

На правах рукописи

ХРЫКОВ

Глеб Николаевич

**ЛЕЧЕНИЕ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ
У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

14.01.17 – хирургия

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2018

Хирургическое лечение больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста при сравнении с результатами лечения лиц младше 60 лет сопровождается повышенной частотой осложнений, увеличением длительности пребывания в стационаре и летальности.

Относительная выживаемость среди больных раком толстой кишки старше 60 лет ниже, чем среди лиц молодого возраста, что обусловлено рядом причин. Сохраняется высокая частота более позднего выявления и, как результат, более запущенного первичного заболевания (Манихас Г.М. и соавт., 2013; Turrentine F.E. et al., 2006; Шелыгин Ю.А. и соавт., 2017). Пациенты пожилого и старческого возраста часто получают неадекватное лечение, заключающееся либо в недостаточном объеме хирургического вмешательства, либо комплексного лечения (Манихас Г.М. и соавт., 2013; Muss H.V. et al., 2007). Так, наиболее частыми причинами отказов в лечении является боязнь развития осложнений, предположительная плохая переносимость пациентами старших возрастных групп обширных хирургических, в том числе циторедуктивных вмешательств, лапароскопических операций, химиотерапевтического лечения. Остаются неадекватными подходы к оценке функциональной операбельности пациентов, приводящие к сохранению оценки «на глазок», «согласно личного опыта» (Царьков П.В. и соавт., 2012; Майстренко Н.А. и соавт., 2016, Стилиди И.С. и соавт., 2017). Одной из актуальных проблем лечения онкологических больных пожилого и старческого возраста является прогрессирующая трофологическая недостаточность. Проведенные исследования показали, что недостаточность питания выявляется у 10–38 % больных старческого возраста, находящихся на амбулаторном лечении, и у 25–65 % стационарных. Среди онкологических больных этот процент составляет уже 45–86 %. При этом от 30 до 69 % пациентов с хирургической патологией госпитализируются в стационар с уже имеющейся различной степенью белково-энергетической недостаточности (БЭН). Недостаточность питания у хирургических больных приводит к увеличению послеоперационных осложнений в 6, а летальности в 11 раз. В то же время, своевременное назначение истощенным пациентам оптимальной нутриционной поддержки, уменьшает, по данным литературы, количество послеоперационных осложнений в 2–3, а летальность — в 7 раз. Прямая зависимость между выраженностью недостаточности питания и ожидаемой длительностью лечения в стационаре, вследствие развития осложнений, отмечается среди больных всех возрастных групп, но особенно значимо это ухудшает исходы лечения у пациентов пожилого и старческого возраста. Несмотря на наличие в арсенале хирургов, анестезиологов-реаниматологов, онкологов большого количества современных смесей для энтерального и парентерального питания, большинство либо не применяет их рутинно или использует неадекватно, что требует выработки рационального протокола нутриционной поддержки больных раком ободочной кишки при плановых операциях (Луфт В.М., 2008; Сobotка Л. и соавт., 2003; Egenvall M. et al., 2014).

Отсутствует оптимальный алгоритм периоперационного ведения, приводящий к ранней реабилитации больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста, что существенно сказывается на результатах лечения и качестве жизни пациентов (Климов А.С. и соавт., 2016; Gustafsson U.O. et al., 2013).

При наличии устойчивого мнения об «открытых» операциях, в современной литературе сведения о целесообразности применения эндовидеохирургических методик у больных старших возрастных групп различны, часто неоднозначны и противоречивы (Карачун А.М. и соавт., 2015; Кащенко В.А. и соавт., 2012; Audisio R.A. et al., 2008; Fujii S. et al., 2016; Jafari M.D. et al., 2014).

Не выработаны четкие противопоказания к проведению химиотерапевтического лечения, так как пациенты старших возрастных групп обычно исключаются из протоколов при проведении многоцентровых рандомизированных исследований. Это приводит к отсутствию данных по переносимости исследуемых препаратов, дозировкам, побочным эффектам и выживаемости (Манихас Г.М. и соавт., 2013; Моисеенко В.М. и соавт., 2002; Audisio R.A. et al., 2012).

В отечественной литературе мало работ, имеющих прикладное значение при плановом лечении больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста, и большая часть публикаций посвящена решению вопросов неотложной помощи. Имеющиеся исследования по геронтологической онкологии носят теоретический характер и часто не имеют практического применения. При общей тенденции к стандартизации подходов к хирургическому лечению различных заболеваний представляется целесообразной разработка единого протокола лечения больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста.

В связи с этим проблема лечения рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста представляется весьма актуальной.

Степень разработанности темы исследования

Отечественные и зарубежные авторы за последние 30 лет неоднократно обращались к теме лечения онкологических больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста (Комарова Л.Н., 2009; Мартынюк В.В., 1999; Aparicio T. et al., 2016; Egenvall M. et al., 2014). Однако имеющиеся работы в основном отражают лишь непосредственные результаты хирургического, химиотерапевтического лечения (Орлов В.К., 1990; Правосудов И.В., 1981), или посвящены частным вопросам лечения пациентов данной возрастной группы (Моргоев А.Э., 2011; Turrentine F.E. et al., 2003). Большая часть исследований, посвящённых данной тематике, основана на ретроспективном анализе результатов лечения относительно небольшого числа пациентов, а приведенные результаты противоречивы (Arnaud J.P. et al., 2001).

По данным литературы, в последнее десятилетие подходы к комплексному лечению онкологических больных старших возрастных групп не получали достаточного освещения, ввиду особенностей формирования большинства протоколов клинических исследований, имеющих жесткий возрастной ценз в 60 лет, как критерий исключения (Audisio R.A. et al., 2012). Активное распространение в последнее десятилетие программ ускоренного выздоровления для различных нозологических форм также не привело к изучению их влияния и особенностей применения у лиц пожилого и старческого возраста. В отечественной литературе не найдено работ, где предпринята попытка стандартизации подходов к комплексному лечению онкобольных старших возрастных групп.

Цель работы – улучшение результатов лечения и качества жизни больных раком ободочной кишки в пожилом и старческом возрасте путем внедрения рациональной программы периоперационного ведения.

Задачи исследования:

1. Оценить значимость современных лабораторных и инструментальных методов исследования при раке ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста и выработать рациональный алгоритм обследования и предоперационной подготовки, определяющий выбор варианта и методики хирургического лечения.
2. Определить основные методики, позволяющие достоверно оценить функциональную операбельность пациента, риск развития послеоперационных осложнений и летальных исходов для выбора оптимальной программы предоперационной подготовки и периоперационного ведения.
3. Уточнить протокол нутриционной поддержки и изучить ее влияние на результаты лечения рака ободочной кишки у больных старших возрастных групп.
4. Модифицировать программу ускоренного выздоровления для лечения онкологических больных пожилого и старческого возраста после хирургических операций по поводу рака ободочной кишки.
5. Обосновать противопоказания к проведению химиотерапевтического лечения у пациентов данной возрастной категории.
6. Оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также качество жизни больных раком ободочной кишки старших возрастных групп.

Научная новизна исследования

В рамках одного исследования на достаточном числе клинических наблюдений впервые в отечественной литературе изучены подходы к диагностике и лечению рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста с использованием современных лабораторно–инструментальных методов, качественной оценки соматического состояния, показателей трофологического, соматического статусов, функциональных резервов, модифицированной программы ускоренного выздоровления и осуществлена оценка их эффективности.

Уточнена эффективность применения различных методов дооперационной лабораторной и инструментальной диагностики рака толстой кишки у больных старших возрастных групп, а также определены необходимые дополнительные методы оценки функциональных резервов организма. С патогенетических позиций сформулирована программа предоперационной подготовки больных старше 60 лет, в том числе группы «высокого риска», страдающих раком ободочной кишки с учетом показателей трофологического, соматического статусов, функциональных резервов организма, выраженности сопутствующей патологии.

Показано, что результаты, полученные при использовании методик качественной оценки функциональной операбельности в сочетании с прогностическими индексами, нутриционным статусом, являются высокоинформативным интегральным показателем прогноза течения раннего послеоперационного периода. Обоснованы методы коррекции соматического и трофологического статусов и эффективность сочетанного хирургического и фармаконутритивного лечения у больных раком ободочной кишки старших возрастных групп. Обоснованы показания и противопоказания к виду, объему и методике выполнения хирургических вмешательств у больных данных возрастных групп.

Разработана модифицированная программа периоперационного ведения больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста, направленная на ускоренное выздоровление после хирургических операций. Оценена значимость

различных методик прогноза течения послеоперационного периода (шкала CR-POSSUM, комплекс шкал PACE, индекс коморбидности) у больных раком ободочной кишки старших возрастных групп.

Уточнены противопоказания при определении возможности применения химиотерапии, как компонента комплексного лечения рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста.

Приведены обоснованные доказательства улучшения качества жизни больных, после различных видов хирургического лечения (согласно опросника QLQ-C30 и специализированного модуля для больных колоректальным раком QLQ-CR29).

Представлен мультимодальный выбор тактики хирургического и комплексного лечения больных раком ободочной кишки старших возрастных групп.

Теоретическая и практическая значимость работы

Сформулированные позиции дооперационного ведения позволили минимизировать риски и стандартизировать подготовку пациентов пожилого и старческого возраста, особенно, относящихся к группам «высокого и крайне высокого риска» (ASA III–IV).

Установление достоверных критериев оценки состояния больных пожилого и старческого возраста, страдающих раком ободочной кишки, обеспечило прогнозирование исходов хирургического вмешательства и выработку четких показаний к осуществлению комплексного лечения.

Материалы исследования, где проведена оценка эффективности современных предиктивных качественных методик, лабораторных и инструментальных методов исследования рака ободочной кишки у больных старших возрастных групп способствовали разработке рационального диагностического алгоритма и модифицированной лечебной программы ускоренного выздоровления.

Изучение результатов хирургических вмешательств помогло сформулировать алгоритм периоперационного ведения, позволяющий осуществлять безопасное выполнение радикальных открытых и лапароскопических операций с адекватным объемом внутрибрюшной лимфодиссекции у пожилых пациентов с «высоким» и «крайне высоким» операционно-анестезиологическим риском (ASA III–IV).

Использование разработанного оптимизированного лечебно-диагностического подхода, основанного на рациональном периоперационном ведении с позиций модифицированной программы ускоренного выздоровления, обусловило получение хороших непосредственных и отдаленных результатов лечения и высокое качество жизни больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста.

Методология и методы исследования

Работа является клиническим исследованием, в основе которого лежит методология научного познания с последовательным использованием доказательств. Используются как общенаучные (наблюдение, сравнение, анализ, обобщение, индукция и другие), так и частнонаучные (клинический, лабораторный, инструментальный и математико-статистический) методы. Систематизированы данные лабораторных и инструментальных методов исследования, клинические данные, для статистической обработки использованы количественный, качественный анализы, различные методы оценки достоверности, регрессионный анализ, анализ таблиц дожития, построение кривых выживаемости. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины на основе современных методов диагностики и статистической обработки полученных данных

и одобрено этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 184 от 24 января 2017 года).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Больные раком ободочной кишки старших возрастных групп требуют адекватной дооперационной оценки не только с позиций стадирования опухолевого процесса, определяющего хирургическую тактику при плановых вмешательствах, но и функциональной операбельности, включающей использование результатов анализа данных комплекса шкал дооперационной оценки пожилых онкологических пациентов (PACe), индекса коморбидности (по Charlson), прогностического индекса развития после-операционных осложнений и летальности (CR-POSSUM), трофологического статуса для формирования индивидуальной программы реабилитации.
2. Алгоритм лабораторного и инструментального обследования пациентов пожилого и старческого возраста не отличается от лиц молодого возраста, за исключением дополнительных инструментальных методик, позволяющих оценить функциональные резервы. Использование последних помогает выявить больных группы «высокого риска», спланировать программу реабилитации и индивидуализировать, на основе критериальной оценки функциональной операбельности и операционно-анестезиологического риска, комплексную предоперационную подготовку, после проведения которой решается вопрос о варианте, методике и объеме планового хирургического вмешательства.
3. Основными интегративными оценочными методиками программы реабилитации, расширяющими перечень критериальных показателей, делая программу периоперационного ведения достоверно работающей, являются комплекс шкал PACe, индекс коморбидности по Charlson и индекс CR-POSSUM, сочетанный учет индекса массы тела и скорости потери массы тела.
4. Применение в периоперационном периоде модифицированной программы ускоренного выздоровления, в сравнении с использованием традиционных подходов, снижает количество послеоперационных осложнений, 30-дневную летальность, укорачивает срок пребывания в ОАРИТ и стационаре в целом, обеспечивает хорошее качество жизни и возможность проведения комплексной терапии, улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения у больных раком ободочной кишки старших возрастных групп.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется значительным (400 больных) и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов с использованием современных методов, а также обработкой полученных данных наиболее современными методами математической статистики.

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций обусловлена также корректным сравнительным анализом сопоставимых проспективной и ретроспективной групп с использованием адекватных методов математико-статистической обработки полученных данных. Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины.

Результаты, полученные в ходе данного исследования, нашли широкое применение при выборе диагностического и лечебного алгоритмов в лечении больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста в клинике факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, клинической базе – СПб ГБУЗ «Городской клинический

онкологический диспансер» (4-е хирургическое (онкоколопроктологическое) отделение), а также внедрены в виде лекций и практических занятий в учебный процесс кафедр факультетской хирургии ФГББОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ и онкологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Изданы протоколы нутриционной поддержки для медицинских учреждений МО РФ, лекция «Рак ободочной кишки», учебно-методическое пособие «Применение сшивающих аппаратов в хирургии злокачественных образований желудка и толстой кишки». Получен патент на изобретение № 2664612 от 21.08.2018 «Способ выполнения лапароскопических операций в условиях низкого внутрибрюшного давления у пациентов группы высокого риска» и удостоверение на рационализаторское предложение «Способ профилактики имплантационных метастазов при лапароскопических операциях» № 14304/2 от 23.05.2016. Выполнена инициативная научно-исследовательская работа на тему «Мультимодальный подход к лечению рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста».

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международном конгрессе по онкохирургии, Москва, 2008; XII центрально-европейском конгрессе колопроктологов, Москва, 2008; I съезде колопроктологов СНГ, Ташкент, 2009; юбилейной научно-практической конференции, посвященной 170-летию кафедры (клиники) факультетской хирургии, Санкт-Петербург, 2011; всероссийском симпозиуме молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии», Москва, 2012; XX международном конгрессе Европейской ассоциации эндовидеохирургов, Брюссель, 2012; XIII съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербург, 2012; I международном конгрессе «Раны и раневые инфекции», Москва, 2012; 15 международном конгрессе по парентеральному и энтеральному питанию, Москва, 2012; VIII съезде онкологов России, Санкт-Петербург, 2013; научно-практической конференции «Частные вопросы клинической хирургии», Москва, 2013; IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения больных в многопрофильном лечебном учреждении», Санкт-Петербург, 2014; IX конгрессе Европейского общества колопроктологов, Барселона, 2014; VIII съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Казань, 2014; Всероссийской научно-практической конференции «Первичные и вторичные опухолевые поражения печени», Санкт-Петербург, 2014; Совете экспертов по проблеме качества и безопасности миорелаксации как компонента общей анестезии при хирургических вмешательствах», Москва, 2014; международном объединенном конгрессе ассоциации колопроктологов России, Москва, 2015; I конференции междисциплинарного научного хирургического общества «ФАСТ ТРАК», Москва, 2015; I Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые ночи -2015», Санкт-Петербург, 2015; XII Всероссийском съезде хирургов, Ростов-на-Дону, 2015; Российской школе онкологов «Лечение больных пожилого и старческого возраста», Санкт-Петербург, 2015; юбилейной конференции «Повышение эффективности комплексного лечения больных со злокачественными образованиями», посвященной 70-летию Смоленского областного онкологического диспансера, Смоленск, 2015; Ежегодном анестезиологическом научно-образовательном форуме «Невские мосты», Санкт-Петербург, 2015; XVIII и XIX, XX съездах общества эндоскопических хирургов России, Москва, 2015, 2016, 2017; II и III конференциях

междисциплинарного научного хирургического общества «ФАСТ ТРАК», Москва, 2016, 2017; I Национальном хирургическом конгрессе, Москва, 2017; II съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада, Санкт-Петербург, 2017, Общероссийском хирургическом форуме, Москва, 2018.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора заключался в формировании темы и плана диссертационной работы, определении цели, задач, а также основных положений исследования. Содержание работы разработано им на основании многолетних целенаправленных исследований. Автор принимал непосредственное участие в разработке модифицированной программы и протокола ускоренного выздоровления геронтологических больных и хирургическом лечении большей части представленных пациентов. Значительная доля «открытых» и лапароскопических хирургических вмешательств пациентов проспективной группы, представленных в работе, выполнены им самостоятельно. Автором сформирована база данных, проведены обобщение и статистический анализ полученных результатов, а также сбор отдаленных результатов исследования, он лично участвовал в подготовке публикаций по материалам работы.

