наступает через 1–2 нед от начала лечения.

курс правильно подобранной поддерживающей терапии. Увеличение числа препаратов дженерикового происхождения для поддерживающей терапии на российском рынке повышает качество лечения пациентов с онкологической патологией и снижает бремя финансовой нагрузки.

Ссылки

[1] Евразийский Коммуникационный Центр. Доступно по: eurasiancenter.ru.
[2] Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015 г.
[3] Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015 г.

25-27 АВГУСТА 2016, АСТРАХАНЬ

Всероссийская научно-практическая конференция

с международным участием

«ОПЕРАТИВНАЯ И КОНСЕРВАТИВНАЯ КОЛОПРОКТОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ВЫСОКОГО КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ»

И ОБЪЕДИНЕННЫЙ КАСПИЙСКИЙ И БАЙКАЛЬСКИЙ ФОРУМ ПО ПРОБЛЕМАМ ВЗК

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ

- Лечение рака прямой кишки: безопасность, функция и качество жизни
- Эндоскопия
- Общая проктология
- Дивертикулярная болезнь
- Воспалительные заболевания кишечника
- Синдром опущения тазового дна
- Мастер-класс. Современная лучевая диагностика свищей прямой кишки
- Реабилитация в колопроктологии (стомы, раны, инконтиненция)
- Гнойно-септическая инфекция при заболеваниях толстой кишки
- Аногенитальный болевой синдром

Телефоны для справок:
+7 499 199-07-30, +7 499 199-97-23
E-mail: proctologia@mail.ru

Участие в конференции бесплатное.

www.akr-congress2016.ru

Организатор

Ассоциация колопроктологов России

При поддержке

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Применение Нутридринк Компакт Протеин у больных колоректальным раком **способствует улучшению результатов лечения**

Применение Нутридринк Компакт Протеин у больных КРР в течение 10-ти дней до хирургического лечения и 2-х недель после **позволяет уменьшить**[1]**:**

- ✓ **количество осложнений,** в том числе:
  - **в 2,3 раза** расхождение п/о ран
  - **в 2,9 раз** расхождение анастомозов
  - **в 2,1 раза** инфицирование п/о раны
- ✓ **риск повторной** госпитализации в **1,8** раз
- ✓ **затраты** на каждый день лечения (443,8 vs 548,7 €)
- ✓ **затраты** на лечение осложнений, в т. ч. на антибактериальные препараты
- ✓ **длительность** нахождения в стационаре (9.6±5.8 дней vs 12±6.4 дней)

Влияние предоперационной НП с высоким содержанием белка на частоту послеоперационных осложнений и стоимость лечения больных колоректальным раком: V. Manasek, K. Bezdek, et. Al. Больные КРР без отдалённых мтс, подлежащих радикальному хирургическому лечению. Основная группа – 37 пациентов, Нутридринк Компакт Протеин 2 раза в день за 10 дней до операции и две недели после. Контроль – стандартный протокол ведения без НП.

Специализированное питание — неотъемлемая часть терапии и реабилитации при онкологических заболеваниях[2]

* Нутридринк Компакт Протеин со вкусом клубники, 125 мл.

1. V. Manasek, K. Bezdek, A. Foltys, K. Klos, J. Smitka, D. Nmehlík. Effect of peri-operative high protein nutritional support on post-operative complications and costs of treatment in patients with colorectal cancer European Journal of Cancer, Volume 49 Supplement 2, September 2013, Abstract 2270.
2. В.М. Луфт, С.Ф. Багенко, «Руководство по клиническому питанию».

Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста.

Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858)
Адрес: 143421, Россия, Московская обл., Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», строение 1. Телефон: +7 (495) 228 33 88
Подробная информация содержится на сайте www.nutridrink-oncology.ru

Реклама.

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition