

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ
ИМ. В.А. ФАНАРДЖЯНА МИНЗДРАВА РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ**

ТАНАНЯН АРМЕН ОГАНЕСОВИЧ

**КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ПОДХОД ПРИ КОМПЛЕКСНОМ
ХИРУРГИЧЕСКОМ И ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕМ
ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ
КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**

14.00.08 - Онкология

диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Фролов Сергей Алексеевич

ЕРЕВАН - 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Список условных сокращений	4
Введение.....	5

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ

И ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА	13
1.1. Исторические данные по лечению колоректального рака	13
1.2. Современные показатели заболеваемости колоректальным раком в динамике	17
1.3. Клиническая симптоматика, характерная для колоректального рака.....	28
1.4. Основные клинические формы КРР.....	30
1.5. Современные методы диагностики колоректального рака	33
1.6. Современные методы лечения колоректального рака.....	38
1.7. Современные данные о патогенезе осложнений в послеоперационном периоде у онкологических больных.....	44
1.8. Осложнения при операциях на толстом отделе кишечника.....	52

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	66
2.1. Общая характеристика больных основной и контрольной группы.....	66
2.2. Распределение групп по локализации опухолевого процесса	69
2.3. Сопутствующие болезни и отягощающие факторы у больных КРР.....	70
2.4. Обращаемость больных к врачу по первым признакам болезни.....	73
2.5. Патоморфологическая дифференциация опухоли у больных КРР	76
2.6. Методы клинико-лабораторных исследований.....	78
2.7. Иммуноферментные методы исследования.....	79
2.8. Инструментальные методы исследования.....	84
2.9. Патоморфологические исследования.....	86
2.10. Методы определения и оценки тяжести состояния больных.....	86
2.11. Методы комплексной профилактики и лечения осложнений у больных колоректальным раком в послеоперационном периоде.....	90
2.12. Методы статистической обработки результатов исследования.....	93

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....

3.1. Степень тяжести и стадии заболевания больных.....	94
3.2. Некоторые показатели иммунитета организма у больных КРР.....	99
3.3. Общие принципы предоперационной подготовки больных КРР.....	103

3.4. Иммунокорригирующая предоперационная терапия больных КРР	111
3.5. Методика предоперационной лучевой и химиотерапии при КРР	114
3.6. Анкетирование больных, непосредственная предоперационная подготовка толстого отдела кишечника.....	118
3.7. Предоперационная премедикация и анестезия	122
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КРР	124
4.1. Принципы подбора и хирургического лечения больных КРР	124
4.2. Характер и виды выполненных хирургических вмешательств	126
4.3. Ретроспективный анализ результатов хирургического лечения больных контрольной группы	131
4.4. Результаты лечения осложненного КРР у больных основной группы	137
4.5. Непосредственная подготовка больных основной группы к оперативному вмешательству	143
4.6. Хирургическое лечение больных при острой кишечной непроходимости	154
4.7. Тактика одномоментной операции при осложненных формах КРР	160
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО КРР	175
5.1. Дифференцированный подход при отборе больных с различными формами осложненного КРР	175
5.2. Сравнительная эффективность выполненных хирургических вмешательств в соответствии с исследованными группами	176
5.3. Сравнительные показатели иммунологического статуса больных по исследованным группам в динамике.....	186
5.4. Послеоперационное введение больных основной группы.....	195
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	200
ВЫВОДЫ.....	215
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	219
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	221

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, ОБОЗНАЧЕНИИ, ТЕРМИНОВ

АД	- артериальное давление
БАР	- брюшно-анальная резекция
БПЭ	- брюшно-промежностная экстирпация
ИАФ	- индекс активности фагоцитов
ИЛ-2	- рекомбинантный интерлейкин-2
ИЛ-6	- интерлейкин-6
ИТ	- интенсивная терапия
ИФ	- интерферон
ИЦ	- иммуномодулятор циклоферон
КРР	- колоректальный рак
КТ	- компьютерная томография
МРТ	- магнитно-резонансная томография
ПЛТ	- предоперационная лучевая терапия
ПОК	- резекция поперечно-ободочной кишки
ПОН	- полиорганная недостаточность
САН	- самочувствие, активность, настроение
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФЧ	- фагоцитарное число
ЧБР	- чрезбрюшинная резекция
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭИ	- эндогенная интоксикация
ЭКГ	- электрокардиограмма
APACHE II	- Acute Physiological Chronic Health Evaluation
SAPS	- Simplified Acute Physiological Score
IgA, IgM, IgG	- иммуноглобулины классов А., М., G.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Проблема опухолевых поражений толстого отдела кишечника все еще остается острой в клинической медицине в связи с широкой распространенностью и тенденцией к росту заболеваемости, отсутствием эффективных методов предупреждения и лечения часто развивающихся различного рода многочисленных осложнений, а также рецидивов из-за возникших метастазов. Основным методом радикального лечения колоректального рака (КРР) - хирургический, направленный на удаление первичной опухоли и регионарных лимфатических коллекторов (Воробьев Г.И., 2002; Чиссов В.И. и соавт., 2006; Помазкин, В. И., 2010; Переводчикова Н.И., 2011; Lefevre J.H. et al., 2008; Konopke R. et al., 2009; Fang Y.J. et al., 2009; Limmer S. et al., 2010).

Современные достижения хирургии и анестезиологии привели к расширению показаний к радикальному оперативному лечению больных КРР, однако, усовершенствование техники операций не гарантирует от возникновения осложнений в послеоперационном периоде (Долгих В. Т., 2007; Галимов О.В. и соавт., 2008; Воробьев Г.И. и соавт., 2008; Kressner U. et al., 2002; Avital I., De Matteo R., 2006).

В России и в странах СНГ, в том числе и в республике Армения, за последние 10 лет колоректальный рак (КРР) переместился в онкологических регистрах с 6-го на 3-е место. Количество больных раком ободочной и прямой кишки за период с 2005 по 2014гг. увеличилось на 22,2%. Только за 2014 год среди заболевших злокачественными новообразованиями мужчин рак толстой кишки отмечен в 8,7% случаев, прочно занимая третье место после рака легкого (26,5%) и желудка (14,2%), среди женщин - в 11,1% случаев, вслед за раком молочной железы (18,3%) и кожи (13,7%). Эти показатели, к сожалению, имеют тенденцию к дальнейшему росту (Чиссов В.И. и соавт., 2004, 2007; Помазкин, В.И., 2010; Переводчикова Н.И., 2011; Гатауллин И.Г. с соавт., 2011; Галстян А.М. и соавт., 2013, 2015; Давыдов М.И. и соавт., 2015; Оганесян М.Г., 2015).

В общей структуре смертности населения в большинстве развивающихся стран от злокачественных новообразований КРР занимает второе место после рака легкого. Показатели смертности от колоректального рака в России с 2005 по 2014г. увеличились на 18 %. Тревожным является тот факт, что на 100 новых больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из них на 1-м году с момента установления диагноза умирают около 40%. Данное обстоятельство, в основном, обусловлено тем обстоятельством, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (3-4 стадии), как правило, диагностируются у 71,4 % больных раком ободочной кишки и у 62,4 % в случаях заболевания раком прямой кишки (Базин И.С., 2009; Исламов Х.Д. с соавт., 2010; Косырев В.Ю., Долгушин Б.И. 2011; Gleisner A. et al., 2008; Конорке R. et al., 2009).

Колоректальным раком заболевают люди во всех развитых странах, особенно в государствах старого Света. Например, в Великобритании в 2009 году было выявлено 38608 новых случаев колоректального рака. Подобная картина наблюдается и в других странах Европы, а также в США (Gallagher D. et al. 2009; Robert C. et al. 2010; Limmer S. et al., 2010).

В республике Армения общая заболеваемость КРР за последние десять лет увеличилась на 281 случаев или на 56,3%. Соответственно и смертность от КРР в республике возросла на 98 случаев или на 24,3% (Галстян А.М. и соавт., 2015).

Напротив, в развивающихся странах, где уровень жизни ниже, колоректальный рак встречается значительно реже. Несмотря на то, что распространенность этого заболевания в России ниже, чем в Европе, смертность от него значительно выше. Это связано с тем, что в Европе значительно лучше решена проблема выявления колоректального рака на ранних стадиях заболевания с последующим квалифицированным лечением (Вельшер Л.З., Маслов В.В., Решетов Д.Н., 2010; Bilchic A. Poston G., Adam R., 2008; Cerfolio R., Bryant S., 2009; Gleisner A. et al., 2008).

Рекомендации по рациональному лечению КРР весьма часто носят разнонаправленный характер. Одни авторы рекомендуют использовать многомоментные вмешательства (Агавелян А.М., Энфенджян А.К., 2008; Байсаров И.М. и соавт., 2009; Чумаков А.А., Углев Н.Н., 2009; Бадалянц Д.А. 2011; Watanabe K. et al., 2009; Frank C., 2010).

Другие авторы, наоборот, настаивают на выполнении одномоментных операций с созданием межкишечного анастомоза (Васильев С.В., 2008; Эктов В.Н., и соавт., 2009; Воробей А.В., 2009; Saltz L.B. et al., 2008; Bilchic A. Poston G., Adam R., 2008; Cerfolio R., Bryant S., 2009; Carty N.J. et al., 2010).

Отсутствие объективной оценки физиологического состояния больного по шкалам объективизации при опухолевом поражении толстого отдела кишечника, частые послеоперационные осложнения, а главное высокая летальность диктуют необходимость поиска более оптимальных путей улучшения результатов лечения данной патологии.