Автор разработал и оформил 1 изобретение и 1 рационализаторское предложение.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 45 работ, из них 15 – в российских рецензируемых журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и десяти приложений. Работа изложена на 275 страницах машинописи, иллюстрирована 57 рисунками, содержит 53 таблицы. Библиографический указатель включает 359 источников литературы, из них 57 отечественных и 302 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование основано на результатах обследования и лечения 400 больных с диагнозом рак ободочной кишки, находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии им. С. П. Федорова ВМедА и 4 хирургическом (онкоколо-проктологическом) отделении Городского клинического онкологического диспансера с период с 2006 по 2017 годы, которым были выполнены плановые операции. С целью решения поставленных задач, все пациенты разделены на две группы: ретроспективную (n = 184), периоперационное ведение которой проводилось с 2006 по 2011 годы с применением традиционных подходов и проспективную (n = 216), периоперационное ведение которой осуществлялось с 2012 по 2017 годы с использованием модифицированной программы ускоренного выздоровления.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В проспективном исследовании больные мужского пола составили 78 человек — 36,1 % (95 % ДИ 30–42,7 %), в ретроспективном — 79 человек, 42,9 % (95 % ДИ 36–50,2 %). Все больные были пожилого и старческого возраста, в проспективной группе 5 пациентов относились к долгожителям. Медиана возраста составила в проспективной группе 75 [69; 80] лет, в ретроспективной также 75 [67; 79] лет. В обеих группах преобладали больные старческого возраста (старше 75 лет). Все пациенты стадировались согласно классификации TNM (7-е издание UICC, 2009).

Всем больным с целью диагностики и наблюдения за течением заболевания выполнялось стандартное лабораторное и инструментальное обследование согласно рекомендациям Российского общества хирургов, Российского общества онкологов и химиотерапевтов, Европейского общества медицинской онкологии.

Лабораторные исследования. Пациентам обеих групп в периоперационном периоде выполнялись общеклинический анализ крови при помощи гематологического анализатора UNiCel DxH 800 фирмы Beckman Couiter (США) и мочи с применением автоматического анализатора мочи Aution Max AX 4030 фирмы Айрис интерн (США). Биохимический анализ крови включал оценку уровня глюкозы, общего билирубина и его фракций, аланин- и аспартатаминотрансферазы, креатинина, мочевины, общего белка, амилазы, электролитов, С-реактивного белка при помощи биохимического анализатора AU 680 фирмы Beckman Couiter (США). Анализ крови на онкомаркеры: раковый эмбриональный антиген (РЭА) и углеводный антиген 19-9 (СА 19-9) осуществлялись методом электрохемилюминесценции на анализаторе «ElecSys – 2010» (Швейцария). Исследования свертывающей системы, включающие протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, время рекальцификации плазмы, международное нормализованное отношение проводились по общепринятым методикам на автоматическом коагулометрическом анализаторе CS 2100i фирмы Sysmex (Япония). По показаниям проводилась оценка тромбоэластограммы. Лабораторные исследования выполнялись до операции, на 1, 3 и 5 сутки послеоперационного периода.

Инструментальная диагностика включала в себя обязательные, выполняемые по стандартам всем больным, и дополнительные методы исследования, которые назначались по показаниям.

Обязательные методы:

- электрокардиография (электрокардиограф 6-канальный фирмы FUKUDA FX-7302 (Япония));
- обзорная рентгенография органов грудной полости (рентгеновский аппарат «AXIOM Luminos dRF» с принадлежностями фирмы «Siemens» (Германия));
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (аппарат ультразвуковой диагностический ACUSON S2000 с принадлежностями фирмы «Siemens» (Германия)) для исключения метастатического поражения брюшной полости;
- фиброколоноскопия с биопсией (ФКС) (эндоскопическая стойка Evis Exera III для визуализации и обработки изображения фирмы «Olympus» (Япония)), для оценки локализации опухоли, протяженности, наличия стеноза, характера роста, осложнений, взятия биопсии с последующим морфологическим изучением материала;
- фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) (эндоскопическая стойка Evis Exera III для визуализации и обработки изображения фирмы «Olympus» (Япония)), для исключения патологических изменений верхних отделов ЖКТ;

– мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной полости и брюшной полости (с контрастированием) (компьютерный томограф рентгеновский «Aquilion 64» фирмы «Toshiba» (Япония), для уточнения распространенности опухолевого процесса по грудной и брюшной полостям.

Дополнительные методы:

- ирригоскопия, при невозможности визуализации проксимальных отделов ободочной кишки на фоне стеноза (рентгеновский аппарат «АХИОМ Luminos dRF» с принадлежностями фирмы «Siemens» (Германия);
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с МСКТ (ПЭТ-КТ), при необходимости уточнения диагноза или отсутствия первично выявленного опухолевого очага.

С целью количественной оценки функционального состояния пациентов по показаниям выполнялись эхокардиография на ультразвуковом диагностическом аппарате ACUSON S2000 (Германия), исследование функции внешнего дыхания, холтеровское мониторирование.

Методики качественной оценки функциональной операбельности и прогностические индексы развития осложнений периоперационного периода. Качественная оценка функциональной операбельности больных проспективной группы осуществлялась с помощью анализа комплекса шкал предоперационной оценки онкологических больных старших возрастных групп – PACE (Preoperative Assessment of Cancer in Elderly) (Таблица 1).

Таблица 1 – Шкалы, входящие в комплекс PACE (дооперационная оценка пожилых онкологических больных)

ШКАЛА	оценки ежедневной деятельности (Activities of Daily Living — ADL)
	оценки инструментальной ежедневной деятельности (Instrumental Activities of Daily Living — IADL)
	оценки утомляемости, вызванной онкологическим процессом (Brief Fatigue Inventory — BFI)
	оценки ментального статуса (Mini-Mental State — MMSE)
	гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale — GDS)
	оценки операционно-анестезиологического риска Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists Physical Status — ASA)
	оценки соматического статуса (European Co-operative Oncology Group performance status — ECOG)
прогностический индекс послеоперационной летальности у больных колоректальным раком (Physiological and Operative Severity Score for EnUmeration of Mortality and Morbidity — CR-POSSUM)	

Следует отметить, что согласно ряда шкал, входящих в комплекс PACE, в частности, ADL, IADL, MMSE, GDI, BFI оценивались лишь пациенты проспективной группы, так как ретроспективная оценка не представлялась возможной. По шкалам ASA, ECOG, CR-POSSUM, также входящим в комплекс PACE, статус был уточнен у больных обеих групп.

Для оценки уровня полиморбидности пациентов обеих групп применялся индекс Charlson (CCI), который рассчитывался с помощью калькулятора (Рисунок 1).

Charlson Comorbidity Index Score Calculator

Condition			
Myocardial Infarction	Hemiplegia	Mod-Severe Liver Disease	Metastatic Solid Tumor
Congestive Heart Failure	Mod-Severe Renal Disease		AIDS
Peripheral Vascular Disease	Diabetes with Organ Damage		
Cerebrovascular Disease	Any Tumor (within last 5 years)		
Dementia	Lymphoma		
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Leukemia		
Connective Tissue Disease			
Peptic Ulcer Disease			
Mild Liver Disease			
Diabetes			

Age by Decade

0-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	100+
------	-------	-------	-------	-------	-------	------

Age Unadjusted CCI Score is Age Not Selected

Reset CCI Calculator

Рисунок 1 – Калькулятор индекса коморбидности Charlson

Медиана баллов CCI в проспективной группе составила 8 [7; 9], в ретроспективной 7 [6; 11] ($U = 17577,5$; $Z = -2,0$; $p = 0,044$).

Риск развития осложнений и летальности в двух группах рассчитывался с использованием шкалы оценки послеоперационных осложнений и летальности в модификации для колоректальных операций (CR-POSSUM) с помощью калькулятора, переведенного на русский язык (Рисунок 2).

Калькулятор

Условия

Физиологические параметры до операции					Баллы
Возраст	≤60	61-70	≥70		
Кардиологические симптомы	норма	диуретики, дигоксин, антиангинальные, антигипертензивные		периф. отеки терапия варфарином	повыш. ЦВД или кардиомегалия
Систолическое АД (мм рт. ст.)	110-130	131-170 100-109	≥171 90-99	≤89	
Пульс (уд/мин)	50-80	81-100	101-120	≥120 ≤39	
Гемоглобин (г/дл)	15 13-16	12-14 11,5-12,9	9-11 10-11,4	≤9,9 ≤8	
Мочевина крови (ммоль/л)	≤7,5	7,6-10	10,1-15	≥15,1	
Операционные параметры					
Инфекционные процессы в БП	НЕТ	минимум серозной жидкости	местный перитонит	разлитой перитонит	
Объем операции	минимальный	обычный	расширенный	комбинированный	
Вид операции	плановая	срочная	неотложная	экстренная	
Стадия КРР по Dukes	1	2	3	4	
Общее количество баллов, набранных пациентом					0

Рисунок 2 – Калькулятор риска развития осложнений и летальности CR-POSSUM

Медиана баллов шкалы CR-POSSUM в проспективной группе составила 17 [15; 21], в ретроспективной 16,5 [15; 20] ($U = 17158,0$; $Z = -2,4$; $p = 0,018$).

Пациентам выполнены следующие хирургические вмешательства (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение в группах по виду хирургического вмешательства (n = 400)

Вид операции	Проспективная группа (n = 216)	Ретроспективная группа (n = 184)	p
Правосторонняя гемиколэктомия	85 (39,4 %) *19 (8,8 %)	71 (38,7 %) *3 (1,6 %)	0,504
Резекция поперечной ободочной кишки	12 (5,6 %)	5 (2,7 %)	0,049
Левосторонняя гемиколэктомия	24 (11,1 %) *6 (2,8 %)	10 (5,4 %)	0,074
Резекция сигмовидной кишки	48 (22,2 %) *12 (5,6 %)	35 (19,0 %) *1 (0,5 %)	0,420
Передняя резекция прямой кишки	34 (15,7 %) *21 (9,7 %)	7 (3,8 %)	0,108
Формирование обходного анастомоза	2 (0,9 %)	14 (7,6 %)	0,008
Обструктивная резекция толстой кишки (операция типа Гартмана)	7 (3,2 %)	29 (15,8 %)	< 0,001
Коло- или илеостомия	–	12 (6,5 %)	< 0,001
Субтотальная колэктомия	4 (1,9 %)	1 (0,5 %)	0,189

* — операция выполнена лапароскопическим доступом

По доступу хирургических вмешательств пациенты в группах распределились следующим образом (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных в группах по доступу хирургического вмешательства

Доступ хирургического вмешательства	Проспективная группа (n = 216)		Ретроспективная группа (n = 184)	
	Абс.	%	Абс.	%
Открытые операции	158	73,1	180	97,8
Лапароскопические операции	58	26,9	4	2,2

При выполнении лапароскопических операций в проспективной группе использовалась следующая методика анестезии (патент № 2664612 от 21.08.2018 «Способ выполнения лапароскопических операций в условиях низкого внутрибрюшного давления у пациентов группы высокого риска»):

Для индукции в анестезию пациентам болюсно вводилась нагрузочная дозировка миорелаксанта рокурония бромида 0,6 мг/кг, с последующей, через 30–45 минут, постоянной инфузией рокурония в дозировке 0,3–0,7 мг/кг/час, необходимой для поддержания нейромышечного блока на уровне posttetanic count (PTC) < 5 (посттетаническая стимуляция), что соответствует глубокому нейромышечному блоку. Внутрибрюшное давление при этом не превышало 8 мм рт. ст.

Для обеспечения безопасных условий экстубации (целевые значения TOF 0,9) по окончании операции проводилась реверсия нейромышечного блока путем

назначения препарата сугаммадекс (4 мг/кг). Сочетание хорошо управляемых мышечных релаксантов и быстроэлиминирующих ингаляционных анестетиков на фоне низких, следовых дозировок опиатов позволяло обеспечить восстановление ясного сознания и адекватного спонтанного дыхания и перевести больного на самостоятельное дыхание сразу после окончания операции.

Обе группы пациентов сопоставимы по стадиям, распространенности и гистопатологической дифференцировке онкологического процесса. При этом больные проспективной группы были более отягощены по количеству сопутствующей патологии, ее тяжести, степени операционно-анестезиологического риска по классификации ASA, риску сердечно-сосудистых осложнений, функциональному статусу по ECOG-ВОЗ. В данной группе в большем проценте случаев (26,9 % (95 % ДИ 21,4–33,1 %) по сравнению с 2,2 % (95 % ДИ 0,8–5,5 %) в ретроспективной) хирургическое вмешательство выполнено лапароскопическим доступом.

Оценка трофологического статуса и методика энтерального питания. Для адекватной предоперационной оценки степени тяжести белково-энергетической недостаточности и связанного с ней риска осложнений хирургического вмешательства из большого перечня существующих показателей учитывали исходный уровень общего белка, показатель измерения окружности плеча, и использовали мини-опросник оценки нутриционного статуса у больных пожилого и старческого возраста (MNA-SF – «Nestle») (Соботка Л. и др., 2003), как краткий и емкий, а также рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). В проспективной группе также оценивали динамику изменений массы тела (МТ), то есть отклонение фактической МТ от обычной для данного человека величины и срок, за который произошли эти сдвиги. Уровень суточных энергозатрат в покое рассчитывался по уравнению Харрисона – Бенедикта (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика массы тела, индекса массы тела и энергозатрат покоя в проспективной и ретроспективной группах (n = 400)

Показатель	Проспективная группа Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Ретроспективная группа Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	U; Z	p
Масса тела	70 [60; 79,25]	69,5 [60; 80]	11359,5; 7,39	< 0,001
Индекс массы тела	25,4 [22,9; 28,8]	23,5 [21,1; 26,5]	13372,0; 5,64	< 0,001
Энергозатраты покоя	1301,2 [1176,2; 1437,7]	1353,8 [1196,5; 1492,7]	12043,0; – 6,79	< 0,001

Методика энтерального питания после операции у пациентов проспективной группы, которым был сформирован межкишечный анастомоз, предусматривала использование 250 мл гипокалорической (0,5 ккал/мл) питательной смеси в первые сутки после выполненного хирургического вмешательства. В последующие двое суток при восстановлении перистальтики использовали стандартное разведение смеси (1 ккал/мл), а объем вводимой питательной смеси увеличивали постепенно на 250 мл/сутки с переходом на гипекалорическую питательную смесь и с третьих суток продукты лечебного стола («0» стол с последующим расширением до «4» или «9» при сахарном диабете).

При обструктивных операциях, когда не формировался межкишечный анастомоз, пациенты с первых суток после операции начинали получать стандартную или гиперкалорическую питательную смесь в объеме 250 мл методом сипинга,

с увеличением объема на 500 мл ежедневно в сочетании с продуктами лечебного стола, которые назначались со вторых суток. При исходно тяжелой белково-энергетической недостаточности или при развитии тяжелых послеоперационных осложнений послеоперационное энтеральное питание дополняли парентеральными смесями типа «3-в-1».

Методики оценки качества жизни. Качество жизни оценивалось в обеих группах с использованием опросника международного общества по изучению качества жизни EORTC QLQ-C30 (версия 3.0) для пациентов с заболеваниями толстой кишки и его специализированного модуля для больных колоректальным раком EORTC QLQ-CR29. Опросники предлагались пациентам обеих групп для заполнения до операции, на пятые сутки после лапароскопической и на седьмые после «открытой» (традиционной) операции, а также при динамическом наблюдении за больными через 3, 6, 9, 12 месяцев.

Морфологические методики исследования. Патоморфологическое исследование биопсийного материала и удаленных препаратов проводилось в соответствии с 7-й редакцией руководства TNM AJCC/UICC коллегии американских патологоанатомов (CAP) (Tang L.H. et al., 2017). Патоморфологические препараты для выполнения микроскопического исследования окрашивались гематоксилином и эозином с последующим, при наличии показаний, молекулярно-генетическим (внутриопухольная экспрессия тимидилатсинтетазы, тимидинфосфорилазы, циклооксигеназы-2, дигидропиримидиндегидрогеназы, фермента репарации ДНК Ercc-1, к-RAS мутации, микросателлитная нестабильность) исследованием.