Решению обсуждаемых вопросов и посвящено настоящее диссертационное исследование.

Цель исследования. Улучшить результаты хирургического лечения и послеоперационной реабилитации больных КРР на основе выбора оптимальной тактики и оценки состояния иммунного статуса пациентов.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Исследовать роль иммунологического профиля в патогенезе осложнений у больных КРР в динамике заболевания.
2. Изучить прогностическую ценность использования шкал объективизации состояния больных в оптимизации методов диагностики и хирургического лечения КРР и его осложнений.
3. Разработать на основе полученных результатов дифференцированную тактику хирургического лечения больных КРР, с учетом балльной оценки их состояния во взаимосвязи с клинико-лабораторными параметрами.

4. Разработать принципы одномоментного оптимального хирургического подхода при комплексном лечении КРР, осложненного метастазами и непроходимостью кишечника.
5. Оптимизация раннего энтерального зондового питания в послеоперационном периоде у больных КРР.
6. Определить эффективность иммунокорригирующей терапии в комплексном хирургическом лечении больных КРР в послеоперационном периоде.
7. Разработать оптимальные эффективные подходы, направленные на минимизацию осложнений и смертельных исходов после обширных хирургических вмешательств при КРР.
8. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных КРР с разработкой рекомендаций для практического здравоохранения.

Научная новизна работы

1. Впервые в онкопроктологической практике исследованы клинико-лабораторные параметры по шкалам APACHE II, SAPS с балльной оценкой тяжести состояния пациентов, с определением уровня ИЛ-6, интерферона (ИФ), показателей гуморального и клеточного иммунитета в качестве диагностических критериев полиорганной недостаточности, что позволило оптимизировать лечебную тактику при КРР.
2. Предложен концептуально новый подход к обследованию и лечению пациентов с КРР, основанный на предиктах физиологического статуса по инструментальным, лабораторным и иммунологическим показателям, что способствовало уменьшению количества осложнений, сокращению койко-дней и снижению процента летальных исходов.
3. Впервые установлено, что использование шкал объективизации и показателей иммунного и цитокинового статуса позволило выбрать оптимальные сроки и объем оперативного вмешательства при КРР, в зависимости от функционального состояния организма пациентов.
4. Разработан принципиально новый, более оптимальный подход при комплекс-

ном одномоментном хирургическом лечении КРР, осложненного метастазами и непроходимостью кишечника.

Практическая значимость работы

Результаты проведенных исследований имеют важное научное и практическое значение для клинической онкопроктологии и хирургии в целом.

1. Онкохирургам практического здравоохранения предложен алгоритм по ранней диагностике и оптимизации тактики хирургического лечения КРР и его осложнений с использованием иммунокорректирующих тестов.
2. Использование интегральных шкал объективизации состояния больных в диагностике и интерпретация полученных результатов позволит повысить эффективность лечения КРР, а также снизить процент общей и послеоперационной смертности как ближайшей, так и отдаленной, что существенно повысит экономическую эффективность проводимых лечебных мероприятий.
3. Показана целесообразность широкого применения в клинической практике определения объективности физиологического состояния по шкалам APACHE II, SAPS как критериев степени функциональной компенсации организма больных при КРР.
4. Разработан комплексный подход и принцип оптимизации при одномоментном хирургическом лечении КРР, осложненного метастазами и непроходимостью кишечника.
5. Предложен метод оценки иммунного статуса больных КРР путем определения уровня концентрации в сыворотке крови ряда показателей иммунитета, ИФ и ИЛ-6.

Внедрение результатов исследования в практику

Работа выполнена в Национальном центре онкологии им. В.А. Фанарджяна МЗ РА, Московском НИИ проблем здоровья и новых медицинских технологий Академии медико-технических наук РФ, в РНИУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Предложенный метод используется в комплексной диагностике и лечении больных с КРР в Национальном центре онкологии им. В.А. Фанарджяна МЗ РА, в работе Московского НИИ проблем здоровья и новых медицинских технологий Академии медико-технических наук РФ. Кроме того, результаты исследования внедрены в работу ряда хирургических отделений клиник г. Еревана и г. Москвы.

Апробация работы

Работа обсуждена и апробирована на заседании ученого совета Национального центра онкологии им. В.А. Фанарджяна МЗ РА (2016г. протокол № 4).

Фрагменты работы были доложены и обсуждены на следующих республиканских и международных конференциях: на ежегодных научных конференциях Национального центра онкологии Армении им. В.А. Фанарджяна, на Международной научно-практической конференции «Современные проблемы медико-технической науки», Москва, 2015; на Международном симпозиуме - Symposium "International Scientific Events", SunnyBeach resort, Burgas, Bulgaria, 21-22 November, 2015; на научно-практических конференциях НИИ проблем здоровья и новых медицинских технологий АМТН РФ, Москва, 2014, 2015, 2016гг., на 5-й Всероссийской научно-практической конференции «Профилактическая медицина. Инновационные методы диагностики, лечения и реабилитации пациентов с заболеваниями, ассоциированными с возрастом» Москва, 2016г., на IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Минск, 2016г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ.

Личное участие автора в получении научных результатов. Личный вклад автора в решение поставленных задач является определяющим. Большинство хирургических операций на больных с КРР, лечение и их ведение в послеоперационном периоде проведено лично автором. Выводы и практические рекомендации сформулированы лично автором.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа основана на результатах клинического анализа, обследования и лечения 846 пациентов с осложненными формами КРР (кишечная непроходимость и метастазы различной степени выраженности, перифокальный воспалительный процесс, перитонит и пр.) на базе Национального центра онкологии Армении им. В.А. Фанарджяна и клиники факультетской и эндоскопической хирургии Московского медицинского университета им. Н.И. Пирогова в период с 2008 по 2016гг. Из общего числа пациентов в виде ретроспективного анализа изучены истории болезней 391 пациента, пролеченных в период с 2008 по 2012гг. в клиниках Москвы и Еревана. Данная группа ретроспективного анализа составила первую контрольную (сравниваемую) группу. Больные в количестве 455 человек, обследование и лечение которых проводилось с 2008 по 2016гг. по разработанной нами методике, составили вторую наблюдаемую – основную группу. По результатам клинико-инструментального анализа и обследования больные были подразделены на соответствующие подгруппы, исходя из наличия осложненных форм течения КРР: 1) метастазы; 2) непроходимость кишечника; 3) перифокальные воспаления; 4) перитонит и другие осложнения.

Принципиальные различия в хирургическом лечении пациентов основной группы заключались в выборе тактики с учетом степени тяжести по объективным шкалам оценки общего состояния и показателей иммунной системы, проведении иммунокорригирующей терапии в предоперационный и послеоперационный периоды ведения пациентов, с определением уровня некоторых показателей иммунитета и концентрации интерлейкина-6 в образцах сывороток крови пациентов, определявшихся иммуноферментным методом.

Диссертация изложена на 253 страницах компьютерного текста, состоит из введения, шести глав, включающих обзор литературы, характеристики материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов и заключения, выводов и практических рекомендаций.

Список использованной литературы содержит 322 отечественных и зарубежных источников.

Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 23 рисунками.

Результаты полученных данных подвергнуты автором соответствующей статистической обработке, принятой в биологических и медицинских исследованиях.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Исторические данные по лечению колоректального рака

История хирургического лечения рака ободочной и прямой кишки насчитывает более 150 лет и охватывает несколько этапов развития. Каждый из них был обусловлен определенным комплексом предпосылок и обстоятельств, характеризующих состояние медицины и хирургической техники в целом. Так, внедрение принципов асептики и антисептики послужило основанием для принципиально новой возможности разнообразных оперативных вмешательств на кишечнике (83, 98, 122).

В дальнейшем достижения во многом зависели от разработки методов резекции с удалением пораженных опухолью участков кишок при колоректальном раке (КРР), усовершенствования кишечного шва и методов соединения кишечных отрезков. Конечно, развитию хирургии при КРР способствовали достижения анестезиологии, реаниматологии и новые возможности по интенсивной терапии (ИТ).

Первую успешную резекцию ободочной кишки по поводу злокачественной опухоли с формированием межкишечного анастомоза выполнил Reyard в Германии в 1833 году (3, 11, 20, 82, 86).

Е.В. Павловым в 1886 году в России была выполнена резекция слепой кишки с наложением анастомоза «бок в бок» между подвздошной и восходящей ободочной кишкой по поводу рака слепой кишки, осложненного кишечной непроходимостью (74, 89, 94, 98).

Стремясь улучшить результаты операции, ряд хирургов предложили выполнять их в два или несколько этапов. В 1879 году Gussenbauer и Martini резецировали сигмовидную кишку по поводу опухоли, и оба конца толстой кишки

были выведены наружу на брюшную стенку с благоприятным исходом для больного (87, 119, 188).

В 1891 году N. Poul по многомоментной методике оперировал больного с достижением хороших результатов. Спустя год, в 1892 году C. Block, а в последующем и H. Hohenegg (1894) несколько раз с успехом применили многомоментный способ резекции участка ободочной кишки при злокачественной опухоли.

На основании работ этих авторов Mikulicz в 1902 году разработал многоэтапный оригинальный метод резекции толстого отдела кишечника при КРР (22, 81, 123, 135, 163, 168).

Суть оперативного вмешательства заключается в двухмоментной резекции толстой кишки с наружным отведением кишечного содержимого. С этой целью мобилизованный участок кишки с опухолью выводится на брюшную стенку и сшиваются приводящий и отводящий колена кишечника. Через 2-3 дня выведенную петлю кишечника вместе с опухолью резецируют, затем через две недели производят раздавливание шпоры с целью создания соустья между приводящими и отводящими отделами. Спустя 7-8 недель осуществляется закрытие кишечного свища.