Модифицированная программа ускоренного выздоровления для лечения больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста. Существующая программа ускоренного выздоровления после операций на ободочной кишке носит общий характер и не учитывает особенности пациентов старших возрастных групп. На основании проведенных исследований и изучения клинических рекомендаций для осуществления периоперационного ведения проспективной группы разработана и внедрена модифицированная программа ускоренного выздоровления, включающая оптимизированный протокол для больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста, учитывающий основные параметры оценки «функциональной» операбельности и особенности подготовки и лечения таких лиц (Таблица 5).

Таблица 5 – Отличия ведения пациентов в группах, согласно элементам оптимизированного протокола периоперационного ведения (n = 400)

Наименование элемента протокола	Проспективная группа, n = 216	Ретроспективная группа, n = 184
ДООПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД		
Дооперационное консультирование (за 7–14 суток)	Да	Нет
Оценка функциональной операбельности и операционных рисков (преабилитация)	Да Шкалы Charlson, PACE	Нет
Коррекция нутриционного статуса при потере веса более чем на 2 % за 2 месяца (преабилитация)	Гиперкалорические питательные смеси методом «сипинга»	Нет

Продолжение таблицы 5.

Наименование элемента протокола	Проспективная группа, n = 216	Ретроспективная группа, n = 184
Коррекция анемии, сопутствующей патологии, сохранение базовой консервативной терапии (преабилитация)	Стимуляторы эритропоэза, препараты 3х-валентного железа, компоненты крови, пороговое значение гемоглобина не ниже 120 г/л	Нет, пороговое значение гемоглобин не ниже 80 г/л
Отмена препаратов, повышающих интраоперационные риски (преабилитация)	Отмена антиагрегантов и антикоагулянтов; перевод на низкомолекулярные гепарины до операции	До операции не применялись; перевод на низкомолекулярные гепарины после операции
Предоперационное голодание	Разрешен прием жидкой пищи за 6 часов до индукции, сладкой воды за 2 часа до индукции	Запрещен прием пищи в течение суток, воды не менее чем за 12 часов до индукции
Предоперационная подготовка кишечника	Препараты на основе макрогола не применяются; магния сульфат 15% – по 2 ст. л. 4 раза в сутки, в сочетании с бесшлаковой диетой (4 суток)	Применение препаратов на основе макрогола в 100% случаев
Нутритивно-метаболическая терапия (предоперационная)	Использование питательных смесей в качестве дополнительного питания и препаратов, повышающих функциональный резерв (фосфосфокреатин, левосимендан)	Не проводилась
ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД		
Адаптированный анестезиологический протокол	Продленная эпидуральная или спинальная анестезия в сочетании с эндотрахеальной анестезией на основе галогенсодержащих ингаляционных анестетиков 3 поколения	Эндотрахеальный наркоз с применением внутривенных анестетиков; Избегание продленной эпидуральной анестезии
Поддержание нормотермии	Да	Нет
Рестриктивная инфузионная терапия	Да	Нет
Мониторинг нейромышечной проводимости и активная реверсия нейромышечного блока	Да	Нет
Назогастральная интубация	Редко, не более суток	Часто, более суток
Рутинное дренирование брюшной полости	Отсутствие дренирования или не более одного дренажа	Более одного дренажа

Продолжение таблицы 5.

Наименование элемента протокола	Перспективная группа, n = 216	Ретроспективная группа, n = 184
Эпидуральная катетеризация	Да – на срок 2 и более суток	Да – на срок до 1 суток
Ранний перевод на самостоятельное дыхание	Всегда	Иногда
Лапароскопические операции в условиях низкого внутрибрюшного давления	Да	Нет
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД		
Мультимодальная аналгезия, с отказом от рутинного использования опиатов	Да; Редкое применение опиоидов	Нет; Тотальное применение опиоидов
Пролонгированная эпидуральная аналгезия	Да	Нет
Ранняя активизация с вертикализацией в 1 сутки после операции и переводом из ОАРИТ	Да	Нет
Раннее начало энтерального питания	Да (нутритивно-метаболическая терапия)	Нет
Профилактика тромбэмболических осложнений с использованием низкомолекулярных гепаринов	Да	Да
Раннее прекращение послеоперационной инфузионной терапии и удаление венозного катетера	Да	Нет
Антибиотикопрофилактика	Да	Нет (антибиотикотерапия)
Раннее удаление дренажей	Да	Нет
Раннее удаление мочевого катетера	Да	Нет

Учет осложнений осуществлялся по классификации осложнений Clavien – Dindo (Clavien P.A. et al., 2009).

Методики статистической обработки материала. Технической базой для математической и статистической обработки материала служил персональный компьютер под управлением операционной системой Windows 10. Базу данных формировали в электронных таблицах при помощи программы Microsoft Excel 2016 пакета прикладных программ MS Office 365 («Microsoft Corporation», США). В этой же программе при помощи встроенных функций и внесённых формул производился расчёт необходимых для описательной статистики значений медианы, квартилей, долей, доверительных интервалов (ДИ). Статистическую обработку данных производили с использованием системы программного обеспечения для анализа данных Statistica 10 («Statsoft, Inc.», США) и IBM SPSS Statistics v. 22 («IBM Corporation», США).

Перед началом анализа количественных переменных проводили проверку гипотезы о принадлежности выборки закону нормального распределения при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Во всех случаях гипотеза отвергнута: показатели были распределены не нормально. По этой причине описание всех количественных признаков (и в ряде случаев ранговых переменных) производилось при помощи медианы и межквартильного размаха в виде $Me [Q25; Q75]$, оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню таких признаков выполняли при помощи U-критерия Манна — Уитни, а между связанными выборками — при помощи T-критерия Вилкоксона.

Номинативные и ранговые переменные характеризовали указанием числа объектов с конкретной градацией признака и долей этих объектов от общего количества наблюдений в выборке в процентах с указанием 95%-ного ДИ, рассчитанного по методу Вилсона. Для того, чтобы исследовать значимость взаимосвязи между двумя переменными в факторной таблице, использовался критерий согласия Пирсона χ^2 или двусторонний точный тест Фишера. Для количественного описания тесноты связи признаков между собой рассчитывали отношение шансов (ОШ) с указанием 95 % ДИ.

С целью оценки качества бинарной классификации производилось построение кривой ошибок (ROC-кривой) исследуемых признаков и расчет площади под кривой с вычислением её доверительного интервала. Качество модели признавали удовлетворительным, если доверительный интервал площади под кривой ошибок не включал «0,5». Изучение таблицы координат ROC-кривой позволяло точно выбрать сочетание чувствительности и «1 – специфичности», определявшее оптимальную точку отсечения.

Для оценки отдаленных результатов лечения (критерий «выживаемость») использовался моментный метод построения таблиц дожития Kaplan – Meyer, рекомендованный к применению Международным противораковым союзом и характеризующийся более высокой точностью по сравнению с интервальным, особенно при малом количестве наблюдений. Для сравнения кривых «кумулятивного анализа выживания», рассчитанных методом Kaplan – Meyer, использовался Long-rank-тест (для сопоставления связанных выборок), а также непараметрический критерий χ^2 Пирсона.

Результаты исследований

Предоперационное ведение в общей выборке пациентов. В обеих группах у каждого пациента проведена статистическая обработка 19 лабораторных показателей крови, которые исследовались до и на 1, 3, 5 сутки после операции. Оценка лабораторных методик исследования у больных старших возрастных групп существенных различий между проспективной и ретроспективной группами не выявила, за исключением концентрации гемоглобина и скорости его нормализации после выполнения хирургического вмешательства. Анализ результатов лабораторных исследований показал значимо более низкий уровень гемоглобина в проспективной группе до операции ($U = 17251,5; Z = - 2,3; p = 0,021$). При этом на фоне проводимого лечения к 5 суткам после операции уровень гемоглобина в этой группе ($T = 4122; Z = 3,5; p < 0,001$) возрастал, в отличие от ретроспективной ($T = 599,5; Z = 4,4; p < 0,001$), что связано с внедрением компонентов модифицированной программы ускоренного выздоровления, направленных на коррекцию анемии в периоперационном периоде.

В ретроспективной группе ультразвуковое исследование выполнено 91,8%, рентгенологическое 89,1% пациентам. Фиброколоноскопия осуществлена в 83,2 % случаев, так как больным с крайне высоким операционно-анестезиологическим риском, сопровождающимся высокой вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений в выполнении исследования отказывали, заменяя его на ирригоскопию. Ирригоскопия, как более щадящая методика исследования толстой кишки, выполнена в 95,7 % случаев, что значимо ($p < 0,001$) выше, чем в проспективной. Компьютерная томография органов брюшной полости проведена у 22,3 %, грудной полости у 6,5 % больных.

В проспективной группе все пациенты подверглись рентгенологическому исследованию легких и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости, что больше, чем в ретроспективной, однако не является статистически значимым. Фиброколоноскопия выполнена 208 пациентам 96,3 % (95 % ДИ 92,9–98,1 %), что значимо больше, чем в ретроспективной группе. Стенозирующая опухоль диагностирована в 108 случаях 50 % (95 % ДИ 43,4–56,6 %). Ирригоскопия с целью исключения первично-множественного процесса выполнена 91 больному, что составило 84,3 % от числа случаев стенозирующего рака. У остальных пациентов с диагностированным стенозом, последний располагался в правых отделах ободочной кишки, что не потребовало выполнения ирригоскопии в качестве вспомогательной методики. Компьютерная томография органов брюшной полости на амбулаторном этапе проведена 73 пациентам 33,8 % (95 % ДИ 27,8–40,3 %), грудной полости в 26 (12 %) случаях, что значимо не отличалось от ретроспективной группы.

В обеих группах для оценки выраженности сопутствующей патологии у пациентов пожилого и старческого возраста выполнялись инструментальные исследования для получения представления о функциональном состоянии жизненноважных органов и систем (эхокардиография, исследование функции внешнего дыхания, холтеровское мониторирование). В ретроспективной группе они носили единичный характер. УЗИ сердца выполнено только в 8 (6,1 %), исследование функции внешнего дыхания – в 6 (4,6 %), холтеровское мониторирование пульса и артериального давления – в 15 (11,5 %) случаях. Функциональные резервы больных в проспективной группе определялись на основе выполненного до операции ультразвукового исследования сердца ($n = 58 - 26,7 %$), в частности фракции выброса левого желудочка, пороговой величиной которой считался уровень 40 %. По показаниям изучалась функция внешнего дыхания в 30 (13,9 %) и выполнялось суточное мониторирование ЭКГ или кардиологические нагрузочные пробы в 17 (7,9 %) случаях. Это позволило в проспективной группе внести коррекцию выявленных отклонений в предоперационном периоде, основанную на использовании модифицированной программы ускоренного выздоровления и индивидуализированного подхода.

Качественная оценка функциональной операбельности больных ретроспективной и проспективной групп осуществлялась с помощью анализа данных комплекса шкал предоперационной оценки онкологических больных старших возрастных групп – PACE (Preoperative Assessment of Cancer in Elderly). Следует отметить, что согласно ряду шкал, входящих в комплекс PACE, в частности, ADL, IADL, MMSE, GDI, BFI оценивались лишь пациенты проспективной группы, так как ретроспективная оценка не представлялась возможной. По шкалам ASA, ECOG, CR-POSSUM, также входящим в комплекс PACE, статус был уточнен у больных обеих групп.

С целью дополнительной оценки ментального, психосоматического, когнитивного статусов в проспективной группе применили, наряду со стандартными лабораторно-инструментальными исследованиями и общепринятыми шкалами, оценку эффективности ряда наиболее информативных по данным литературы качественных и количественных методик, позволяющих уточнить критериальные показатели функциональной операбельности и резервы больных. Для уточнения диагностической (предсказательной) способности использованных данных качественных шкал в отношении развития ранних послеоперационных осложнений проведён ROC-анализ (Рисунок 3).

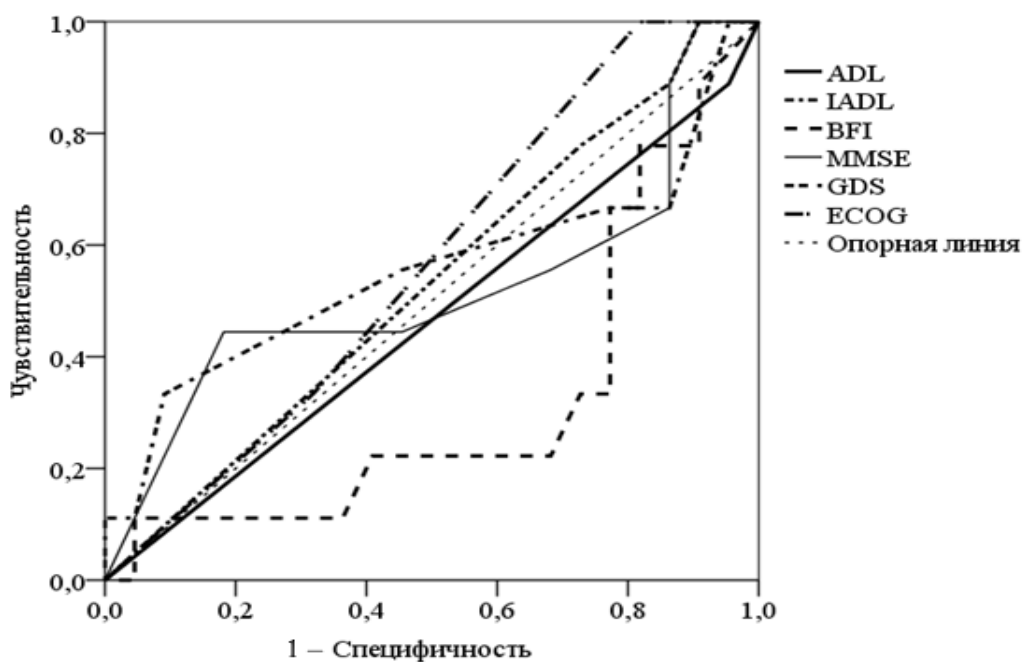


Рисунок 3 – Кривая ошибок (ROC) исследуемых признаков (прогнозирование ранних послеоперационных осложнений)

Установлено, что уровень показателей шкал дооперационной оценки пожилых онкологических больных (PACE) в пределах референсных значений свидетельствует о хорошей «функциональной операбельности» больных высокого и крайне высокого операционно-анестезиологического риска (ASA III-IV), а снижение показателей двух и более шкал означает наличие более тяжелого соматического статуса и необходимость инструментальной и лабораторной дооценки больного со стороны других органов и систем.

Анализ предиктивной способности индекса коморбидности по Charlson и индекса развития послеоперационных осложнений и летальности для больных колоректальным раком (CR-POSSUM) в отношении риска развития послеоперационных осложнений и летального исхода в обеих группах установил, что у больных с уровнем CR-POSSUM 16,5 и более баллов имеется высокий риск развития послеоперационных осложнений и 30-дневной летальности - площадь под ROC-кривой = 0,662 (95 % ДИ 0,547–0,777), $p = 0,020$, а индекс коморбидности Charlson имеет недостаточную предсказательную способность в отношении риска развития летального исхода – площадь под ROC-кривой = 0,496 (95 % ДИ 0,377–0,615), но его уровень выше 10 баллов свидетельствует о крайне высоком риске развития послеоперационных осложнений (Рисунок 4).

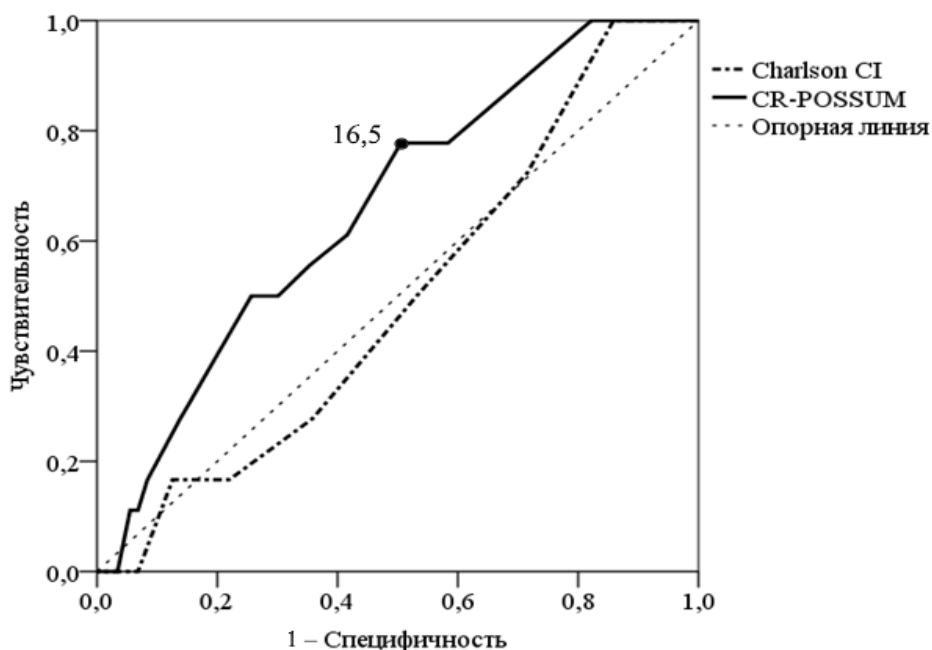


Рисунок 4 – Кривая ошибок (ROC) исследуемых признаков (прогнозирование летальности)

Трофологический статус перед операцией оценивался в обеих группах. В ретроспективной исключительно по индексу массы тела. В проспективной учитывали индекс массы тела и процент ее потери в течение 2-х и более месяцев. Также использовался мини-опросник оценки нутриционного статуса у больных пожилого и старческого возраста (Mini Nutritional Assessment — Short Form = MNA-SF — «Nestle»).

В ретроспективной группе больные высокого и крайне высокого операционно-анестезиологического риска осматривались анестезиологом исключительно после поступления в стационар непосредственно перед хирургическим вмешательством, что не позволяло начать предоперационную подготовку на догоспитальном этапе. В проспективной группе больные группы высокого риска (ASA III – IV), оценивались на амбулаторном этапе хирургом и анестезиологом, которые с учетом полученных количественных и качественных данных назначали предоперационную подготовку, начинающуюся, в рамках преабилитации, на догоспитальном этапе и продолжающуюся, при необходимости проведения инфузионной терапии, в стационаре с повторной инструментальной оценкой функциональных резервов.

В проспективной группе на дооперационном этапе к общепринятым компонентам программы ускоренного выздоровления, таким как отказ от полного голодания перед операцией, применение пероральных углеводных смесей за 2 часа до наркоза, профилактика тромбоэмболических осложнений (использование компрессионного трикотажа и назначение низкомолекулярных гепаринов) при модификации программы были добавлены ряд позиций:

– Выполняли редукцию дозировок некоторых групп препаратов и перевод с гастрозащищенных форм аспирина или антикоагулянтов на парентеральные формы низкомолекулярного гепарина, добиваясь уровня международного нормализованного отношения не выше 1,3. У больных группы высокого риска – 204 (94,4%), продолжали базовую медикаментозную терапию (β-блокаторы, ингибиторы АПФ, антигипергликемические препараты, инсулин, аспирин).

– На основании данных мультидисциплинарного обследования формировали программу комплексной предоперационной терапии, включающую препараты, увеличивающие метаболический резерв миокарда: фосфокреатин, цитофлавин, цитохромы – у 94 (43,5%) больных с 4 степенью риска сердечно-сосудистых осложнений, в 115 (53,2 %) случаях при опухолях различных локализаций на фоне анемии даже легкой степени проводилась ее коррекция (препараты железа, стимуляторы эритропоеза, по показаниям, переливание компонентов крови), направленная на достижение уровня гемоглобина не ниже 120 г/л. При наличии низкой (менее 40 %) фракции выброса у 23 (10,6 %) пациентов назначался препарат, увеличивающий последнюю, левосимендан. По окончании подготовки выполнялась повторная оценка состояния пациента, эффективности предоперационной подготовки с принятием решения о возможности выполнения хирургического вмешательства.– коррекция анемии (препараты железа, стимуляторы эритропоеза, по показаниям, переливание компонентов крови) до гемоглобина не ниже 120 г/л. Установлено, что у пациентов старших возрастных групп уровень гемоглобина до операции ниже 120 г/л статистически значимо ($p = 0,014$) увеличивает частоту возникновения тяжелых послеоперационных осложнений.

– Расширение показаний к предоперационной нутритивно-метаболической терапии гиперкалорическими питательными смесями с учетом измененной методики оценки показателей трофологического статуса на основе разработанного протокола. Установлено, что у онкобольных старших возрастных групп при изолированной оценке индекса массы тела результат, свидетельствующий об избыточном питании или ожирении не всегда означает отсутствие трофологических нарушений. По нашим данным в случаях, когда диагностируется потеря массы тела 2–5 % и более за 2 месяца, шансы развития осложнений в раннем послеоперационном периоде возрастают более чем в 2 раза (ОШ = 2,1 (95% ДИ 1,0–4,1); $p = 0,038$). Следовательно, в этих случаях также требуется коррекция белково-энергетической недостаточности. В проспективной группе гипотрофия, являющаяся показанием к коррекции трофологического статуса, на основании изолированной оценки индекса массы тела установлена только у 3 (1,6 %) пациентов. Потеря массы тела выявлена в 97 случаях — 44,9 % (95 % ДИ 38,4–51,6 %). При этом у 94 (96,9 %) пациентов с потерей массы тела на два и более процента в течение 2 месяцев, показатель ИМТ при поступлении в стационар соответствовал нормо- или гипертрофии (Рисунки 5 и 6). Такой подход к оценке белково-энергетической недостаточности расширил показания к проведению нутритивной поддержки с 1,4 % до 44,9 % пациентов, большая часть которых при оценке только индекса массы тела находилась в состоянии нормо- или гипертрофии.

– Модификация механической подготовки кишечника за счет редукции числа пациентов, подготовка кишечника которых проводилась с применением слабительных на основе макрогола (фортранс, мовипреп). С целью подготовки кишечника рекомендовалось соблюдение до операции бесшлаковой диеты, заключающейся в отказе от приема в пищу сырых овощей, фруктов и хлебобулочных изделий. В дополнение (у больных без признаков субкомпенсированного стеноза) осуществлялся прием 15 % раствора магнезии сульфата с отменой за сутки до предполагаемой даты операции.

– Уменьшение применения бензодиазепинов и опиатов, как препаратов для премедикации. В проспективной группе диазепам до операции применялся у 5 пациентов; 2,3 %, в ретроспективной у 180 больных = 97,8 %.

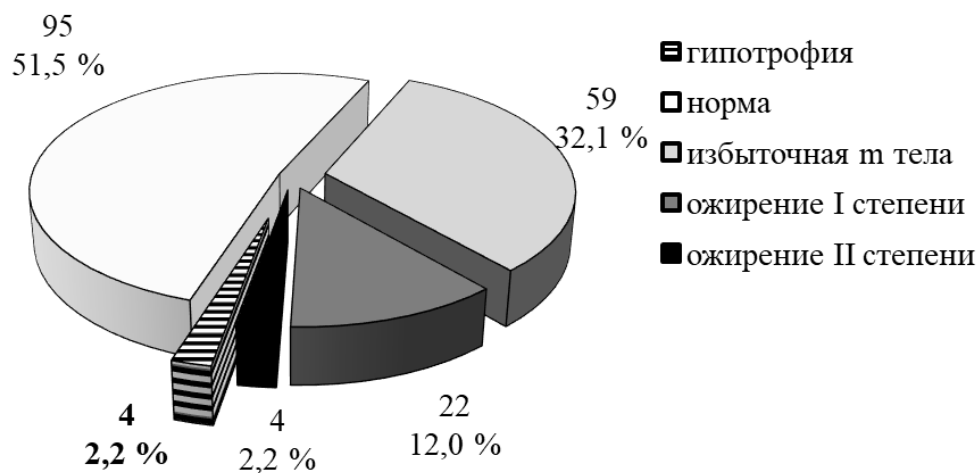


Рисунок 5 – Распределение больных проспективной группы по трофологическому статусу

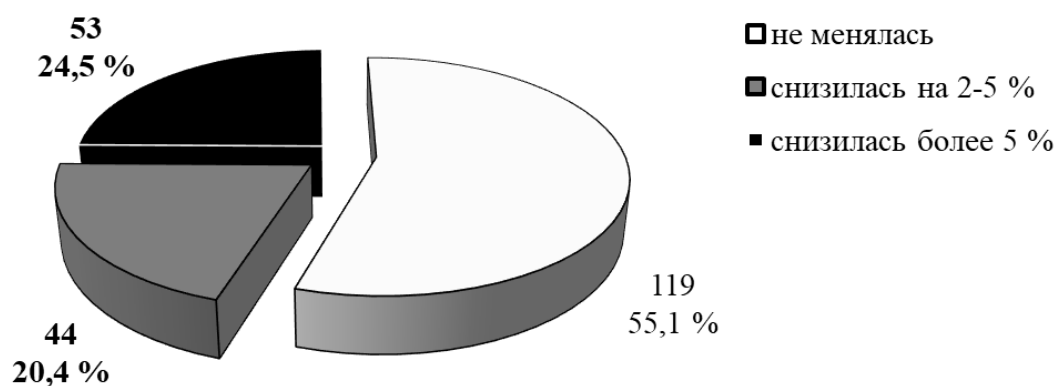


Рисунок 6 – Изменение массы тела больных проспективной группы в последние 2 месяца до госпитализации

В ретроспективной группе, планирование объема хирургического вмешательства предпринято с учетом результатов обследования больных (оценки стадии, степени распространенности опухолевого процесса, соматического статуса, операционно-анестезиологического риска). Подход к выбору варианта объема хирургического вмешательства у пациентов пожилого и старческого возраста определяли результаты инструментального обследования и стадирование заболевания.

В проспективной группе совокупный анализ данных комплекса шкал PACE, индекса коморбидности по Charlson, индекса прогностической летальности больных колоректальным раком (CR-POSSUM), помог уточнить распределение онкологических больных старших возрастных групп по функциональной операбельности и осуществить предиктивную оценку индивидуального риска хирургического вмешательства по поводу онкологического заболевания. Основными показателями, свидетельствующими о необходимости проведения комплексной предоперационной подготовки, явились снижение показателей двух и более шкал PACE, индекс коморбидности более 10 баллов, индекс CR-POSSUM более 16,5 баллов, уровень гемоглобина менее 120 г/л, фракция сердечного выброса менее 40 %,

потеря массы тела на 2 и более % за 2 месяца, индекс массы тела ниже 18,5. Всем пациентам проспективной группы был запланирован объем хирургического вмешательства, с учетом, не только инструментальных и лабораторных данных, оценивающих стадию опухолевого процесса, но и качественных критериев, уточняющих функциональную операбельность, коморбидность.

Все основные положения ведения дооперационного периода в модифицированной программе ускоренного выздоровления, позволяющие определить тактические подходы к подготовке к хирургическому лечению пациентов старших возрастных групп, изложены в виде алгоритма (Рисунок 7).

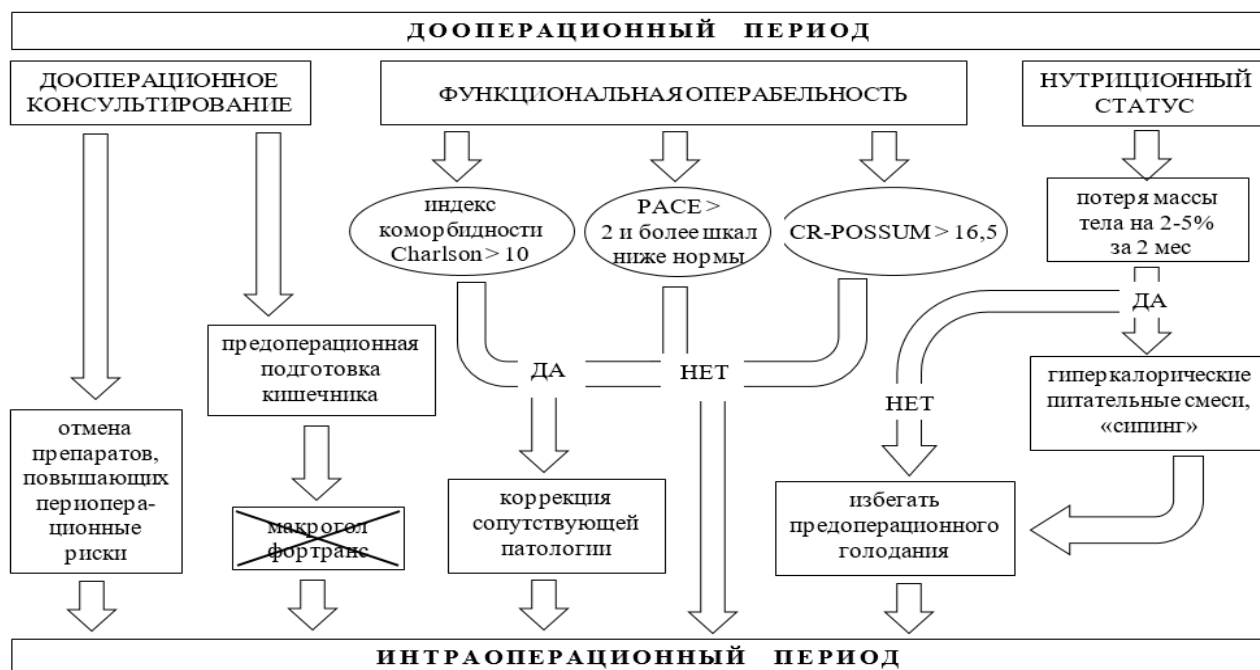


Рисунок 7 – Алгоритм подготовки к операции больных старших возрастных групп

Интраоперационное ведение больных ретроспективной группы в реализации планируемых хирургических вмешательств обеспечивалось анестезиологическим пособием с использованием искусственной вентиляции легких и ингаляционных внутривенных анестетиков (тиопентал, пропофол). В 69 случаях — 37,5 % (95% ДИ 30,8–44,7%) программа включала эпидуральную анестезию. Медиана стояния эпидурального катетера составила 1 [1; 2] сутки. У 115 (62,5 %) пациентов эпидуральная анестезия не применялась, так как в тот период времени высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и низкие функциональные резервы являлись противопоказанием к проведению эпидуральной катетеризации.

Использование традиционных компонентов анестезиологического пособия не позволило осуществить экстубацию в условиях операционной всем пациентам. Продленная вентиляция легких после операции продолжена 62 больным — 33,7 (95% ДИ 27,3–40,8 %), вследствие анестезиологических противопоказаний в 25, большой интраоперационной кровопотери в 7, длительной операции на фоне выраженной коморбидности в 30 случаях.

Подготовка кишечника на дооперационном этапе, с использованием препаратов на основе макрогола, приводила к дегидратации больных пожилого и старческого возраста, что требовало восполнения гидробаланса (введение не менее

1000 мл кристаллоидов) перед постановкой эпидурального катетера и препятствовало рестриктивному характеру инфузионной терапии во время операции. В результате медиана объема инфузионной терапии составила 3500 мл [3000; 4000].

Применение традиционного подхода к периоперационному ведению определило структуру планируемых хирургических вмешательств с учетом стадии онкологического процесса (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов по планируемому объему хирургического вмешательства (n = 184)

Планируемый объем операции	ASA			Число больных
	II	III	IV	
Правосторонняя гемиколэктомия	22	44	20	86 (*15)
Резекция поперечной ободочной кишки	2	3	-	5
Левосторонняя гемиколэктомия	4	8	19	31
Резекция сигмовидной кишки	18	20	16	54 (*14)
Передняя резекция прямой кишки (при раке ректосигмоидного отдела)	3	3	1	7 (*2)
Субтотальная колэктомия	2	-	-	1

* – из них планировалось выполнить лапароскопическим доступом

Сравнение с планируемым объемом хирургического вмешательства показало, что реализация традиционного подхода к до- и интраоперационному ведению позволила в ретроспективной группе выполнить предполагаемую на предоперационном этапе операцию у 129 (70,1 %) больных (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение больных по виду хирургического вмешательства и стадии опухолевого процесса в ретроспективной группе (n = 184)

Операция	Абс. число (%)	Стадия			
		I	II	III	IV
Правосторонняя гемиколэктомия	71 (38,7 %) *3	3	25	25	18
Резекция поперечной ободочной кишки	5 (2,7 %)	1	3	1	-
Левосторонняя гемиколэктомия	10 (5,4 %)		5	3	2
Резекция сигмовидной кишки	35 (19,0 %) *1	3	13	10	9
Передняя резекция прямой кишки	7 (3,8 %)	2	2	1	2
Формирование обходного анастомоза	14 (7,6 %)	-	3	1	10
Операция типа Гартмана	29 (15,8 %)	-	6	6	17
Коло- или илеостомия	12 (6,5 %)	-	2	1	9
Субтотальная колэктомия	1 (0,5 %)	-	-	1	-

* – операции, выполненные лапароскопическим доступом

В остальных случаях ($n = 55 - 29,9\%$) осуществлена редукция объема до обструктивной или симптоматической операции. Наибольшие разночтения получились при левосторонних локализациях опухоли, когда из предполагаемых 31 левосторонней гемиколэктомии, выполнено лишь 10, а из 54 резекций сигмовидной кишки – 35, то есть исходно планируемый объем хирургического вмешательства осуществлен у 45 из 85 пациентов. У 29 больных на фоне выраженной коморбидности выполнена операция типа Гартмана, у 5 на фоне запущенного местнораспространенного опухолевого процесса сформирован обходной анастомоз, а в 6 случаях – колостома, что также обусловлено соматическими противопоказаниями, сопровождающимися высокими баллами прогностического индекса послеоперационных осложнений и летальности. При этом операции редуцированного объема выполнялись пациентам не только с IV стадией (36 больных) заболевания, но и в трети – 19 случаев всех обструктивных и симптоматических операций у больных со II и III стадиями онкологического процесса. На дооперационном этапе, на основании оценки инструментальных данных о распространенности опухолевого процесса в ретроспективной группе планировалось выполнить 31 (16,8 %) операцию с использованием лапароскопической методики. Однако, противопоказания к лапароскопическим операциям с учетом оценки соматического статуса носили более строгий характер. Они были выполнены лишь у 4 (2,2 %) пациентов, ввиду существующих на тот момент времени противопоказаний к карбоксиперитонеуму у больных с выраженной сопутствующей патологией. Конверсий доступа не было.