После публикации об этом опыте с впечатляющими результатами многие хирурги придерживались этой методики, отказавшись от одномоментных операций. Среди сторонников данной методики были и российские хирурги Б.К. Финкельштейн (1906,1913); И.И. Греков (1910,1928); В.А. Шпак (1925); Н.Н. Петров (1926).

В дальнейшем были предложены различные модификации этой операции (Греков И.И. 1928; Hartmann H. 1922; Rankin F.W. 1930; Lahey 1939, 1946). Операция И.И. Грекова (1928) предусматривает наружное и внутреннее отведение кишечного содержимого. В отличие от операции Микулича, в этом способе между приводящими и отводящими отделами кишечника накладывают боковой анастомоз в брюшной полости (7, 10, 15, 21, 34, 38). Таким образом,

несколько страдает радикализм оперативного вмешательства при опухолевом поражении. Кроме того, при непроходимости кишечника выведение раздутых петель ободочной кишки с опухолью через небольшой разрез брюшной стенки, может привести к дальнейшему ухудшению кровоснабжения выведенной петли с последующим развитием перитонита. В то же время оставление большого дефекта в брюшной стенке может грозить последующей эвентрацией кишок (65, 78, 97, 98,99, 100, 101, 102, 103, 104).

Однако ряд хирургов продолжали разрабатывать методы по совершенствованию техники проведения одномоментных операций, считая, что многомоментные операции должны выполняться по специальным отягощающим показаниям при различного рода осложнениях (ИМ. Чупров, 1893; АЛ. Троянов, 1893; Н.А. Вельяминов, 1894; С.П. Федоров, 1897, 1913; Н.В. Склифосовский, 1898; В.Н. Розанов, 1901 и др.).

В 1913 году на XIII съезде хирургов России, а несколько позже, в 1922 году на Конгрессе французских хирургов и на Международном конгрессе хирургов в Лондоне (1923), было принято решение, что одномоментные операции должны выполняться при не осложненных формах рака ободочной кишки, а многомоментные способы - при осложненных. На протяжении многих лет, стремясь улучшить результаты хирургического лечения рака ободочной кишки, хирурги совершенствовали методику как одномоментных, так и многомоментных операций. Но принцип предпочтения одномоментным операциям при неосложненных опухолях при КРР оставался приоритетным. При этом многими подчеркивалось, что радикальность операции не может определяться протяженностью удаляемого участка кишки. Большое значение имеет максимально полное удаление региональных лимфатических узлов. На этих принципах построены предложения различных схем операций.

На 30-м конгрессе французских хирургов в 1921 году выступил с кратким сообщением хирург из Парижа Гартман (Hartman) с сообщением о выполненных им двух операциях. Основная идея операции - резекция пораженного

злокачественной опухолью сегмента кишки с глухим закрытием дистального конца и выведением в виде противоестественного ануса проксимального отдела. В России операцию Гартмана по поводу рака толстой кишки в 1929 году выполнил Н.Н. Петров. Таким образом, в тех клинических случаях, когда возникает необходимость выполнения двухэтапных оперативных вмешательств, наиболее часто выполняются операции типа Микулича или Гартмана (8, 19, 23, 24, 25, 26, 27).

При их выполнении, в свете современных онкологических требований, признается обязательным удаление пораженного опухолью сегмента кишки с перевязкой и пересечением основных кровеносных сосудов и выполнение адекватной лимфодиссекции. Выполнение операций в указанном объеме соответствует требованиям онкологического радикализма и позволяет надеяться на стойкое выздоровление и выполнение в дальнейшем реконструктивно-восстановительной операции (136, 165, 195, 214).

Основным недостатком данных хирургических вмешательств является наличие, хоть и временной, но колостомы. Поэтому в специализированных онко-проктологических клиниках происходит переосмысление показаний к выполнению двухэтапных хирургических вмешательств, считая их выполнение может быть оправданным лишь у ослабленных больных с явлениями декомпенсированной кишечной непроходимости (73, 75, 116).

При опухолевом поражении правой половины ободочной кишки при любой форме кишечной непроходимости, токсико-анемической форме рака, после проведения адекватной патогенетически обоснованной предоперационной корригирующей терапии, показано выполнение правосторонней гемиколэктомии с первичным швом анастомоза (50-54, 84, 85, 86, 87, 88, 96).

При опухолевом поражении левой половины ободочной кишки хирургическое вмешательство в объеме левосторонней гемиколэктомии или сегментарной резекции сигмовидной кишки с формированием первичного толстокишечного анастомоза показано при компенсированной и субкомпенсированной формах

обтурационной кишечной непроходимости, а также при опухолевом процессе, осложненном перифокальным воспалительным процессом (9, 18, 28, 29, 30, 31, 37, 39, 105, 189).

В дальнейшем эта операция подверглась совершенствованию и в настоящее время большинство хирургов используют название «операция Гартмана», не только в тех случаях, когда она выполняется в классическом варианте, но и для обозначения целой группы хирургических вмешательств на левой половине ободочной кишки, при которых после удаления патологического очага отводящий конец кишки ушивается наглухо, а приводящий выводится в виде противоестественного заднего прохода на переднюю брюшную стенку (15, 76, 92, 109, 121, 128, 139, 145, 223, 270, 311).

В современной плановой онкохирургии операции типа Гартмана производят при неблагоприятных топографо-анатомических соотношениях, у престарелых и ослабленных больных, при ухудшении общего состояния больного во время оперативного вмешательства, перепадах артериального давления и выраженных склеротических изменениях в сосудах, кровоснабжающих толстую кишку, при плохой подготовке к операции и при иных осложненных ситуациях (17, 80, 85, 110, 117, 129, 149, 191, 285,).

1.2. Современные показатели заболеваемости колоректальным раком в динамике

В последние годы в экономически развитых странах Европы, России и Северной Америки наблюдается значительный рост заболеваемости КРР. В мире выявляется не менее 1,5 млн. случаев КРР в год, что составляет 9,8% в структуре заболеваемости всех злокачественных новообразований, уступая только раку легкого (12,7%) и молочной железы (10,9%). При этом отмечено, что риск развития заболевания в равной степени касается как мужчин, так и женщин, с тенденцией нарастания в динамике с каждым прожитым годом. Уровень заболеваемости определяет и уровень смертности. Ежегодно в мире регистрируется

более 600 тысяч случаев смерти от КРР. В общей структуре смертности населения в большинстве развивающихся стран от злокачественных новообразований КРР занимает второе место после рака легкого. Показатели смертности от колоректального рака в России с 2005 по 2014г. увеличились на 18%. Тревожным является тот факт, что на 100 новых больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из них на 1-м году с момента установления диагноза умирают около 40%. Данное обстоятельство, в основном, обусловлено тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (3-4 стадии), как правило, диагностируются у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% в случаях заболевания раком прямой кишки (Базин И.С., 2009; Исламов Х. Д. с соавт., 2010; Косырев В.Ю. , Долгушин Б.И. 2011; Gleisner A. et al., 2008; Konopke R. et al., 2009).

Колоректальным раком заболевают люди во всех развитых странах, особенно в государствах старого Света. Например, в Великобритании в 2009 году было выявлено 38608 новых случаев колоректального рака. Подобная картина наблюдается и в других странах Европы, а также в США (Gallagher D. et al. 2009; Robert C. et al. 2010; Limmer S. et al., 2010).

В России, как и в большинстве стран мира, отмечается неуклонный рост заболеваемости КРР. Удельный вес КРР в структуре онкологической заболеваемости в 2005 г. составил 5,6%, а в 2011 г. этот процент составил уже 7,4%. Среднероссийский годичный показатель летальности при КРР за последнее время колеблется в пределах 29%. Однако следует подчеркнуть, что оценивать уровень заболеваемости и смертности в российских регионах

необходимо осуществлять совместно с показателями, характеризующими уровень специализированной онкологической помощи населению данного региона, а также возможностью своевременной диагностики и качественного квалифицированного лечения.

В республике Армения общая заболеваемость КРР за последние десять лет увеличилась на 281 случай или на 56,3%. Соответственно и смертность от КРР в

республике возросла на 98 случаев или на 24,3% (Галстян А.М. и соавт., 2015).

Количество больных раком permanently увеличивается в абсолютном большинстве стран Европы и Америки, России, в том числе и в республике Армения. Одной из причин роста заболеваемости раком является продление средней продолжительности жизни в большинстве развитых стран, что на фоне снижения рождаемости приводит к старению населения. Не составляет исключение и республика Армения, где средний возраст населения возрос до 74 лет (www.healthinfo.am).

На 58-ой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения обсуждалась проблема профилактики и борьбы с онкологическими заболеваниями, на котором в докладе Секретариата ВОЗ было отмечено: «В настоящее время рак является одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности: после сердечно-сосудистых заболеваний злокачественные новообразования прочно занимают второе место по числу заболеваемости и летальных исходов». Среди общей онкологической заболеваемости колоректальный рак (КРР) занимает ведущие позиции, уступая только раку легких. В республике Армения согласно сводным данным информационно-аналитического центра статуправления Минздрава Армении общая онкологическая заболеваемость КРР за 2005 год составляла 499 человек на 100 000 населения, а в 2014 году этот показатель вырос до 780. Что касается летальности, показатели также выросли с 403 до 501 соответственно. Под диспансерным наблюдением в те же годы находилось 115,6 и 171,2 больных на 100 000 населения. Однако, проблему КРР следует рассматривать с различных позиций. Вопросам первичной профилактики, раннего выявления и паллиативной помощи нередко уделяется меньше внимания, чем подходам, ориентированным на лечение, даже в тех случаях, когда эти подходы экономически неэффективны и приводят к лишним страданиям больных. Совершенно очевидно, как считают эксперты ВОЗ, что «...заболеваемость КРР и степень выживаемости связаны с социально-экономическими факторами. Малообеспеченные и неимущие группы населения,

обычно, в большей степени подвержены действию предупреждаемых факторов риска, таких как наличие канцерогенов в окружающей среде, употребление алкоголя, наличие возбудителей инфекции и потребление табака. Эти группы располагают ограниченным доступом к услугам в области здравоохранения и санитарного просвещения, которые дали бы им возможность принимать решения в отношении защиты и укрепления собственного здоровья. Кроме того, изменение образа жизни усиливает подверженность людей действию факторов риска, которые ранее отмечались преимущественно лишь в развитых странах (например, сидячий образ жизни, рацион питания с высоким содержанием жиров животного происхождения и потребление табака)» [ВОЗ, «Профилактика рака и борьба с ним», 2005].

В последние годы в экономически развитых странах отмечается значительный рост заболеваемости колоректальным раком (КРР), причем риск развития заболевания в равной степени касается мужчин и женщин с ежегодным нарастанием как заболеваемости, так и летальности. Основным фактором риска развития КРР у формально здоровых лиц в Армении, наряду с канцерогенными и наследственно отягощенными факторами, является возраст.

На основе изучения и анализа 10-летней динамики первичной заболеваемости и смертности от КРР основных (ранговых) локализаций по республике Армения, внешних факторов риска, повышающих вероятность возникновения развития рака, определения географического разнообразия заболеваемости и выделения зон риска, а также социально-гигиенической оценки образа и качества жизни больных был проведен комплексный подход к изучению и анализу заболеваемости КРР в Армении в динамике (2005-2014гг.).

Анализ канцероактивных и канцероопасных факторов окружающей среды по всей территории Армении в сочетании с заболеваемостью КРР посредством картографирования выявил зоны повышенного риска, где необходимо осуществление мероприятий, направленных на снижение факторов риска. Рост заболеваемости КРР и смертности в Армении связан с неблагоприятными факторами

окружающей среды: загрязненность воздуха, открытых водоемов, почвы, вызванных выбросами промышленных и горнодобывающих предприятий по всей республике, нерациональным использованием химических веществ в сельском хозяйстве. При проведении исследования были использованы официальные данные Национальной статистической службы о численности населения Армении по всем регионам (город/село, мужчины/женщины). Временной отрезок динамического исследования заболеваемости КРР и смертности включал 10-летний период (2005-2014гг.), что позволяет интерпретировать динамику указанных процессов в популяции, несмотря на возможные отклонения, имевшие место за исследуемый период, в частности, изменения в классификации, диагностической технике, эффективности лечения, старения популяции. Данные по заболеваемости и смертности рассчитаны на 100 тыс. населения соответственно по месту жительства и полу. Проведен также сравнительный анализ суммарной заболеваемости (впервые установленный диагноз), годичной летальности и общей смертности от КРР в динамике. При изучении медико-гигиенической обусловленности заболеваемости КРР анализ проводился по каждому региону республики и Еревану в отдельности, с учетом климато-географических особенностей, выбросов вредных веществ в атмосферу, загрязнения открытых водоемов, расположения промышленных предприятий и наличия объектов сельскохозяйственного производства. Особое внимание уделялось наличию канцерогеноопасных и канцероактивных веществ, с учетом органов-мишеней. Картографирование регионов и областей (марзов) республики, представляющих зоны риска, проводилось в несколько этапов: 1-й этап – изучение средней суммарной заболеваемости КРР за 10-летний период по областям (марзам) и Еревану; 2-й этап – определение локализаций, занимающих первые ранговые места среди мужского и женского населения во всех областях (марзах); 3-й этап – создание картосхем по распространенности известных или предполагаемых этиологических факторов, или их комплексов с учетом загрязненности атмосферного воздуха и открытых водоемов и 4-й этап –

установление закономерности во взаимосвязи между частотой заболеваемости КРР и влиянием вредных факторов внешней среды.

В городах Армении и в прилегающих территориях основными факторами риска являются высокие концентрации загрязнений атмосферного воздуха пылью, сернистым газом, окислами углерода, удобрениями, выбросами от молибденообогащающих, металлообрабатывающих и литейных предприятий, наиболее типичных и опасных с точки зрения канцерогенности. Указанные производства располагаются во всех регионах Армении, но методом картографирования по степени риска были выделены три зоны. В первую зону «особо повышенного риска» вошли: Ереван, Котайкский, Ширакский и Лорийский области (марзы). Вторая зона «повышенного риска» включает: Тавушский, Араратский, Сюникский области (марзы). Третья зона «умеренного риска» включает: Гегаркуникский, Арагацотнский, Армавирский, Вайоц Дзорский области (марзы).

Таким образом, практически вся территория Армении представляет собой в той или иной степени зону риска. В зонах «особо повышенного риска» наличествует целый спектр канцероактивных и канцеропасных веществ согласно классификации Международного агентства по изучению рака: полисоединения мышьяка, хрома, отходы медеплавильного цикла, мелкодисперсная пыль, ПАУ, бензпирен. Реки, протекающие через эти зоны, загрязнены нитратами, нитритами, а также ионами металлов и неметаллов, многократно превышающих ПДК, а в реке Памбак в черте г.Ванадзора отсутствует биомасса. Весь перечисленный спектр веществ и их компонентов, загрязняющих атмосферный воздух, представлен в Ереване, где проживает 1/3 населения республики. Особенности географических условий (высота над уровнем моря - 998м., сильно пересеченный рельеф, замкнутое рельефное положение, слабая инверсия воздуха, отдаленность от больших водных бассейнов и лесных массивов), размещение в черте города крупных и мелких предприятий химического и металлургического профиля, наличие большого количества

автотранспорта приводят к накоплению вредных выбросов с повышенной концентрацией. Согласно классификации Международного агентства по изучению рака из перечисленных веществ к I классу по канцерогенности относятся полициклические и гетероциклические углеводороды, бензпирен, соединения меди, свинца, мышьяка, алюминия, хрома, молибдена, ванадия и асбеста. Органами-мишенями в основном являются дыхательный тракт, желудочно-кишечный тракт, а также мочеполовая система. Наиболее высокие показатели заболеваемости КРР отмечены в зонах «особо повышенного риска».

Начиная с 2012 года отмечаются некоторые положительные сдвиги в организации онкологической помощи населению Армении. Отмечено, в частности, увеличение средней суммарной годичной выживаемости с приростом на 24,3%, что можно объяснить увеличением выявляемости заболевания на ранних стадиях (в основном на I-II стадиях). Важное значение в ликвидации недоучетов больных в онкологии имеет канцер-регистр. На основе изучения и сопоставления систем канцер-регистров, действующих в разных странах СНГ и рекомендациями ВОЗ, с учетом специфики службы в Армении, разработана система, включающая создание Государственного и больничных канцер-регистров для внедрения в практику онкологической службы. Основу системы составляют «Извещения о впервые поставленном диагнозе КРР» - из первичного, вторичного и третичного звеньев; инструкции по ведению документации; форма выписки из историй стационарных и амбулаторных больных, с целью обеспечения полноценности полученных данных и достижения сопоставимого с международными показателями выживаемости больных КРР в течение ряда лет.

По данным ВОЗ, риск развития рака значительно повышается у лиц, начинающих регулярно курить в юношеском возрасте, а если они становятся постоянными курильщиками, то половина из них будет в итоге «убита табаком», при этом 1/4 – в среднем возрасте и 1/4 – в пожилом. Более вредным является сочетание потребления табака и алкоголя, в частности, содержащего высокий процент спирта, при котором относительный риск заболевания КРР повышается

в 2 раза, в особенности у лиц с сидячим образом жизни. Анализ данных расчета индекса массы тела больных КРР в госпитальной популяции выявил незначительную разницу в процентах у мужчин и женщин с избыточным весом и ожирением: 72,4% и 75,8% соответственно. Риск развития КРР повышается почти линейно с повышением индекса массы тела. Эта взаимосвязь больше выражена среди женщин, чем среди мужчин. Согласно аналитическим данным соотношение заболеваемости КРР среди мужской и женской популяции за 10-летний период составило: 43,2% у мужчин и 56,8% - у женщин. Несмотря на произошедшие определенные изменения в структуре онкологической заболеваемости в республике Армения за последние годы, тем не менее, КРР продолжает занимать одно из первых ранговых мест среди общей заболеваемости злокачественными новообразованиями. В процентном соотношении КРР в общей структуре онкозаболеваний занимает третье место, после рака легкого и рака молочной железы. За 10-летний период отмечено увеличение новых случаев КРР за счет усовершенствования диагностических процедур с одновременным снижением летальности, благодаря ранней диагностике и своевременному комплексному хирургическому лечению.

В представленных ниже таблицах приведены сводные аналитические данные по заболеваемости и летальности от КРР в Армении за десятилетний период с 2005 по 2014гг. (таблицы 1 и 2).

Таблица 1.

Сводные данные по заболеваемости КРР в Армении за 2005-2014гг.