Медиана длительности выполнения операций равнялась 140 [110; 180] минутам ($U = 18256$; $Z = 1,4$; $p = 0,161$), что обусловлено полиморбидностью контингента больных, высоким операционно-анестезиологическим риском и риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Медиана интраоперационной кровопотери составила 250 [200; 300] мл.

В ретроспективной группе доля радикальных операций составила менее 80 %, в половине случаев (74 наблюдения, 40,2 %; 95 % ДИ 33,4–47,4 %) лимфодиссекция проводилась по варианту D1. При симптоматических операциях (формирование обходного анастомоза) – лимфодиссекция не выполнялась. Остальным больным осуществлена лимфодиссекция в объеме D2. В зависимости от вида хирургического вмешательства анастомоз формировался ручным способом «конец-в-конец», «бок-в-бок» или «конец-в-бок», либо с помощью сшивающих аппаратов. Последние использовались в ретроспективной группе только у 25 пациентов = 13,6 % (95 % ДИ 9,4–19,3 %). Во время операции дренирование брюшной полости выполнено 183 больным 99,5 % (95 % ДИ 97,0–99,9 %).

Таким образом, в ретроспективной группе применение алгоритма интраоперационного ведения, существующего на тот период времени, позволило реализовать дооперационный план хирургического лечения у 129 (70,1 %) пациентов. Редукция объема операции до обструктивной или симптоматической выполнена в 55 (29,9%) случаях, а лапароскопические операции проведены лишь у 4 (2,2 %) пациентов. Особенности предоперационной подготовки и интраоперационного ведения не позволяли выполнить более сложный или малоинвазивный объем хирургического вмешательства у полиморбидных больных старших возрастных групп.

В проспективной группе интраоперационный период характеризовался тем, что выбор методики регионарного компонента сочетанной анестезии — продленной эпидуральной или спинальной анестезии — диктовался способом выполнения

хирургического вмешательства. При использовании лапаротомного доступа в послеоперационном периоде наблюдался выраженный болевой синдром, поэтому методом выбора явилась продленная эпидуральная анестезия. В случае лапароскопического доступа в ряде случаев выполнялась спинальная анестезия, особенно у пациентов группы высокого риска, которым не требовалась продленная эпидуральная анестезия, ввиду малого объема хирургического вмешательства. В обоих случаях — как эпидуральной, так и спинальной анестезии — регионарный компонент анестезиологического обеспечения позволил реализовать концепцию низко/безопасного обезбоживания. Сравнение обеих групп, оперированных открытым доступом, позволило установить закономерность, связанную с видом анестетиков: в проспективной группе для поддержания анестезии у всех больных, использовались ингаляционные анестетики (севофлюран, десфлюран), а в ретроспективной — неингаляционные (тиопентал, пропофол). Реверсия нейромышечного блока осуществлялась препаратом неостигмин или суггмадекс. Совокупность используемых компонентов привела к тому, что все пациенты проспективной группы экстубировались в операционной, что статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в ретроспективной.

Эпидуральная анестезия на уровне Th₁₂–L₁ применялась у большинства пациентов: 204 человек — 94,4 % (95 % ДИ 90,5–96,8 %), что также статистически значимо выше, чем в ретроспективной ($p < 0,001$).

Использование вышеперечисленных компонентов анестезиологического пособия обеспечило возможность безопасного выполнения хирургического вмешательства при раке ободочной кишки у пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе с крайне высоким операционно-анестезиологическим риском (ASA IV), с осуществлением ранней активизации с первых минут после операции.

Применение эндовидеохирургических методик, как компонента программы ускоренного выздоровления, позволило уменьшить выраженность воздействия хирургического стресса на организм больных. Использовалась методика анестезии, заключающаяся в создании и поддержании глубокого нейромышечного блока, с последующей реверсией его препаратом суггмадекс, позволившая безопасно и удобно оперировать лапароскопическим способом у больных данной категории, вне зависимости от группы операционно-анестезиологического риска, защищенная заявкой на патент. Применение предложенной методики анестезии позволило достичь внутрибрюшного давления в проспективной группе 8 мм рт. ст., в ретроспективной группе 14 мм рт. ст. и оперировать лапароскопическим доступом более отягощенных соматически пациентов.

Основными интраоперационными компонентами модифицированной программы ускоренного выздоровления в проспективной группе явились: поддержание нормотермии, рестриктивная инфузионная терапия, минимизация интраоперационной кровопотери, обязательная антибиотикопрофилактика. У всех пациентов проспективной группы нормотермия поддерживалась с помощью подогрева термоодеялом и вводимых инфузионных сред. В ретроспективной группе, периоперационное ведение которой осуществлялось традиционно, данный компонент отсутствовал. Инфузионная терапия в проспективной группе носила рестриктивный характер в объеме не более 20–25 мл/кг/массы тела. Соотношение кристаллоидов к коллоидам составляло 2:1. Показатели гемодинамики, в отличие от ретроспективной группы, коррегировались применением вазопрессоров, а не увеличением объема

инфузии. Применение интраоперационных компонентов модифицированной программы ускоренного выздоровления определило структуру планируемых в проспективной группе хирургических вмешательств (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение пациентов по планируемому объему хирургического вмешательства (n = 216)

Планируемый объем операции	ASA			Число больных
	II	III	IV	
Правосторонняя гемиколэктомия	4 (*2)	47 (*11)	34 (*6)	86 (*19)
Резекция поперечной ободочной кишки	1	8	3	13
Левосторонняя гемиколэктомия	1	15 (*4)	8 (*2)	28 (*6)
Резекция сигмовидной кишки	3	21 (*8)	24 (*4)	51 (*12)
Передняя резекция прямой кишки (при раке ректосигмоидного отдела)	3 (*3)	22 (*13)	9 (*5)	34 (*21)
Субтотальная колэктомия	-	-	4	4

* из них планировалось выполнить лапароскопическим доступом

Сравнение с планируемым объемом хирургического вмешательства показало, что предполагаемый объем хирургического вмешательства в проспективной группе был выполнен у 207 (95,8 %) пациентов, что статистически значимо ($p < 0,001$) больше, чем в ретроспективной группе, где планируемый объем осуществлен лишь в 129 (70,1 %) случаях. Редукция объема до операции типа Гартмана или формирования обходного анастомоза выполнена лишь у 9 (5,2 %), что статистически значимо ($p < 0,001$) меньше, чем в ретроспективной – 55 (29,9 %) (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение больных по виду хирургического вмешательства и стадии опухолевого процесса в проспективной группе (n = 216)

Операция	Абс. число (%)	Стадия			
		I	II	III	IV
Правосторонняя гемиколэктомия	85 (39,4 %) *19	11	35	24	15
Резекция поперечной ободочной кишки	12 (5,6 %)	2	4	3	3
Левосторонняя гемиколэктомия	24 (11,1 %) *6	9	5	7	3
Резекция сигмовидной кишки	48 (22,2 %) *12	8	27	9	4
Передняя резекция прямой кишки	34 (15,7 %) *21	9	15	8	2
Формирование обходного анастомоза	2 (0,9 %)	-	1	-	1
Операция типа Гартмана	7 (3,2 %)	-	3	4	-
Коло- или илеостомия	-	-	-	-	-
Субтотальная колэктомия	4 (1,9 %)	1	1	2	-

* операции, выполненные лапароскопическим доступом

Всем пациентам, которым запланировано выполнение хирургического вмешательства лапароскопическим способом, данные операции реализованы. Конверсий в проспективной группе не было. Лапароскопические операции выполнены 58 пациентам 26,9 % (95 % ДИ 21,4–33,1 %) проспективной и лишь

4 больным 2,2 % (95 % ДИ 0,8–5,5 %) ретроспективной группы ($p < 0,001$). Несмотря на то, что большая часть 53 (91,2 %) пациентов в проспективной группе, оперированных лапароскопически, относились к группе высокого риска (ASA III – IV), количество осложнений было невелико и составило 8 случаев — 13,8 % (95 % ДИ 7,2–24,9 %). Среди пациентов проспективной группы, оперированных открытым доступом, осложнения развились у 34 больных — 21,5 % (95 % ДИ 15,8–28,6 %), $p = 0,24$.

Таким образом, использование разработанной методики анестезии при лапароскопических операциях, в сочетании с компонентами обеспечения, входящими в модифицированный протокол ускоренного выздоровления, позволило увеличить количество лапароскопических операций у более отягощенных пациентов и обеспечить безопасность оперирования больных старших возрастных групп, минимизировав послеоперационные осложнения, по сравнению с открытыми операциями.

Сравнительный анализ показал, что индивидуализированная подготовка и ведение больных с использованием модифицированного протокола ускоренного выздоровления позволили уменьшить объем инфузионной терапии и кровопотери, при сопоставимом времени выполнения хирургического вмешательства (таблица 10).

Таблица 10 – Соотношение объема интраоперационной инфузионной терапии, длительности хирургического вмешательства и объема кровопотери в группах ($n = 400$)

Показатель (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	Проспективная группа (n=216)	Ретроспективная группа (n=184)	U, Z	p
Объем инфузии, мл	1825 [1500; 2000]	3500 [3000; 4000]	U = 1303,5; Z = 16,2	< 0,001
Время операции, мин	130 [95; 195]	140 [110; 180]	U = 18256; Z = 1,4	0,161
Объем кровопотери, мл	100 [100; 200]	250 [200; 300]	U = 7596; Z = 10,8	< 0,001

Объем интраоперационной инфузионной терапии в проспективной группе оказался в 1,9 раза меньше, чем в ретроспективной. Объем кровопотери в ретроспективной группе был в 2,5 раза больше ($p < 0,001$). При этом по времени хирургического вмешательства статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Всем пациентам проспективной группы проводилась антибиотикопрофилактика, которая заключалась в болюсном введении антибактериального препарата, в 92 % случаев защищенного пенициллина в дозе 1,2 г и внутривенно капельно метронидазола 100,0 мл (500 мг), и в 8 % — цефалоспоринов III поколения 2,0 г, внутривенно не позднее чем за 30 минут до операции. В ретроспективной группе периоперационную антибиотикопрофилактику получили также 100 % пациентов, препаратом выбора был цефалоспорин III поколения в дозе 2,0 г внутривенно, но, в отличие от проспективной группы, её продолжили на отделении в виде антибиотикотерапии в течение 5 суток.

В проспективной группе во всех радикальных операциях (209, 96,8 %; 95 % ДИ 93,5–98,4 %) хирургическое лечение осуществлялась согласно принципов эмбрионально-ориентированной хирургии в пределах фасциально-футлярного слоя с лимфодиссекцией в объеме D2 и выполнением полной мезоколонэктомии при операциях на правой или левой половине ободочной кишки и парциальной

мезоректумэктомии при опухолях ректосигмоидного отдела толстой кишки, что статистически значимо выше, чем в ретроспективной ($p < 0,001$). Техника формирования анастомоза между группами достоверно не различалась. В проспективной группе статистически значимо чаще применялись сшивающие аппараты: в 137 случаях 63,4 % (95 % ДИ 56,8–69,6 %) ($p < 0,001$).

Дренирование брюшной полости в проспективной группе проводилось реже: у 208 больных = 96,3 % (95 % ДИ 92,9–98,1 %), в ретроспективной — у 183 пациентов = 99,5 % (95 % ДИ 97,0–99,9 %).

Анализ полученных данных позволил разработать алгоритм интраоперационного ведения в рамках модифицированной программы ускоренного выздоровления, представленный на Рисунке 8.



Рисунок 8 – Особенности интраоперационной тактики у пациентов пожилого и старческого возраста

Таким образом, совокупное применение методик предоперационной оценки функциональной операбельности и стадии онкологического процесса, современного анестезиологического пособия и хирургической тактики, аппаратного обеспечения и элементов модифицированной программы ускоренного выздоровления привело к совпадению планируемого и реализованного объема вмешательства у 95,8 % пациентов проспективной группы, что позволило сократить число obstructive и симптоматических операций при улучшении онкологической адекватности оперирования и увеличить количество малоинвазивных вмешательств у соматически более отягощенных больных.

В послеоперационном периоде в ретроспективной группе 177 (96,2 %) больных не получали раннее энтеральное питание, в силу сложившихся в период лечения данной группы подходов к ведению, заключавшихся в рекомендациях о начале перорального питания при операциях на органах желудочно-кишечного тракта исключительно после появления отчетливой перистальтики. В течение первых

48 часов в ретроспективной группе после операции начали принимать пероральное питание только 7 = 3,8 % пациентов (95 % ДИ 1,9 – 7,6 %), что закономерно увеличило объем и удлинило срок проведения послеоперационной инфузионной терапии, медиана которой составила 5 [4; 6] суток.

Медиана пребывания в ОАРИТ составила 3 [3; 5], а медиана начала мобилизации пациентов 4 [3; 5] суток. Наряду с длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии, мобилизации больных препятствовали системное применение опиоидных анальгетиков, вызывающее, наряду с обезболивающим эффектом, седацию пациентов пожилого и старческого возраста. В связи с поздним сроком мобилизации пациентов, медиана стояния мочевого катетера, как и срок удаления дренажей составили 4 [3; 5] суток.

Анализ непосредственных результатов хирургического лечения больных показал отсутствие в ретроспективной группе интраоперационных осложнений. На фоне применения традиционного подхода осложненное течение послеоперационного периода отмечено в 79 (42,9 %) случаев (Таблица 11).

Таблица 11 – Структура осложнений по классификации Clavien — Dindo в ретроспективной группе (n = 184)

Степень осложнения	Число больных абс. (%)
I	25 (31,6 %)
II	17 (21,5 %)
III	10 (12,7 %)
IV	12 (15,2 %)
V	15 (19,0 %)

Более чем у четверти больных наблюдались тяжелые осложнения III–IV степени – в 22 случаях (27,9 %), а у 15 (19,0 %) зафиксирован летальный исход. На фоне послеоперационных осложнений средний койко-день пребывания в стационаре составил 23 [17; 28] суток, средний койко-день после операции 13 [10; 15] суток.

В проспективной группе пациентам в послеоперационном периоде осуществляли значимо более раннюю активизацию с вертикализацией в первые сутки после хирургического вмешательства ($p < 0,001$), что достигалось за счет раннего перевода из отделения интенсивной терапии и реанимации на отделение. Длительность лечения в ОАРИТ имела сильную корреляционную связь со сроком начала мобилизации пациентов ($\tau = 0,78$; $p < 0,001$) (таблица 12).

Таблица 12 – Длительность пребывания в ОАРИТ и сроки мобилизации (n = 400)

Показатель (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	Проспективная группа (n=216)	Ретроспективная группа (n=184)	U, Z	p
Койко-дней в ОАРИТ	1 [1; 2]	3 [3; 5]	U = 5207,5; Z = 13,3	< 0,001
Срок мобилизации, (сут.)	2 [2; 2]	4 [3; 5]	U = 4262,0; Z = 14,1	< 0,001

На фоне ранней активизации пациентам проспективной группы выполнялось статистически значимо раннее удаление мочевого катетера, а также дренажей ($p < 0,001$) (рисунок 9).