Годы наблюдения										Динамика за 2005-2014	
2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	всего	
всего	всего	всего	всего	всего	всего	всего	всего	всего	всего		
499	595	616	548	592	659	660	686	661	780	+281	%
100000	100000	100000	100000	100000	100000	100000	100000	100000	100000	100000	+56,3
15,5	18,5	19,1	16,9	18,3	20,3	21,8	22,7	21,8	25,8	+10,3	-

Таблица 2.

Сводные данные по летальности КРР в Армении за 2005-2014гг

Годы наблюдения										Динамика за 2005-2014	
2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Всего	
Всего	всего	всего	всего	всего	Всего	всего	Всего	всего	Всего		
403	436	403	395	431	493	505	492	491	501	+98	%
100000	100000	100000	100000	100000	100000	100000	100000	100000	100000	100000	+24,3
12,5	12,5	12,5	12,2	13,3	15,1	15,4	16,3	16,2	16,6	+4,1	-

Как видно из представленных таблиц за 10 лет заболеваемость увеличилась на 281 случай на 100 000 населения или на 56,3%, в то же время летальность возросла всего на 98 случаев, или на 24,3%. Подобная разница между заболеваемостью и летальностью в процентном отношении свидетельствует о том, что лечебно-диагностические мероприятия стали более совершенными и в сравнительном плане результативными, что привело к сокращению общей летальности.

Наряду с этим, следует отметить, что сокращение летальности от КРР возможно только при условии ранней диагностики и эффективного лечения на ранних стадиях болезни. В условиях значительных климато-географических, экологических, социально-экономических отличий и «зон риска» в плане канцероопасности среди регионов Армении требуется сочетание системного анализа и оперативных мероприятий. Для этого необходимы разработки и внедрение в республике региональных противораковых программ, создание канцер-регистра, соответствующего современным постулатам и положениям ВОЗ о канцерогенезе и факторах риска. Только при таком комплексном подходе и современных методах эффективной диагностики, профилактики и лечения возможно будет успешно решить проблему по дальнейшему снижению заболеваемости и летальности от КРР в республике Армения.

Сводные данные в динамике по заболеваемости и смертности от КРР в республике Армения приводятся в виде графика на рисунке 1.

В то же время следует отметить, что в развивающихся странах, где уровень жизни ниже, колоректальный рак встречается значительно реже. Несмотря на то, что распространенность этого заболевания в России ниже, чем в Европе, смертность от него значительно выше.

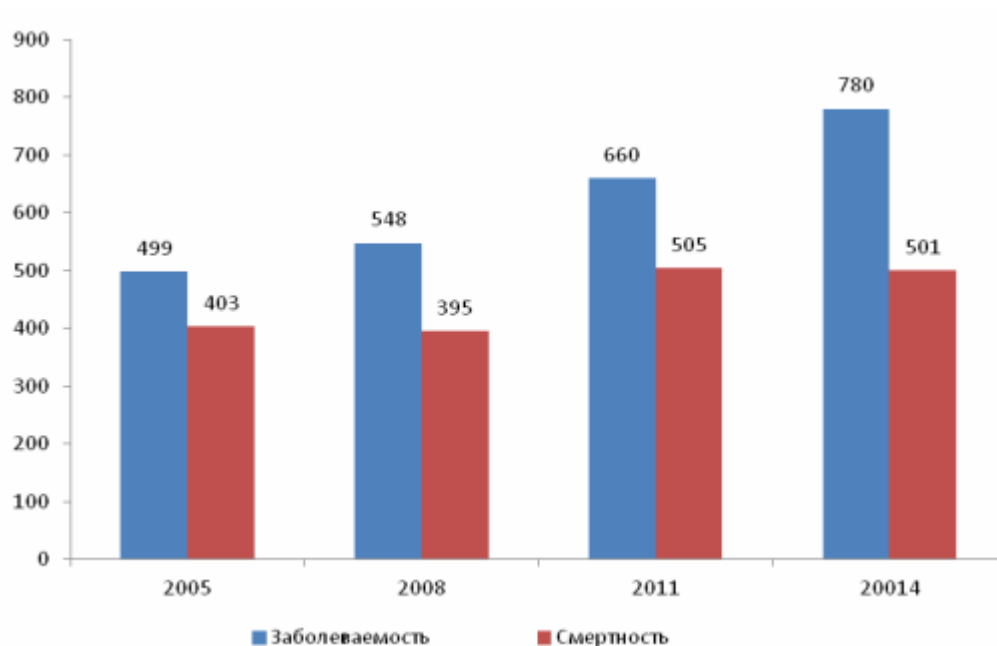


Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности КРР в республике Армения в период с 2005 по 2014гг.

Это связано с тем, что в Европе значительно лучше решена проблема выявления колоректального рака на ранних стадиях заболевания с последующим квалифицированным лечением (Вельшер Л.З., Маслов В.В., Решетов Д.Н., 2010; Bilchic A. Poston G., Adam R., 2008; Cerfolio R., Bryant S., 2009; Gleisner A. et al., 2008). Рак прямой и ободочной кишки является одной из распространенных форм злокачественных новообразований с сохраняющейся тенденцией роста заболеваемости (Давыдов М.И., 2008; Воробьев Г.И., 2008; Чиссов В.И., 2010).

В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 40 тыс. новых случаев рака толстой кишки с летальностью до 35000 человек в год (Давыдов М.И., 2008; Чиссов В.И., 2006, 2008; Алиев С.А., 2008). По частоте и смертности среди онкологических заболеваний данная патология удвоилась за последние 20 лет: возросла у мужчин при раке ободочной кишки на 18,7%, при раке прямой кишки — на 16,2%, у женщин соответственно на 18,9 и 6,6% (Аксель Е.Н., 2001; Давыдов М.И., 2002, 2008).

Динамика роста заболеваемости колоректальным раком отмечается и в республике Армения. Как уже отмечалось выше, в 2005 году по Армении этот показатель составлял 499 человек на 100 тысяч населения, За 10 лет заболеваемость колоректальным раком выросла и составила по Армении 780 человек на 100 тысяч населения. Таким образом, прирост весьма значительный – 281 человек на 100 тысяч населения республики Армения. Запущенность колоректального рака имеет особое значение, так как ограничивает возможности радикального лечения и снижает продолжительность жизни. Среди случаев впервые выявленных злокачественных опухолей толстой кишки контингент больных с запущенными (III-IV) стадиями этого заболевания составляет 60-80% (Переводчикова Н.И., 2004; Hotta T. et al., 2006; Чиссов В.И. и соавт., 2008; Скипенко О.Г., 2009).

1.3. Клиническая симптоматика, характерная для колоректального рака

Клинические проявления КРР весьма многообразны и определяются локализацией опухоли, анатомическим типом роста новообразования, гистологической структурой рака, стадией и степенью распространенности опухолевого процесса, осложнениями и индивидуальной реактивностью организма (2, 16, 41-44, 62-66).

Клиническая картина КРР характеризуется целым рядом симптомокомплексов, среди которых:

1. Боли в животе. Как начальный признак в 2-3 раза чаще встречаются при расположении опухоли в правой половине ободочной кишки. По характеру болевые ощущения могут быть самыми разнообразными - от тупых, ноющих незначительных болей до сильных, приступообразных, вынуждающих госпитализировать больных в хирургические стационары в порядке оказания экстренной помощи. Появление таких болей свидетельствует о нарушении пассажа кишечного содержимого, развитии частичной или полной кишечной непроходимости, наблюдающейся чаще всего при левосторонней локализации опухоли.

2. *Кишечный дискомфорт* (потеря аппетита, отрыжка, иногда рвота, ощущение тяжести в верхней половине живота). Эти симптомы чаще наблюдаются при поражении поперечной ободочной кишки, обычно правой ее половины, реже - при левосторонней локализации опухоли.

3. *Кишечные расстройства* (запор, понос, чередование запора с поносом, урчание и вздутие живота). Эти симптомы расстройства кишечного пассажа чаще всего наблюдаются при левосторонней локализации опухоли, что объясняется, во-первых, преимущественно циркулярным ростом опухоли в левой половине ободочной кишки, во-вторых, плотной консистенцией уже сформировавшихся каловых масс. Конечным этапом нарушения кишечного пассажа является развитие частичной, а затем, возможно и полной обтурационной толстокишечной непроходимости.

4. *Патологические выделения* в виде крови, слизи, гноя при дефекации, как проявление рака в дистальных отделах сигмовидной кишки.

5. *Нарушение общего состояния больных* выражается недомоганием, повышенной утомляемостью, слабостью, похудением, лихорадкой, бледностью кожных покровов и нарастающей гипохромной анемией. Все эти общие симптомы заболевания связаны с интоксикацией организма, обусловленной распадающимися тканями раковой опухоли и инфицированным кишечным отделяемым, характерным, как правило, для опухолевого процесса правой половины ободочной кишки. Это связано с функциональными особенностями тканей (всасывательной способностью) слизистой оболочки пораженного отдела толстой кишки.

6. *Наличие пальпируемой опухоли* редко бывает первым симптомом заболевания, ему, как правило, предшествуют другие симптомы. Тем не менее, использование пальпаторного метода определения опухоли зачастую служит основанием для постановки правильного диагноза.

1.4. Основные клинические формы КРР

В настоящее время, по мнению большинства исследователей из различных колоректальных центров, принято выделять 6 форм (разновидностей) клинического течения КРР. 1. *Токсико-анемическая форма* - чаще всего наблюдается при раке правой половины ободочной кишки, при котором на первый план выступают признаки нарушения общего состояния больных на фоне прогрессирующей гипохромной анемии и лихорадки. Такие больные значительное время обследуются в различных лечебных учреждениях по поводу анемии неясного генеза, пока не появятся кишечные расстройства. Этот контингент больных нуждается в тщательном специальном исследовании толстой кишки на всем ее протяжении.

2. *Энтероколитическая форма* - клиническая картина заболевания начинается с кишечных расстройств. Таким больным очень часто ставят различные рода ошибочные диагнозы: колит, энтерит, энтероколит, а при наличии крови в кале или при жидком стуле - диагноз дизентерии. Поэтому при наличии перечисленных симптомов всегда необходимо проведение более тщательного, детального и специального объективного исследования всех отделов толстой кишки.

3. *Диспепсическая форма* - характерно наличие признаков желудочно-кишечного дискомфорта. При этой форме течения КРР зачастую также могут ставиться ошибочные диагнозы: гастрит, язвенная болезнь, холецистит и пр. Поэтому проводится тщательное обследование только верхних отделов ЖКТ. При дальнейшем прогрессировании заболевания могут присоединяться различного рода кишечные расстройства, а правильный диагноз может быть установлен только после полного рентгено-эндоскопического исследования толстого отдела кишки.

4. *Обтурационная форма* - чаще всего служит проявлением рака левой половины ободочной кишки с симптомами прогрессирующей кишечной

непроходимости (частичная или полная обтурационная толстокишечная непроходимость). 5. *Псевдовоспалительная форма* - в клинической картине заболевания на первое место выступают признаки воспалительного процесса в брюшной полости (боли в животе, повышение температуры, появление признаков раздражения брюшины, в анализе крови - лейкоцитоз). Этот симптомокомплекс часто бывает проявлением течения КРР, осложненного гнойно-воспалительным процессом по типу параколита. Данная форма рака трудно поддается диагностике, так как в зависимости от локализации опухоли клиническая картина может симулировать острый аппендицит, холецистит, аднексит, пиелонефрит и другие воспалительные заболевания органов брюшной полости и малого таза.

6. *Опухолевая (атипичная) форма* - при этой форме течения рака ободочной кишки заболевание начинается с того, что сам больной или врач при профилактическом осмотре на фоне полного благополучия пальпаторно находят в брюшной полости опухоль. Пальпаторное определение опухоли в животе - частое явление у больных с КРР. Однако к опухолевой форме течения рака следует относить только те случаи, когда пальпаторное определение опухоли клинически доминирует, а другие признаки не выражены, либо столь незначительны, что не фиксируют на себе внимание больного.

На ранних стадиях заболевания более отчетливо видны различия в клиническом течении рака различной локализации.

Рак правых отделов ободочной кишки характеризуется малочисленностью ранних симптомов, и нередко первым проявлением заболевания являются анемия и потеря массы тела. До 80% пациентов беспокоят боли в животе, которые носят непостоянный характер, локализуются преимущественно в правой половине живота. В случае развития перифокального воспаления в зоне опухоли боли могут сопровождаться значительным напряжением мышц передней брюшной стенки, повышением температуры тела, лейкоцитозом, что в ряде случаев ошибочно расценивается как острый аппендицит или холецистит и является, как

правило, основной причиной при неоправданной аппендэктомии или холецистэктомии (33, 36, 49, 122, 260).

У пациентов с местно распространенными формами рака с явлениями нарушения кишечной проходимости различной степени выраженности и интоксикации заболевание проявляется потерей аппетита, тошнотой, отрыжкой, рефлюксами, обычно однократными или многократными рвотами, периодическими вздутиями живота, чувством тяжести и полноты в эпигастральной области (4, 13, 32, 46, 57, 60, 61, 71, 72, 79, 126, 198, 241, 290, 312).

В некоторых случаях больные жалуются на смену запоров поносами. Лишь при локализации опухоли в области илеоцекального угла на ранних стадиях заболевания может развиваться картина острой тонкокишечной непроходимости. Исключительно редко эти больные обращают внимание на наличие крови (мелена) и слизи в кале, иногда обнаруживают опухолевидное образование при самостоятельном ощупывании живота, что является единственным поводом для пациента обратиться к врачу. Чаще всего в таких ситуациях удается пальпировать опухоли в области слепой и поперечно-ободочной кишок.

Наиболее характерным симптомом при локализации опухоли в левых отделах толстой кишки является возникновение или усиление запоров, не поддающихся терапии. Запорам нередко сопутствует чувство тяжести в животе, вздутие, урчание, которые обычно проходят после отхождения газов или стула. Поносы как самостоятельный симптом встречаются относительно редко. Чаще всего при локализации опухоли в левых отделах кишечника отмечаются прожилки темной крови или следы слизи в кале. При локализации опухоли в дистальных отделах сигмовидной и прямой кишок наиболее характерным симптомом является примесь крови в каловых массах. Этот симптом отмечают в 70-75 % наблюдений.

Как правило, выделяется небольшое количество крови, смешанной с каловыми массами. Наряду с кровью могут выделяться в разных количествах

слизь и гной. Вторым по частоте симптомом рака прямой кишки являются различные нарушения функции кишечника: ритма дефекации, изменение формы кала, возникновение и усиление запоров, поносов. (45, 111, 177, 183, 199, 202, 207, 264, 316).

Наиболее тягостными для больных являются частые позывы на стул, сопровождаемые выделением небольшого количества крови, слизи, гноя, газов. После дефекации пациенты не испытывают чувства удовлетворенности и у них остается ощущение инородного тела в прямой кишке (151, 152, 153, 154). Такие симптомы, как анемия, потеря массы тела, слабость и утомляемость появляются при более поздних стадиях злокачественного процесса (40, 47, 131, 155, 156, 172, 180, 181, 182, 192, 265, 320).

1.5.Современные методы диагностики колоректального рака

Несмотря на то, что толстый отдел кишечника, особенно прямой отдел, доступны осмотру и различным современным методам обследования, подавляющее большинство больных поступают в стационар с распространенными и осложненными формами рака. Одной из причин запоздалого выявления опухоли является значительный интервал между первыми ее проявлениями и началом лечения (1, 4, 90, 133, 147, 210, 259, 299, 321).

В этой связи обращают на себя внимание два обстоятельства.

Первое - это несвоевременное обращение больных за квалифицированной помощью к врачам. Несмотря на достаточно яркие симптомы заболевания (примесь крови в стуле, боли в животе, нарушение опорожнения кишечника и др.), более половины больных обращаются к врачу в сроки, превышающие 6 месяцев и более. от появления первых признаков заболевания.

Второе - от времени первого обращения к врачу до выявления злокачественного новообразования проходит значительный период времени. При первичном обращении диагноз КРР устанавливают в среднем у 37% больных. Остальные больные обращаются к врачу по несколько раз из-за неэффек-

тивности лечения, назначенного по поводу других различных заболеваний из-за неправильно поставленного диагноза (55, 56, 58, 69, 91, 269, 305).

Основная причина длительного выявления опухоли заключается в недостаточной онкологической настороженности врачей, в том числе хирургов, которые не выполняют элементарные диагностические мероприятия. Распознавание колоректального рака, особенно в раннем периоде, представляет значительные трудности. Клиническая симптоматика КРР иногда трактуется неправильно, в связи, с чем подавляющее большинство больных зачастую направляются на стационарное лечение с ошибочно установленным диагнозом. Из них от 14 до 36 процентов случаев к моменту первоначальной диагностики заболевания опухолевый процесс уже относится к 4 клинической стадии (12, 67, 113, 175, 208, 246, 291, 319).

Поэтому для своевременной постановки диагноза осуществляются необходимые мероприятия, основными задачами которых являются:

1. Установление факта и конкретного места локализации опухоли; установление клинической формы и морфологической структуры опухоли; выявление степени местной и отдаленной распространенности опухолевого процесса в виде метастазов в ближайшие и отдаленные органы и ткани.

2. Оценка общего состояния больного; диагностика сопутствующих заболеваний, оценка функционального состояния жизненно важных органов. Решение указанных задач и является собственно диагностическим процессором в отношении КРР. Особое значение в процессе своевременного распознавания КРР имеет подробно собранный анамнез, уточнение начальных клинических симптомов, последовательности и характера выраженности нарастания клинической картины заболевания (26, 279, 215, 247, 278, 300, 301, 302, 303, 304, 317). Всеобщее признание получило *пальпаторное* определение опухоли. Одним из решающих методов диагностики, посредством которого распознаётся до 80-90 процентов всех случаев рака прямой и нижнего отрезка сигмовидной кишки,

является пальцевое исследование (ректальное) больного. По данным большинства исследователей из различных клиник, к моменту установления диагноза, опухоль удаётся прощупать более чем у 2/3 случаях (47, 132, 194). Несмотря на значительную ценность анамнеза и объективных данных исследования больного, нередко их оказывается недостаточно для распознавания заболевания, особенно на ранних стадиях рака ободочной кишки. В этих случаях на помощь клиницисту приходят специальные методы исследования. Основными инструментальными методами обследования больных КРР являются рентгенологический, эндоскопический, ультразвуковой методы исследования (91, 134, 157, 184, 216, 267, 282, 298, 313).

Клиническое обследование больного, в частности, использование ряда специальных методов исследования позволяет на современном уровне медицинских знаний диагностировать КРР на ранних стадиях заболевания, когда опухоль ещё доступна оперативному удалению (68, 112, 217, 239, 287, 304).