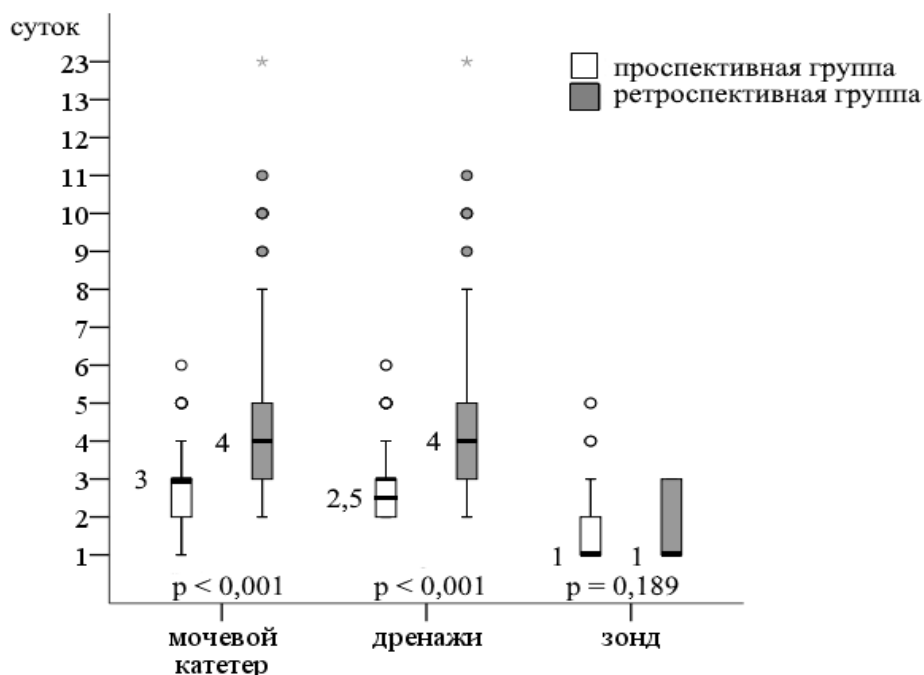


Рисунок 9 – Сроки удаления мочевого катетера, дренажей и желудочного зонда в проспективной и ретроспективной группе

Такая тактика явилась действенной профилактикой осложнений со стороны мочевыделительной системы, что отражалось в более быстрой нормализации показателей уровня лейкоцитов в моче (Рисунок 10).

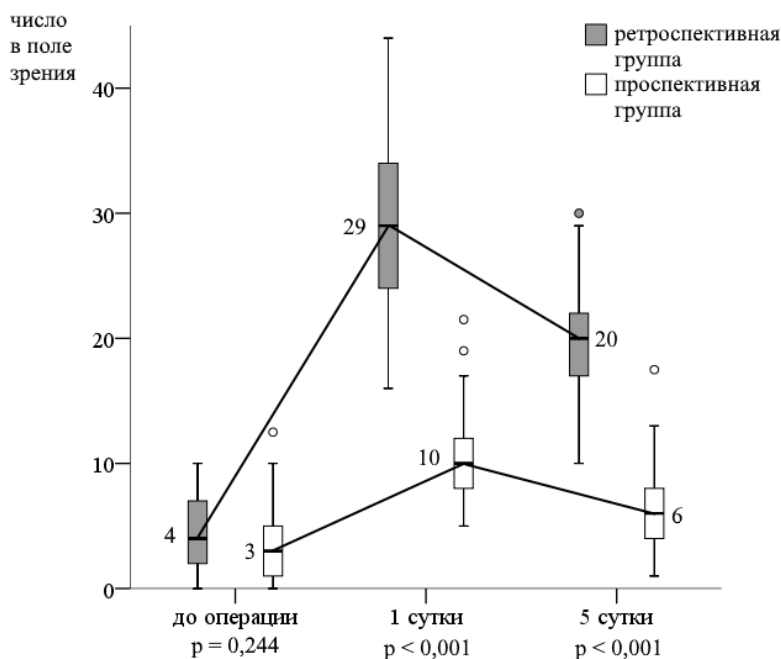


Рисунок 10 – Динамика лейкоцитурии в исследуемых группах

Осуществлялось мультимодальное обезбоживание с применением продленной эпидуральной анальгезии с помощью эластомерной эпидуральной помпы, либо дробным введением 1 раз в 6 часов 1 % лидокаина под контролем АД до и после введения, в условиях хирургического отделения в сочетании с внутримышечным введением нестероидных противовоспалительных препаратов. У 88,0 % (190) больных проспективной группы (95 % ДИ 82,9–91,7 %) эпидуральный катетер

удалялся на 3 сутки и позднее, что статистически значимо больше, чем ретроспективной ($p < 0,001$). Установлена статистически значимая разница в частоте применения различных методов обезболивания (эпидуральная анестезия, наркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства), заключающаяся в уменьшении частоты применения опиоидных анальгетиков, а также в интенсивности болевого синдрома между проспективной и ретроспективной группами ($p < 0,001$).

Пациенты проспективной группы в соответствии с модифицированной программой ускоренного выздоровления начинали пить жидкость уже через 2 часа после окончания постнаркозной депрессии. Раннее энтеральное питание (в течение первых 48 часов после операции) получали с использованием стандартных полисубстратных питательных смесей с содержанием белка 40 г/л по разработанному протоколу 205 пациентов 94,9 % (95 % ДИ 91,1–97,1%), что статистически значимо чаще, чем в ретроспективной группе ($p < 0,001$).

Раннее возобновление и расширение объема энтерального питания оказалось прямо пропорционально связано с объемом инфузионной терапии в 3–5 сутки после операции. В проспективной группе в первые сутки после операции инфузионную терапию получали 207 пациентов = 95,8 % (95 % ДИ 92,3–97,8 %). К третьим суткам число таких больных уменьшилось до 174 = 80,6 % (95 % ДИ 74,8–85,3 %), а к пятым — до 41 = 19,0 % (95 % ДИ 14,3–24,7 %). Тогда как в ретроспективной группе на пятые сутки после операции большинство пациентов продолжали получать внутривенные инфузии ($p < 0,001$) (рисунок 11).

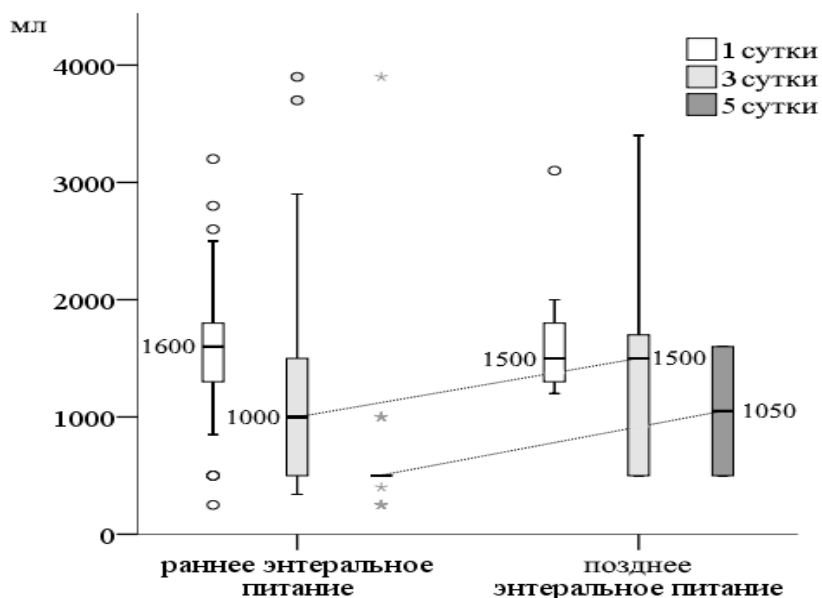


Рисунок 11 – Зависимость объёма инфузионной терапии от сроков возобновления энтерального питания в группах (n = 400)

Различные сроки начала энтерального питания в группах отражались на скорости восстановления после операции уровней общего белка, лимфоцитов, как критериев восполнения белково-энергетической недостаточности. Доказано, что в проспективной группе показатели общего белка, лимфоцитов достоверно быстрее достигали референсных значений ($p < 0,001$).

В проспективной группе при открытых и при лапароскопических операциях количество удаленных лимфатических узлов было статистически значимо больше,

чем в ретроспективной ($p < 0,001$), что характеризует онкологическую адекватность выполнения хирургических вмешательств. Большая радикальность вмешательств в проспективной группе не привела к увеличению длительности операций, выполненных «открытым» доступом. Они оказались короче на 21,5 % (110 [90; 146,3] минут в проспективной группе и 140 [110; 180] минут в ретроспективной; $U = 9524,0$; $Z = -4,7$; $p < 0,001$).

Применение современных устройств для диссекции и коагуляции тканей, а также хирургическая техника оперирования в эмбрионально-фасциальном слое позволили значимо уменьшить объём интраоперационной кровопотери с 250 [200; 300] мл в ретроспективной группе до 150 [100; 200] мл в проспективной ($U = 6461,0$; $Z = -8,4$; $p < 0,001$).

При лапароскопических операциях при статистически значимо большем времени выполнения хирургического вмешательства, объём кровопотери был статистически значимо меньше, чем при открытых вмешательствах ($U = 2111,5$; $Z = 6,2$; $p < 0,001$).

Следствием применения модифицированной программы ускоренного выздоровления, а также более благоприятного течения послеоперационного периода в проспективной группе явилось снижение его продолжительности, уменьшение длительности лечения в отделении интенсивной терапии с 3 [3; 5] до 1 [1; 2] дня, равно как в стационаре в целом.

Проведенные исследования позволили сформулировать алгоритм ведения пациентов данной группы в послеоперационном периоде (Рисунок 12).



Рисунок 12 – Ведение больных старших возрастных групп послеоперационном периоде

Осложненное течение послеоперационного периода в проспективной группе отмечено у 42 (19,4 %) больных, что статистически значимо ниже, чем в ретроспективной, где они составили 79 (42,9 %) случаев ($p < 0,001$) (Рисунок 13). Отношение шансов развития осложнений составило 0,32 (95 % ДИ 0,21–0,50). Сравнительный анализ тяжести хирургических осложнений показал, что в проспективной группе не только было меньше осложнений, но и они были значимо легче ($p = 0,019$).

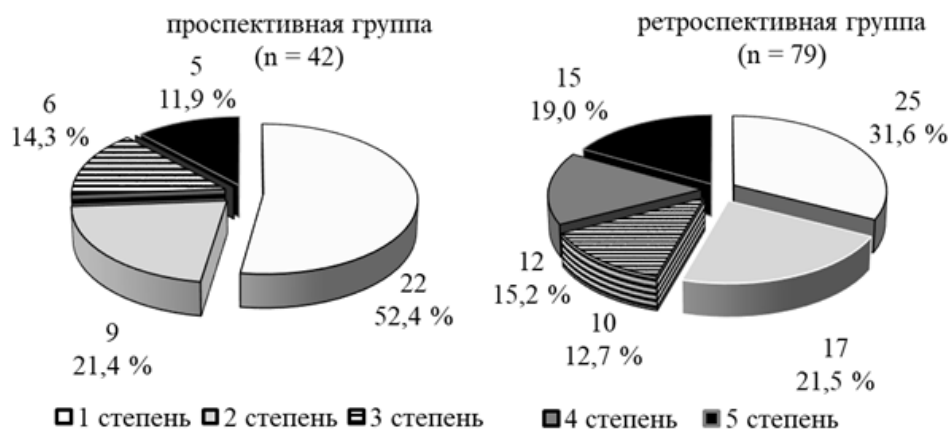


Рисунок 13 – Сравнительная структура осложнений в проспективной и ретроспективной группах по классификации Clavien — Dindo

Качественный анализ осложнений установил, что в проспективной группе на фоне применения модифицированной программы ускоренного выздоровления отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение несостоятельности анастомозов в 1,3 раза, абсцессов в брюшной полости в 5 раз, пневмоний в 3,4 раза и нагноений послеоперационной раны в 2,1 раза. Многофакторный анализ установил, что факторами, достоверно увеличивающими процент тяжелых осложнений, являются уровень гемоглобина ниже 120 г/л ($p = 0,014$) и распространенность регионарного метастазирования ($p = 0,020$) (Таблица 13).

Таблица 13 – Факторы риска развития тяжелых ранних послеоперационных осложнений (Clavien – Dindo III–V) в обеих группах (n = 400)

Фактор риска	осложнённые n = 74	без осложнений n = 326	p
Пол			0,235
Мужской	34 (45,9 %)	123 (37,7 %)	
Женский	40 (54,1 %)	203 (62,3 %)	
Возраст			0,113
до 70 лет	22 (29,7 %)	104 (31,9 %)	
70-79 лет	40 (54,1 %)	137 (42,0 %)	
80 лет и старше	12 (16,2 %)	85 (26,1 %)	
Распространённость опухоли			0,092
T1-2	11 (14,9 %)	51 (15,7 %)	
T3	28 (37,8 %)	78 (23,9 %)	
T4	35 (47,3 %)	197 (60,4 %)	
Регионарное метастазирование			0,020
N0	30 (40,5 %)	183 (56,1 %)	
N1-2	44 (59,5 %)	143 (43,9 %)	
Отдалённое метастазирование			0,437
M0	55 (74,3 %)	257 (78,8 %)	
M1	19 (25,7 %)	69 (21,2 %)	
Риск по ASA			0,620
1-2	15 (20,3 %)	50 (15,3 %)	
3	37 (50,0 %)	182 (55,8 %)	
4	22 (29,7 %)	94 (28,8 %)	
Гемоглобин			0,014
< 120 г/л	55 (74,3 %)	188 (57,7 %)	
≥ 120 г/л	19 (25,7 %)	138 (42,3 %)	

Госпитальная (30-дневная) летальность в проспективной группе оказалась ниже: 2,5 % (95 % ДИ 1,0–6,3 %) (4 случая) против 8,2 % (95 % ДИ 5,0–13,2 %) в ретроспективной группе (13 случаев), $p = 0,078$. 30-дневная летальность в проспективной группе составила 2,3 % — 5 человек.

Сравнение наблюдаемой и прогностической (по шкале CR-POSSUM) летальности установило, что в проспективной группе наблюдаемая летальность 2,5 % статистически значимо ниже расчетной 6,5 %, тогда как в ретроспективной наоборот: наблюдаемая летальность составила 8,2 %, а расчетная 4,7 %. Наблюдаемая летальность (1,7 %) после лапароскопических операций в проспективной группе, так же как и после открытых операций ниже расчетной (3,6 %) (по шкале CR-POSSUM) (Рисунок 14, 15).

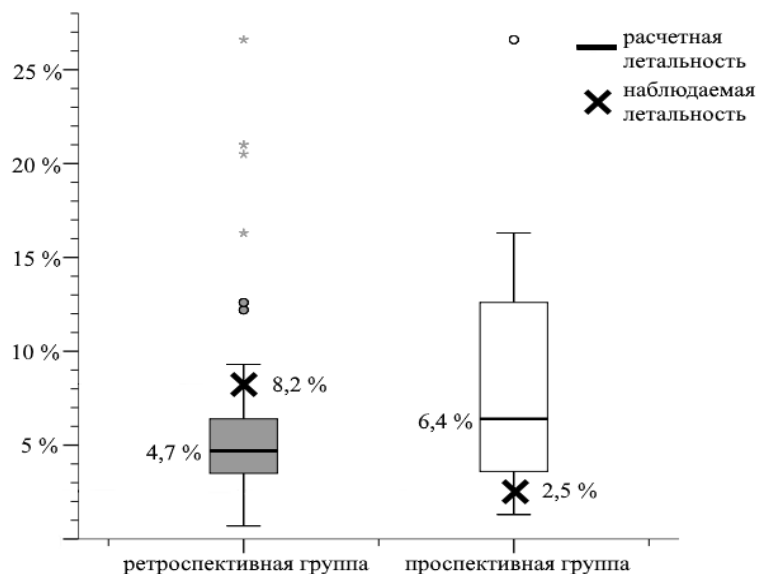


Рисунок 14 – Соотношение расчетной (CR-POSSUM) и наблюдаемой летальности в проспективной и ретроспективной группах

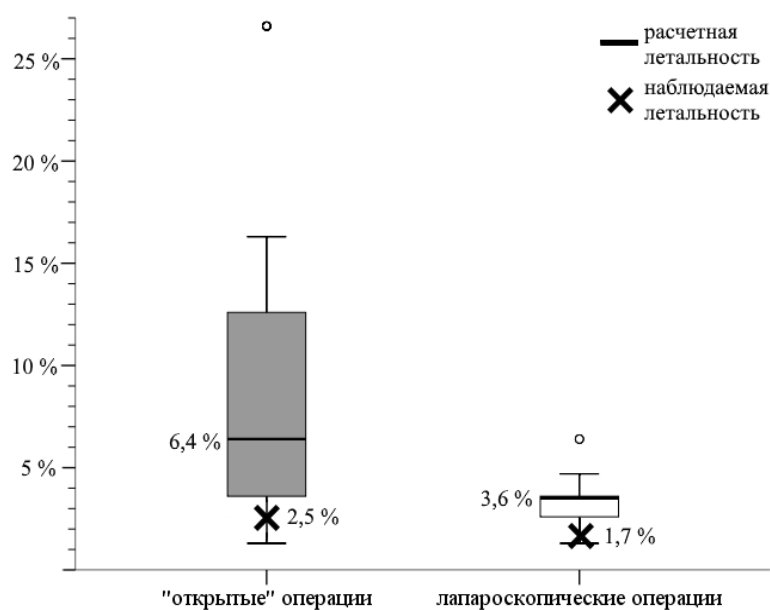


Рисунок 15 – Соотношение расчетной (CR-POSSUM) и наблюдаемой летальности в проспективной группе, в зависимости от методики выполнения хирургического вмешательства

Химиотерапевтическое лечение в общей выборке. Применение модифицированной программы ускоренного выздоровления, за счет уменьшения количества осложнений и, следовательно, срока пребывания в стационаре позволило в проспективной группе увеличить число пациентов пожилого и старческого возраста, которым проведено химиотерапевтическое лечение в 5 раз с 4,3 % в ретроспективной группе до 20,4 % пациентов в проспективной группе ($p < 0,001$).

Подтвержденными статистически факторами стратификации химиотерапевтического лечения, изолированное наличие которых является противопоказанием к назначению химиотерапии, являются: возраст старше 75 лет ($p = 0,001$), исходный низкий уровень онкомаркеров ($p = 0,018$), коморбидность более 8 сопутствующих заболеваний ($p = 0,036$), наличие тяжелых послеоперационных осложнений ($p = 0,060$) и длительный (более 9 суток) койко-день после операции ($p = 0,010$).

Отдаленные результаты лечения в ретроспективной группе прослежены у 122 (66,3 %) больных со сроками наблюдения до 84 месяцев. В проспективной у 208 (96,3 %) пациентов. Срок наблюдения составил до 68 месяцев. Установлено, что на фоне проведенного комплексного лечения в сочетании с модифицированной программой ускоренного выздоровления в проспективной группе статистически значимо ($p < 0,001$) по сравнению с ретроспективной группой улучшились отдаленные результаты лечения – показатели рак-специфичной, общей выживаемости и выживаемости по стадиям онкологического процесса (Рисунки 16, 17, 18).

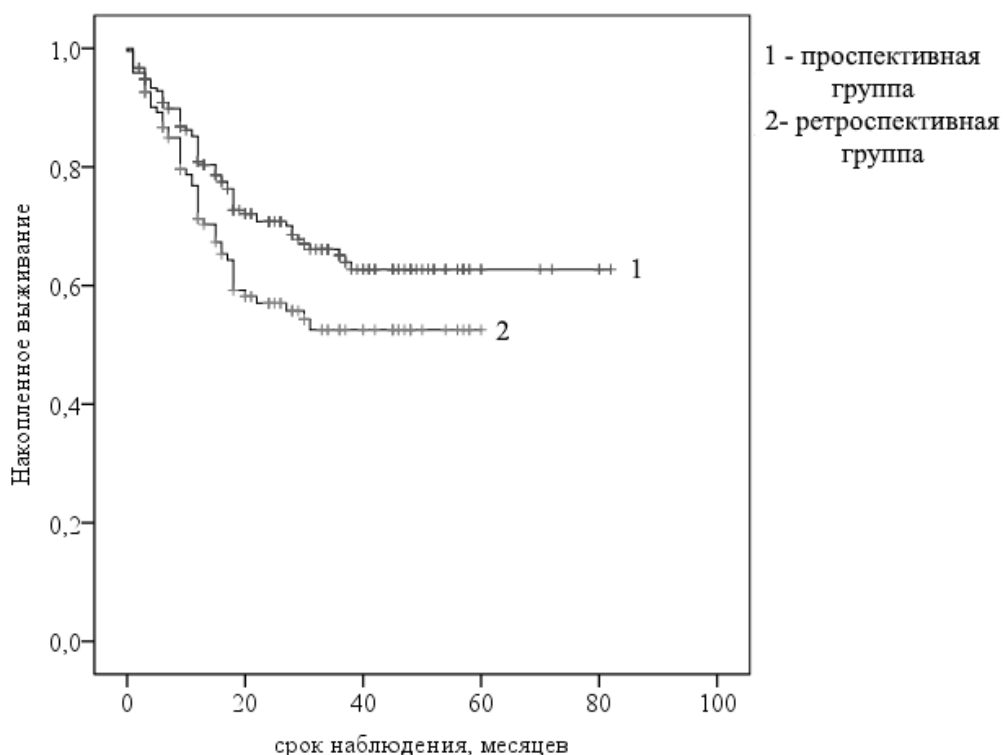


Рисунок 16 – Общая выживаемость в исследуемых группах

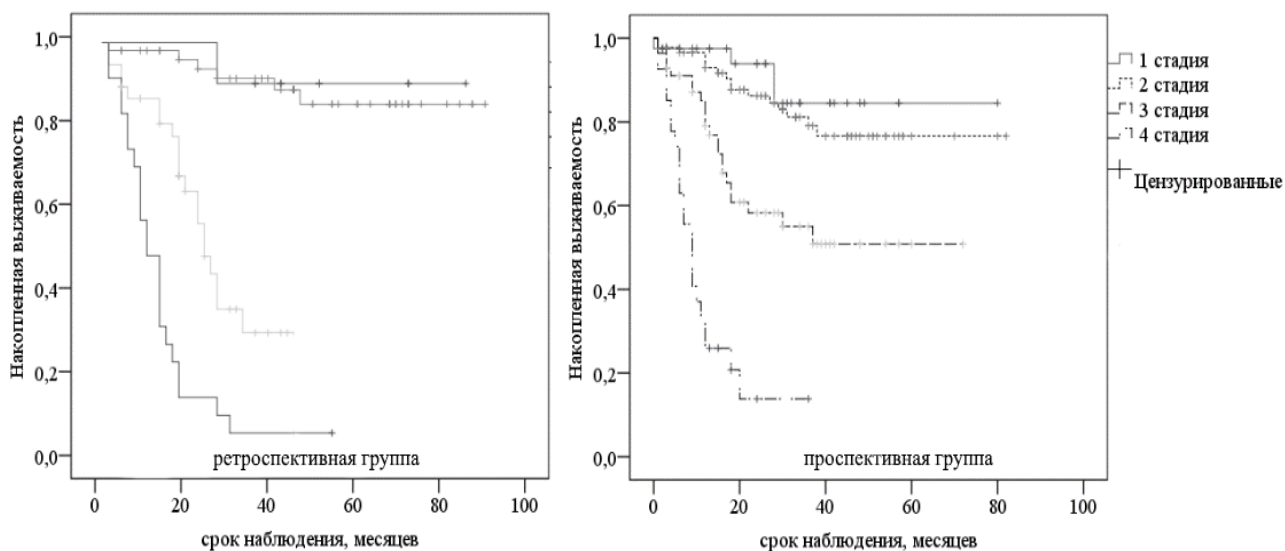


Рисунок 17 – Общая выживаемость в исследуемых группах, в зависимости от стадии заболевания

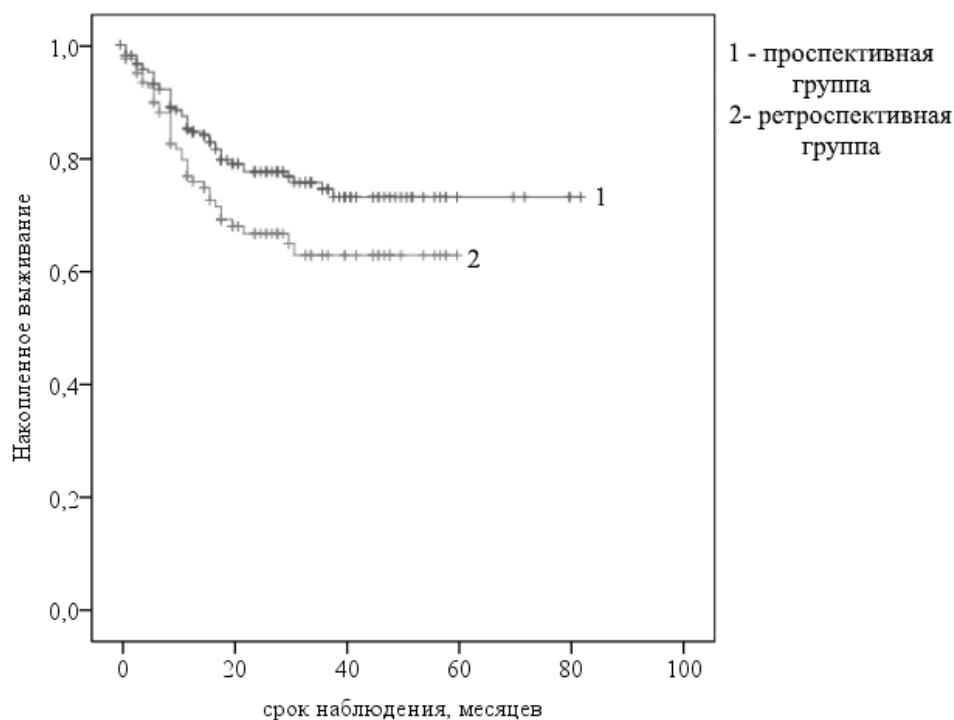


Рисунок 18 – Рак-специфичная 5-летняя выживаемость в исследуемых группах

При оценке результатов показателей качества жизни получены данные, показывающие, что интеграция модифицированного протокола ускоренного выздоровления в проспективной группе привела к статистически значимому улучшению последнего, как при выполнении открытых, так и лапароскопических операций. Наиболее показательные отличия зафиксированы через 12 месяцев в группе пациентов, которым выполнялись лапароскопические операции, а также открытые операции в проспективной группе за счет уменьшения числа обструктивных вмешательств и количества осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Плановое лечение больных раком ободочной кишки старших возрастных групп оправдано при реализации адекватной программы преабилитации, включающей как традиционное лабораторно-инструментальное обследование, так и обязательное использование методик качественной оценки функциональной операбельности, предиктивных индексов и модифицированной программы ускоренного выздоровления.
2. Наиболее важными критериальными показателями, наряду с дооперационным стадированием, являются результаты комплекса шкал дооперационной оценки функциональной операбельности у онкологических больных (PACE), предиктивных индексов коморбидности по Charlson, оценки послеоперационных осложнений и летальности у больных колоректальным раком (CR-POSSUM). Так, снижение показателей двух и более шкал PACE ниже референсных значений в сочетании с уровнем индекса коморбидности по Charlson > 10 баллов и индекса CR-POSSUM $\geq 16,5$ баллов статистически значимо ($p < 0,001$) свидетельствует о повышенном риске развития послеоперационных осложнений, 30-дневной летальности и необходимости инструментальной оценки функциональных резервов пациента с индивидуализацией комплексной предоперационной подготовки.
3. Использование разработанного алгоритма оценки и подготовки больных к операции (преабилитации) в сочетании с индивидуализированной программой интраоперационного ведения позволяет обеспечить обоснование и реализацию открытых и лапароскопических плановых операций любого объема у больных раком ободочной кишки старших возрастных групп, в том числе высокой и крайне высокой степени операционно-анестезиологического риска, статистически значимо большему числу пациентов ($p < 0,001$).
4. Наряду с общей оценкой больных и их подготовки в рамках программы, решающее значение играли сочетанная оценка индекса массы тела и процента потери массы тела в течение 2 месяцев, что позволило расширить показания к коррекции белково-энергетической недостаточности с 1,6 % до 44,9 % пациентов ($p < 0,001$). При потере массы тела на 2-5 % и более за 2 месяца шансы развития осложнений в раннем послеоперационном периоде возрастают более чем в 2 раза (ОШ = 2,1 (95% ДИ 1,0–4,1); $p = 0,038$). Предложенный протокол нутриционной поддержки значимо снижает число инфекционных осложнений ($p < 0,001$), частоту пареза кишечника ($p = 0,049$), уменьшает срок восстановления белкового и лимфоцитарного пула ($p < 0,001$), что определяет ускоренное восстановление больных.
5. Современное хирургическое пособие, периоперационное ведение пациентов старших возрастных групп с выполнением модифицированной программы ускоренного выздоровления, учетом предиктивных индексов и функциональной операбельности позволили в проспективной группе увеличить число радикальных, необструктивных и лапароскопических операций с достоверным соблюдением достаточного онкологического радикализма, и при этом получить статистически значимо ($p < 0,001$) лучшие непосредственные результаты лечения у более отягощенных соматически больных, уменьшив в 2,9 раза шансы развития осложнений, в 1,8 раза количество осложнений, в 3 раза госпитальную летальность и время пребывания в отделении интенсивной терапии, на 4 суток койко-день после операции и на 5 суток общее время пребывания в стационаре.

6. Статистически значимыми факторами стратификации пациентов пожилого и старческого возраста, при изолированном наличии которых назначение химиотерапевтического лечения противопоказано, являются: возраст старше 75 лет ($p = 0,001$), коморбидность более 8 сопутствующих заболеваний ($p = 0,036$), исходно нормальный уровень онкомаркеров до операции ($p = 0,018$), наличие тяжелых послеоперационных осложнений ($p = 0,060$), длительное (более 9 суток) время пребывания в стационаре после операции ($p = 0,010$).
7. Применение модифицированной программы ускоренного выздоровления позволяет осуществить рациональное комплексное лечение пациентов пожилого и старческого возраста с диагнозом рак ободочной кишки, с увеличением процента больных, получивших химиотерапевтическое лечение в 5 раз ($p < 0,001$) и улучшением показателей качества жизни и отдаленных результатов лечения — медиана 5-летней выживаемости, как общей, так и по стадиям опухолевого процесса, выше показателей ретроспективной группы и составила 57,1 (95 % ДИ 52,1– 62,1) месяцев и 42,6 (95 % ДИ 38,3 – 48,2) месяцев, соответственно ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выполнения оценки «функциональной операбельности» больных старших возрастных групп качественными методиками целесообразно использовать комплекс шкал PACE, индекс коморбидности по Charlson, прогностический индекс развития осложнений и летальных исходов для больных колоректальным раком CR-POSSUM. Пороговым уровнем, свидетельствующим о необходимости дополнительной инструментальной оценки функциональных резервов, индивидуализации предоперационной подготовки с последующей повторной оценкой результата и определением варианта и методики хирургического лечения являются: показатели 2-х и более шкал комплекса PACE ниже нормальных величин, индекса коморбидности > 10 баллов, CR- POSSUM $\geq 16,5$ баллов.
2. Статистически значимым предиктором развития послеоперационных осложнений у пациентов старших возрастных групп является уровень гемоглобина до операции ниже 120 г/л ($p = 0,014$). При меньших значениях целесообразно проведение коррекции с использованием стимуляторов эритропоэза, парентеральных форм 3х-валентного железа, в последнюю очередь, переливание компонентов крови.
3. При использовании пациентом антиагрегантов или непрямых антикоагулянтов их прием целесообразно прекратить не менее чем за 5 суток до хирургического вмешательства с переводом на парентеральное введение прямых антикоагулянтов для достижения показателя молекулярного нормализованного отношения не выше 1,3 у.е.
4. Минимальным уровнем, который не требует коррекции перед плановым хирургическим вмешательством, является по данным УЗИ сердца фракция выброса = 40 %. При меньших значениях коррекция осуществляется с помощью кардиотонического средства Левосимендан в виде 24-часовой инфузии по 0,2 мкг/кг/мин.