Эндоскопический метод исследования, разработанный еще в конце 19 века российским врачом С.П. Фёдоровым (1897г.), в настоящее время подвергается многочисленным усовершенствованиям и является одним из основных методов исследования при диагностике КРР. Дополнительными опциями удаётся производить электрокоагуляцию, биопсию из пораженных участков, фотографирование слизистой ободочной кишки (3, 4, 5, 6, 7, 8, 161, 174, 218, 249). К эндоскопическим методам исследования отделов толстого кишечника относятся ректороманоскопия и фиброколоноскопия. Однако ректороманоскопия не позволяет в полном объеме исследовать все отделы ободочной кишки. В настоящее время для полного исследования ободочной кишки применяется видеофиброколоноскопия, которая завоевывает всё большее признание, что вызвано преимуществом этого метода исследования перед другими способами по эффекту результатам диагностики (16, 219, 263, 291).

Современные видеофиброколоноскопы, имеющие достаточно совершенную оптическую систему, делают доступным визуальный осмотр всех отделов кишки, а также позволяют осуществить забор материала для морфологической верификации диагноза, не прибегая к оперативному вмешательству в виде лапаротомии. По данным ряда исследователей, при использовании указанного метода удаётся диагностировать от 92 до 96 процентов рака ободочной кишки (20-23, 140, 141, 142, 150, 186, 197, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 222, 254, 273, 291, 307).

В некоторых случаях, из-за наличия спаек в брюшной полости, которые образуются вследствие перифокального воспаления или прорастания опухоли в окружающие органы и ткани выполнение фиброколоноскопии у больных раком ободочной кишки может оказаться затруднительным, в связи, с чем информативность данного метода снижается. По признанию клиницистов, решающим методом распознавания КРР является рентгенологическое исследование, благодаря чему, по данным большинства авторов, распознается болезнь у 80-90% больных (90, 148, 173, 211, 230, 231, 232, 233, 234).

Среди рентгенологических методов наибольшей информативностью обладает *ирригография*. Исследование ободочной кишки при подозрении на опухоль чаще всего осуществляется с помощью контрастной (бариевой) клизмы. Более чувствительной методикой является ирригоскопия с двойным контрастированием, при которой в просвет толстой кишки сначала вводится бариевая взвесь, а затем исследуемый орган раздувается воздухом (283, 319). Сочетание ирригоскопии с видеофиброколоноскопией является более ценным диагностическим методом в распознавании КРР и наиболее надёжным способом выявления рецидивов в области кишечного анастомоза (106, 125. 248, 271, 284, 289, 307, 320).

В последние годы всё чаще в диагностике как опухолей прямой и ободочной кишки, так и в дифференциальной диагностике механической и динамической

кишечной непроходимости стали применять *метод ультразвукового исследования (УЗИ)*. Метод УЗИ, сравнительно недавно появившийся в клинической практике, быстро совершенствуется и распространяется во всех областях медицины. Данный метод широко используется как для предоперационного обследования, так и в процессе последующего наблюдения за больными, что способствует возможности получить соответствующую подробную информацию о состоянии печени и других органов, а также забрюшинных лимфоузлов (33, 88, 91, 137, 228, 266, 292, 306, 310, 318).

Компьютерная томография в современных условиях получила широкое распространение. Рентгеновская компьютерная томография позволяет оценить, как размеры, так и конкретное место распространения опухоли, в том числе прорастание её в прилежащие к кишке органы и ткани, а также наличие отдалённых метастазов (включая вовлечение забрюшинных и мезентериальных лимфатических узлов, а также печени). Наиболее важным методом, на современном этапе получения изображения внутренних органов является *ядерно-магнитный резонанс (ЯМР)*. Возможность анализа анатомо-физиологических характеристик практически всех органов и систем, а также характера протекающих в них процессов как в норме, так и при злокачественных новообразованиях, неинвазивные исследования выдвигают ЯМР-томографию на одно из ведущих мест на диагностическом этапе КРР.

В последнее время из инвазивных методов диагностики большое внимание уделяется *экстренной лапароскопии*. Этот метод представляет особую ценность в тех случаях, когда после тщательного осмотра больного с учётом рентгенологических и лабораторных данных клинический диагноз все же остаётся неясным. Однако возможности этого метода весьма ограничены, что связано с небезопасностью его использования (158, 178, 196, 224, 235, 250-253).

1.6. Современные методы лечения колоректального рака

Лечение колоректального рака представляет собой сложную задачу. Основными целями ее, как и при других видах злокачественных опухолей, являются: 1. По возможности полное удаление первичного очага в границах здоровых тканей; 2. Подавление возможностей возобновления и развития метастазов опухолевого роста, обусловленного диссеминацией раковых клеток. Решение первой задачи при КРР выполняется при помощи радикальных хирургических вмешательств. Вторая задача решается с помощью специальных приемов и методов, включая химио- и радиотерапию. Злокачественные опухоли ободочной кишки чаще встречаются в пожилом возрасте, как правило, при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний. Несмотря на это противопоказания к тяжелым операциям обычно сводятся к минимуму. Связано это с тем, что КРР это то заболевание, отказ от хирургического лечения которого связан с абсолютной неизбежностью летального исхода. Хирургические вмешательства в зависимости от степени распространенности опухоли, объема и характера операции делятся на радикальные, паллиативные и симптоматические. Радикальной считается операция, при которой полностью удаляется опухоль вместе с пораженными тканями органов, или участков и зоной возможного регионарного метастазирования. Она может быть выполнена только при отсутствии отдаленных метастазов. Критериями радикальной операции являются данные клинического, специального и трансоперационного обследования больного. В выборе метода хирургического лечения возникают определённые трудности, особенно у больных с осложнёнными формами рака ободочной кишки, что вызывает много разногласий среди хирургов. При проведении анализа литературы относительно лечения рака прямой и ободочной кишки, осложнённого острой кишечной непроходимостью, развитием спаек и перитонита, большинство хирургов допускают возможность выполнения одномоментной резекции ободочной кишки (236, 274, 293, 315).

Сторонники многоэтапных операций убеждены в необходимости формирования разгрузочных свищей на первом этапе, ссылаясь на тяжесть состояния больных при осложнённом раке. Больному сначала накладывают кишечный свищ, затем резецируют кишку с одновременным или последующим восстановлением кишечной трубки (16, 96, 237, 275, 308).

В настоящее время хирурги придерживаются общего правила: не только спасти больного от острого осложнения, но, если возможно, сразу радикально оперировать его по поводу злокачественного новообразования. Большинство хирургов при правосторонних гемиколэктомиях допускают необходимую возможность в плане завершения операции по методике наложения илеотрансверзоанастомоза. Преимущество такой операции состоит в том, что одновременно ликвидируется как непроходимость кишечника, так и удаляется сама злокачественная опухоль (49, 88, 118, 127, 156, 170, 190, 213, 227, 284).

Некоторые хирурги при раке правой половины ободочной кишки, осложнённой непроходимостью, отдают предпочтение наложению обходных анастомозов как первый этап, а после ликвидации явлений непроходимости производят правостороннюю гемиколэктомию (43, 44, 105, 137, 185, 187, 209). Другие исследователи ограничиваются на первом этапе наложением цекостомы. По мнению третьих представителей, цекостома не во всех случаях может способствовать полному и адекватному опорожнению кишечника и может быть наложена только при очень тяжёлом состоянии больного (20, 21, 22, 23, 24, 25, 42, 225, 256, 288).

Поэтому в некоторых хирургических клиниках предпочтение отдают формированию илеостомы (55, 97, 130, 221, 257, 322).

Противники первичных резекций считают, что одномоментные операции могут быть скорее исключением, чем правилом (138, 149, 189, 216, 238).

Операции при острой толстокишечной непроходимости, обусловленной опухолевым процессом, чаще проводятся на фоне перитонита и общего тяжёлого состояния, у больных старческого возраста, ослабленных длительным течением ракового процесса. Следовательно, в таких случаях необходимо

выполнять многоэтапное оперативное вмешательство, основной задачей которого на первом этапе является опорожнение кишечника от содержимого, ликвидация кишечной непроходимости и подготовка больного к радикальной операции. Показания к выполнению одномоментной радикальной операции определяются по характеру госпитализации больного, клинической картине процесса и считается, что одномоментное вмешательство следует применять лишь в случаях плановых больных (14, 18, 42, 59, 95, 113, 114, 146, 268).

Авторы считают, что радикальные операции при раковой опухоли ободочной кишки с обтурационной непроходимостью противопоказаны при: а) технической невозможности удалить опухоль; б) наличии перитонита или мутного содержимого; в) крайне тяжёлом состоянии больного с резкими нарушениями гемодинамики. При этом подчёркивается, что наличие этих признаков исключает возможность наложения илеотрансверзоанастомоза (11, 12, 13, 14, 15, 107, 164, 226, 276).

На серьёзные недостатки многоэтапных операций указывают даже те хирурги, которые до недавнего времени являлись их принципиальными сторонниками (68, 71, 115, 279, 294).

Иногда от первого этапа операции до второго - резекции кишки – проходит много времени, в течение которого появляются метастазы рака и тогда в повторной радикальной операции больной уже не нуждается. Некоторые авторы подчёркивают экономическую дороговизну таких операций, длительность лечебного периода, что отрицательно влияет на психику больного (66, 67, 68, 122, 123, 124, 125).

Несколько иное отношение к выбору способа операции при острой кишечной непроходимости, обусловленной раком левой половины ободочной кишки (20, 42, 43, 99, 144).