5. Бесшлаковая диета в сочетании с пероральным приемом 15 %-го раствора сульфата магнезии (по 2 ст.л. х 4 раза в сутки) в течение 4-х суток до операции без применения препаратов производных макрогола, при отсутствии стенозирующей опухоли, позволяет адекватно подготовить кишечник, статистически значимо не увеличивая число осложнений.
6. В лечении пожилых пациентов с диагнозом рак ободочной кишки, в том числе группы высокого риска, при отсутствии общих противопоказаний, обусловленных опухолевым процессом, целесообразным является активное применение лапароскопических операций, выполняемых в условиях низкого (6–8 мм рт.ст.) внутрибрюшного давления, на фоне глубокого нейромышечного блока с активной реверсией последнего и использованием сшивающих аппаратов для формирования межкишечных анастомозов.
7. Периоперационное ведение с применением разработанной модифицированной программы ускоренного выздоровления включает наряду с дооперационным консультированием, оценку «функциональной операбельности» и нутриционного статуса с их коррекцией в дооперационном периоде, проведение хирургического вмешательства в условиях адаптированного анестезиологического протокола и максимальной минимизации хирургического стресса в интраоперационном периоде, а также раннюю активизацию за счет использования мультимодальной аналгезии в послеоперационном периоде.
8. Для эффективного применения модифицированной программы ускоренного выздоровления больным пожилого и старческого возраста в послеоперационном периоде показана ранняя активизация (в операционной), ранний перевод из ОАРИТ (в первые 24 часа после операции), вертикализация (не менее двух часов в первые сутки после операции), раннее энтеральное питание и продолжение приема лекарственных средства, регулярно применявшихся до операции (в первые 48 часов после операции), а также удаление дренажей (на 2 сутки), мочевого катетера (на 2 сутки), на фоне продленной эпидуральной аналгезии (до 3 суток).
9. Все пациенты пожилого (60-75 лет) возраста, имеющие по результатам патоморфологического исследования стадию заболевания II С и более должны рассматриваться в качестве кандидатов для проведения адъювантного химиотерапевтического лечения. Больным старческого (старше 75 лет) возраста, при отсутствии осложненного течения периоперационного периода, целесообразно осуществлять индивидуализированную оценку возможности выполнения комплексного лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Курыгин, Ал.А. Прогностическая значимость комплексного применения опухолевых маркеров в диагностике метастазов рака желудка и толстой кишки / Ал.А. Курыгин, Г.Н. Хрыков / *Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 170-летию кафедры и клиники факультетской хирургии имени С.П. Федорова.* – СПб, 2011. – С. 121-129.
2. Майстренко, Н.А. Место эндовидеохирургических технологий в лечении колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, Г.Н. Хрыков, О.А. Меджидов, Д.М. Ярошенко, О.А. Гречкина // *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского.* – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 312-313.
3. Майстренко, Н.А. Программный подход к периоперационной интенсивной терапии у больных раком толстой кишки / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, Г.Н. Хрыков, Е.Ю. Струков, Д.М. Ярошенко // *Тезисы XIII-го съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербург.* – СПб. – 2012. – С. 127.
4. Майстренко, Н.А. Программа нутриционной поддержки при гнойных осложнениях рака толстой кишки / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, Г.Н. Хрыков, Е.Ю. Струков, Д.М. Ярошенко // *Материалы I международного конгресса «Раны и раневые инфекции».* – Москва. – 2012. – С. 214.
5. Майстренко, Н.А. Системный подход к нутриционной поддержке больных раком толстой кишки / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, Г.Н. Хрыков, Е.Ю. Струков // *Материалы 15 международного конгресса парентерального и энтерального питания.* – Москва. – 2012. – С. 185.
6. Хрыков, Г.Н. Эффективность программного подхода в хирургическом лечении больных раком толстой кишки различных возрастных групп / Г.Н. Хрыков, О.А. Меджидов, Д.М. Ярошенко // *Материалы всероссийского симпозиума молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии».* – Москва. – 2012 – С. 212-213.
7. Хватов, А.А. Непосредственные результаты расширенных и комбинированных операций при местнораспространенном колоректальном раке / А.А. Хватов, Г.Н. Хрыков, Н.А. Майстренко // *Материалы VIII съезда онкологов России.* – Санкт-Петербург. – 2013. – Т. II. – С. 663.
8. Манихас, Г.М. Непосредственные результаты лечения рака желудка и толстой кишки у больных старческого возраста / Г.М. Манихас, М.Х. Фридман, М.Д. Ханевич, Г.Н. Хрыков, В.И. Гилинский, В.Б. Грибанов, Э.А. Каливо, А.Е. Миллер // *Материалы VIII съезда онкологов России.* – 2013. – Т. III. – С. 959.
9. Манихас, Г.М. Клинические рекомендации по лечению колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста / Г.М. Манихас, Г.Н. Хрыков, М.Д. Ханевич, М.Х. Фридман // *Успехи геронтологии.* – 2013. – Т. 26, № 3. – С. 458-468.
10. Хрыков, Г.Н. Роль нутриционной поддержки в лечении больных раком толстой кишки различных возрастных групп / Г.Н. Хрыков, Е.Ю. Струков, П.Н. Ромащенко // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2013. – Т. 43, № 3. – С. 29-31.

11. Хрыков, Г.Н. Роль опухолевых маркеров в диагностике метастазов рака желудка и толстой кишки / Г.Н. Хрыков, Ал.А. Курыгин // Сборник тезисов научно-практической конференции «Частные вопросы клинической хирургии. Памяти проф. А.А. Курыгина посвящается...». – Москва. – 2013. – С. 87-89.
12. Майстренко, Н.А. Колоректальная хирургия больных старших возрастных групп / Н.А. Майстренко, Г.М. Манихас, М.Д. Ханевич, Г.Н. Хрыков, П.Н. Ромащенко, Е.Ю. Струков, А.Е. Миллер, Е.Ю. Зорина // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – №S2. – С. 317-318.
13. Хрыков, Г.Н. Методологические аспекты предоперационной оценки больных раком толстой кишки пожилого и старческого возраста / Г.Н. Хрыков, Е.Ю. Струков, П.Н. Ромащенко, А.Е. Миллер, Д.Ю. Мюхкюра // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – Т.46, №2. – С. 400.
14. Хрыков, Г.Н. Ранняя реабилитация после хирургического лечения рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста / Г.Н. Хрыков, Е.Ю. Струков, П.Н. Ромащенко, А.Е. Миллер, Д.Ю. Мюхкюра // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – №S2. – С. 400-401.
15. Хрыков, Г.Н. Современная реабилитация в хирургии рака толстой кишки у геронтологических больных в условиях многопрофильного стационара / Г.Н. Хрыков, М.Х. Фридман, А.Е. Миллер, Д.Ю. Мюхкюра // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – Т.46, №2. – С. 401.
16. **Хрыков, Г.Н. Влияние нутриционной поддержки на результаты хирургического лечения рака ободочной кишки у геронтологических больных / Г.Н. Хрыков, Г.М. Манихас, Е.Ю. Струков, М.Д. Ханевич, М.Х. Фридман, А.Е. Миллер // Вестник хирургии имени И.И.Грекова. – 2014. – Т. 173, № 3. – С. 77-81.**
17. Khrykov, G. Multimodal approach to surgical treatment of colon cancer in elderly patients / G. Khrykov, A. Miller, N. Maystrenko, G. Manikhas, P. Romashchenko, M. Fridman // Colorectal Disease. – 2014. – Vol. 16 (Suppl. 3). – P. 39.
18. Хрыков, Г.Н. Влияние мультидисциплинарного подхода на результаты лечения рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста / Г.Н. Хрыков, А.Е. Миллер, М.Х. Фридман, Н.А. Майстренко, Г.М. Манихас, Е.Ю. Струков, С.М. Сорока // Евразийский онкологический журнал. – 2014. - № 3 (03). – С. 522.
19. **Зорина, Е.Ю. Выбор тактики лечения пациентов с резектабельными метастазами колоректального рака в печени / Е.Ю. Зорина, Р.В. Орлова, М.Х. Фридман, Г.Н. Хрыков // Российский онкологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 25-26.**
20. **Фридман, М.Х. Дифференцированный подход к лечению больных диссеминированным колоректальным раком с метастатическим поражением печени / М.Х. Фридман, Е.Ю. Зорина, Г.Н. Хрыков, Е.В. Климов // Российский онкологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 48-49.**
21. **Зорина, Е.Ю. Опыт лечения больной с диссеминированным раком ободочной кишки с учетом предиктивных маркеров чувствительности к цитостатикам и бевацизумабу / Е.Ю. Зорина, Г.Н. Хрыков // Вестник хирургии имени И.И.Грекова. – 2014. – Т. 173, № 6. – С. 70-72.**

22. **Майстренко, Н.А. Рак ободочной кишки с нерезектабельными метастазами. Нужна ли операция? Взгляд онколога / Н.А. Майстренко, Г.М. Манихас, Г.Н. Хрыков, Е.Ю. Зорина, Р.В. Орлова, А.Е. Миллер, М.Д. Ханевич, М.Х. Фридман // Колопроктология. – 2015 (приложение). - № S1. – С. 78-78а.**
23. Майстренко, Н.А. Непосредственные результаты применения протокола ERAS у больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста / Н.А. Майстренко, Г.М. Манихас, Г.Н. Хрыков, А.Д. Халиков, М.Д. Ханевич, А.Е. Миллер, М.Х. Фридман, С.М. Сорока // 1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи-2015». – Сборник тезисов. – Санкт-Петербург. – 2015. – 506 с. (Раздел I Абдоминальная онкология - с.66)
24. **Фридман, М.Х. Многоэтапное хирургическое лечение первично-множественного синхронного рака толстой кишки у больного старческого возраста (клиническое наблюдение) / М.Х. Фридман, В.И. Гишинский, Е.В. Климов, Е.Ю. Зорина, Г.Н. Хрыков // Онкологическая колопроктология. – 2015. - № 3. – С. 38-41.**
25. **Хрыков, Г.Н. Опыт внедрения протокола Fast Track (ERAS) в лечение больных колоректальным раком старших возрастных групп / Г.Н. Хрыков, Н.А. Майстренко, Г.М. Манихас, А.Д. Халиков, А.Е. Миллер, М.Х. Фридман // Доктор. Ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация. 2015. – № 15 (116) – № 16 (117). – С. 18-23.**
26. Хрыков, Г.Н. Внедрение оптимизированного протокола ФАСТ ТРАК (ERAS) в лечение больных колоректальным раком пожилого и старческого возраста / Г.Н. Хрыков, Н.А. Майстренко, Г.М. Манихас, А.Е. Миллер, А.Д. Халиков, М.Х. Фридман, С.М. Сорока // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2015. – № 2. – С. 936.
27. Хрыков, Г.Н. Ограничивает ли возраст объем хирургического вмешательства при колоректальном раке? / Г.Н. Хрыков, Н.А. Майстренко // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 95 – 103.
28. **Струков, Е.Ю. Анализ адекватности искусственного питания в хирургических клиниках многопрофильного стационара / Е.Ю. Струков, А.В. Щеголев, Д.С. Мещеряков, Г.Н. Хрыков, А.Ю. Беленцов // Вестник Российской Военно-мед. акад. – 2015. – Т. 51, № 3. – С. 99-102.**
29. Хрыков, Г.Н. Влияние внедрения оптимизированного протокола ФАСТ ТРАК (ERAS) на повышение эффективности комплексного лечения больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста / Г.Н. Хрыков, М.Х. Фридман // Повышение эффективности комплексного лечения больных злокачественными образованиями: межрегиональный сборник научных трудов // Под редакцией к.м.н. С.Л. Гуло, проф. Соловьева В.И., к.м.н. доц. Семжиной Е.И. – Смоленск. – 2015. – С. 169-170.
30. Хрыков, Г.Н. Лапароскопические операции, как компонент оптимизированного протокола ФАСТ ТРАК (ERAS) у больных колоректальным раком пожилого и старческого возраста / Г.Н. Хрыков, Н.А. Майстренко, Г.М. Манихас, А.Д. Халиков, П.Н. Ромащенко, М.Х. Фридман // Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского. – 2016. – № 1. – С. 509-510.

31. Хрыков, Г.Н. Аспекты применения оптимизированного протокола ФАСТ ТРАК при осложнениях хирургического лечения геронтологических больных раком ободочной кишки / Г.Н. Хрыков, Н.А. Майстренко, Г.М. Манихас, М.Х. Фридман, П.Н. Ромащенко, А.Д. Халиков // *Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции на тему «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении»*. Санкт-Петербург. – 2016. – С. 457-458.
32. Манихас, Г.М. Методология ускоренного восстановления FAST TRACK (ERAS) в лечении геронтологических больных колоректальным раком / Г.М. Манихас, Н.А. Майстренко, Г.Н. Хрыков, А.Д. Халиков, М.Х. Фридман, Э.А. Каливо, В.Б. Грибанов, Е.Ю. Зорина // *«Современные достижения практической онкологии»*. Сборник научных трудов, посвященный 70-летию Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер». – Санкт-Петербург. – Аграф+. – 2016. – С. 180-187.
33. **Хрыков, Г.Н. Программа ускоренного выздоровления больных старших возрастных групп при раке ободочной кишки (с комментарием) / Г.Н. Хрыков, А.Д. Халиков, И.Н. Пасечник // *Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова*. – 2016. - № 12. – С. 37-41.**
34. **Хрыков, Г.Н. Аспекты нутриционной поддержки в рамках программы ускоренного выздоровления при плановых онкологических операциях на толстой кишке у геронтологических пациентов / Г.Н. Хрыков, Е.Ю. Струков, А.Д. Халиков // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 30-36.**
35. **Пасечник, И.Н. Программа ускоренного выздоровления: роль хирурга и анестезиолога-реаниматолога – автономность или командный подход? / И.Н. Пасечник, Г.Н. Хрыков, А.Д. Халиков, Е.И. Скобелев, Г.И. Митягин // «Доктор. Ру» *Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация*. - 2016. – Т. 129. - № 12. Часть II. – С. 54-59.**
36. Кувшинов, К.Э. Нутриционная поддержка при проведении интенсивной терапии в военно-медицинских организациях МО РФ: Методические указания / К.Э. Кувшинов, А.В. Щеголев, Ю.В. Мирошниченко, А.Е. Шестопалов, Е.Ю. Струков, Г.Н. Хрыков, В.В. Стец, А.Г. Ставила, И.В. Ключкова // Москва. – 2016. – 96 С. (глава «Нутриционная поддержка при онкологических заболеваниях»).
37. Хрыков, Г.Н. Алгоритм периоперационного ведения при лапароскопических операциях у геронтологических больных раком ободочной кишки группы «высокого риска» / Г.Н. Хрыков, А.Д. Халиков // *Онкологическая колопроктология (приложение)*. – 2016. - № 3. – С.60-61.
38. Хрыков, Г.Н. Аспекты химиотерапии рака ободочной кишки у пожилых пациентов / Г.Н. Хрыков, Е.Ю. Зорина // *Онкологическая колопроктология (приложение)*. – 2016. - № 3. – С.61.
39. Хрыков, Г.Н. Избранные лекции по курсу факультетской хирургии (часть вторая): Учебно-методическое пособие / Г.Н. Хрыков, Ал.А. Курыгин// Под ред. акад. РАН Н.А. Майстренко и проф. Ал.А. Курыгина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб. – 2015. – 280 с. (с. 221-247)

40. **Манихас, Г.М. Результаты внедрения протокола ускоренного выздоровления у геронтологических больных раком ободочной кишки / Г.М. Манихас, А.Д. Халиков, М.Д. Ханевич, Г.Н. Хрыков, Н.Ю. Подгорная // Вестник хирургии имени И.И.Грекова. – 2017. – Т. 177, № 1. – С. 60-64.**
41. Пасечник, И.Н. Программа ускоренного выздоровления: особенности взаимодействия хирурга и анестезиолога-реаниматолога / И.Н. Пасечник, Г.Н. Хрыков // Альманах института хирургии им. А.В.Вишневского. – 2017. – № 1. – С. 377-379.
42. Манихас, Г.М. Опыт использования программы ускоренного выздоровления (ФАСТ ТРЭК) у больных раком желудка пожилого и старческого возраста / Н.А. Майстренко, Г.М. Манихас, Г.Н. Хрыков, А.Д. Халиков, М.Х. Фридман, Т.Ю. Стенькина // Альманах института хирургии им. А.В.Вишневского. – 2017. – № 1. – С. 987.
43. Майстренко, Н.А. Применение эндовидеохирургических технологий в лечении рака ободочной кишки у гериатрического контингента высокого и крайне высокого риска / Н.А. Майстренко, Г.Н. Хрыков, О.А. Меджидов, А.Д. Халиков // Альманах института хирургии им. А.В.Вишневского. – 2018. – № 1. – С. 391-392.
44. Khanevich, M.D. Immediate outcomes of laparoscopic operations by colon cancer in high risk group elderly patients / M.D. Khanevich, G.N. Khrykov, N.A. Maystrenko, A.D. Khalikov, P.N. Romashchenko., A.V. Khazov // Surgery, Gastroenterology and Oncology. – 2018. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 94.
45. **Пасечник, И.Н. Современный тренд – максимальный контроль действия препаратов анестезиологического обеспечения / И.Н. Пасечник, Е.И. Скобелев, А.А. Мещеряков, В.Ю. Рыбинцев, Г.И. Митягин, Г.Н. Хрыков // Доктор. Ру» Гастроэнтерология. - 2018. – Т. 151. - № 7. – С. 52-57.**

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИБС	— ишемическая болезнь сердца
КТ	— компьютерная томография
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ИМТ	— индекс массы тела
МТ	— масса тела
НП	— нутриционная поддержка
РЭА	— раковый эмбриональный антиген
СА 19-9	— углеводный антиген 19-9
ФК	— функциональный класс
ФКС	— фиброколоноскопия
ЭА	— эпидуральная анальгезия
ЭКГ	— электрокардиография
CCI	— Charlson comorbidity index (индекс коморбидности Charlson)
PACE	— комплекс шкал предоперационной оценки пожилых онкологических пациентов
CR-POSSUM	— прогностический индекс развития послеоперационных осложнений и летальности у больных колоректальным раком

Другие специальные сокращения с объяснениями приведены в тексте автореферата.