Первичное удаление опухоли с одномоментным восстановлением непрерывности кишечной трубки в большинстве случаев не представляется возможным, особенно при развитии обтурационной кишечной непроходимости при раке левой половины ободочной кишки. В основном применяют два вида

оперативных вмешательств: резекцию поражённого опухолью участка ободочной кишки с наложением проксимальной колостомы и наложение только колостомы. Резекцию поражённого опухолью участка кишки с первичным анастомозом рекомендуют проводить только при общем удовлетворительном состоянии, в отсутствие признаков перитонита и асцита. Показания к выполнению данной операции у больных с обтурационной кишечной непроходимостью строго ограничены (25, 43, 71).

Поэтому многие хирурги в настоящее время применяют трёхэтапную резекцию по Цейдлеру-Шлофферу. Операцию выполняют в тех случаях, когда имеются явления перитонита, при тяжелом общем состоянии больного или, если квалификация хирурга не позволяет выполнить другое, более сложное оперативное вмешательство. Первый этап операции состоит в наложении разгрузочной колостомы проксимальнее опухоли, например на слепую, поперечную ободочную или сигмовидную кишку. Второй этап заключается в резекции участка поражённой кишки с формированием анастомоза. На третьем этапе производят закрытие колостомы (71, 106, 174).

Недостатком этой операции является длительность лечебного периода, который, как правило, растягивается иногда на несколько месяцев. За это время опухоль может стать неоперабельной (15, 16, 17, 18, 24, 78, 102, 159, 199, 261).

Абсолютное большинство авторов считают, что среди методов оперативных вмешательств при опухолях левой половины ободочной кишки, осложнённой острой кишечной непроходимостью, значительное место занимает операция Гартмана, которая является оптимальной и считается «Золотым стандартом» при непроходимости дистальных отделов ободочной кишки (20, 42, 67, 99).

Однако некоторые хирурги указывают на то, что через определённый срок возникает другой, не менее важный вопрос, касающийся ликвидации калового свища и восстановления кишечной непрерывности. Успех хирургического лечения определяется подготовкой организма больного, всех его органов, систем

и особенно ободочной кишки к обширному и травматическому хирургическому вмешательству (11, 20, 21, 22, 23, 25, 42, 43, 43, 116, 118, 135).

Тенденцией мировой колоректальной хирургии является все большее внедрение малоинвазивных, лапароскопических методик. Несомненно, как и в любой другой области хирургии, в хирургии толстой кишки должны использоваться как открытые, так и малоинвазивные методы, каждый из которых имеет свои условия выполнения, показания и противопоказания, преимущества и недостатки. Хочется, однако, отметить, что в большинстве европейских стран и США лапароскопия из года в год занимает все большую долю в хирургии толстой кишки. Результаты авторитетных международных исследований доказывают, что по отдаленным результатам лечения онкологических заболеваний, лапароскопические операции аналогичны по своим ближайшим и отдаленным результатам традиционным, открытым способам хирургического вмешательства (3, 44, 83, 119, 188, 277).

Кроме того, преимущества лапароскопических операций при заболеваниях толстого отдела кишечника становятся все более приоритетными и заметными при развитии современных технологий. И это, прежде всего, не косметический эффект и более быстрое восстановление пациента, а возможность более точного и прецизионного оперативного вмешательства. Особую значимость лапароскопические методы приобретают в тех областях хирургии, где требуется не только тонкое препарирование тканей с сохранением нервов, сосудов, но и одновременно с полным удалением всего патологически измененного участка опухолевого процесса. При онкологических процессах и резекциях участков толстого кишечника важным элементом является лимфодиссекция (удаление регионарных лимфатических узлов), современным стандартом которой является «мезоколонэктомия», то есть удаление сектора брыжейки пораженного участка кишки с сохранением целостности его фасциального покрова. Такая техника позволяет улучшить отдаленные результаты операций (выживаемость) и провести более адекватное стадирование (определение стадии распространения

патологического процесса), которое играет ключевую роль в дальнейшей восстановительной терапии. Современная лапароскопическая техника позволяет выполнять операции при увеличении изображения операционного поля более, чем в 20 раз, что способствует лучше видеть препарированные структуры и ткани. При этом лапароскопические инструменты более тонкие и деликатные, чем инструментарий, используемый при открытых операциях. Все вышеуказанное обеспечивает значительно большую корректность и точность проводимого оперативного вмешательства с минимизацией травмы не только из-за разрезов брюшной стенки, но и из-за уменьшения травматизации органов внутри брюшной полости.

Пациенты после лапароскопических вмешательств на толстой кишке разительно отличаются от тех пациентов, которые были подвергнуты открытым операциям. Они свободно передвигаются уже через несколько часов после оперативного вмешательства, болевой синдром в значительной степени минимальный, функция кишечника восстанавливается в течение 1-2 дней. Сроки пребывания таких больных в стационаре, равно как и сроки возвращения к обычной жизнедеятельности также короче, чем после лапаротомии. Косметические результаты лапароскопических операций также значительно превосходят результаты открытых операций.

Необходимо отметить, что операции на толстой кишке относятся к продвинутому уровню лапароскопической и открытой хирургии и, как и любая операция, имеют определенные риски. При любой лапароскопической операции может возникнуть риск конверсии в открытую операцию, то есть перехода во время лапароскопии на традиционную лапаротомию. При резекциях пораженных участков толстого отдела кишечника с наложением анастомозов (сшиванием концов кишки друг с другом) существует риск их несостоятельности, который в ведущих мировых клиниках составляет от 1 до 5% в зависимости от вида операции. В подобных ситуациях возможны повторные оперативные вмешательства, иногда с наложением колостомы (31, 46, 112, 199, 266).

Несмотря на большое число исследований, посвященных лечению КРР, непосредственные и отдаленные результаты не могут в полной мере удовлетворять хирургов. По сведениям различных авторов, послеоперационная летальность может достигать от 27 до 60% и в подавляющем большинстве случаев операция завершается формированием колостомы (98, 117, 223).

Анализ литературных источников свидетельствует также об отсутствии единой тактики лечения указанной категории пациентов, что не в последнюю очередь связано с их тяжелым общим состоянием, обусловленным распространенностью опухолевого процесса. Поэтому, при разработке алгоритма диагностики и тактики лечения больных, должны учитываться не только степень распространенности опухолевого процесса и объективная оценка общесоматического статуса, но и оценка состояния больного по шкалам объективизации и цитокинового статуса как в предоперационном, так и в динамике послеоперационного периода, что будет способствовать значительному снижению как числа послеоперационных осложнений, так и летальности (56, 79, 118, 189, 244).

1.7. Современные данные о патогенезе осложнений в послеоперационном периоде у онкологических больных

Главными препятствиями для улучшения результатов хирургического лечения у онкологических больных являются различного рода осложнения в послеоперационном периоде. Этому вопросу в литературе посвящено много публикаций, но в большинстве из них первостепенное значение придается осложнениям, связанным с недостаточностью швов межкишечного анастомоза (9, 40, 65, 68, 82, 98, 147, 188). На перитонит от несостоятельности анастомоза в результате резекции кишечника при радикальных оперативных вмешательствах у больных КРР как на одну из самых частых причин смерти указывает большинство авторов (135, 143, 145, 146). Проблема несостоятельности толстокишечных швов анастомозов при оперативных вмешательствах у больных раком прямой и ободочной кишки является одной из основных причин осложнений в

плановой и неотложной хирургии. По мнению многих авторов частота недостаточности швов межкишечного анастомоза после резекции ободочной кишки колеблется в широких пределах от 5 до 60% (158, 159, 176, 277, 316). Не менее грозным осложнением считается и опасность перфорации. Согласно наблюдениям О.К. Скобелкина и соавт. при перфорации ободочной кишки на 32 случая оперативных вмешательств у 16 больных с наложением анастомоза или ушиванием стенки кишки в последующем развивалась несостоятельность швов анастомоза. Поэтому многие хирурги стремились выработать более рациональные и оптимальные решения с целью профилактики различных послеоперационных осложнений (78, 131, 166, 198, 241). По данным литературы имеется немалый перечень послеоперационных осложнений: нагноение лапаротомной раны, абсцесс брюшной полости, спаечные процессы, перитонит, непроходимость кишечной трубки, внутрибрюшинное кровотечение, сердечнососудистая и легочная недостаточность, тромбозы и т.д. Профилактика вышеуказанных осложнений, и в первую очередь недостаточности швов межкишечного анастомоза при хирургическом лечении рака ободочной кишки, решается комплексно и, прежде всего, в дооперационном периоде (22, 23, 42, 43, 88, 126). Среди послеоперационных осложнений у больных, оперированных по поводу КРР в основном преобладают: раневая инфекция (29,5 %) и мочеполая инфекция (16,7%), причем при операциях на прямой кишке данные виды осложнений встречаются в 2 раза чаще (Kressner U., 2002; Shin J. et al., 2008). Среди наиболее распространенных гнойно-воспалительных осложнений многие исследователи выделяют: нагноение послеоперационной раны, образование абсцессов и инфильтратов брюшной стенки и/или брюшной полости, несостоятельность межкишечного анастомоза после резекции кишечника. Классифицируя осложнения по источнику возникновения, следует выделить внутри- и внебрюшинные осложнения. К внутрибрюшным осложнениям, как правило, относятся перитонит, несостоятельность межкишечных анастомозов, послеоперационное инфицирование и абсцесс брюшной полости. Многочисленную

группу внебрюшинных осложнений представляют: несостоятельность анастомоза, расположенного подбрюшинно, некроз избытка низведенной в анальный конец ободочной кишки, гнойные процессы в пресакральном пространстве и ране промежности. Висцеральные осложнения представлены развитием нозокомиальных пневмоний, гнойных пиелонефритов и иной гнойно-воспалительной органной патологии в раннем послеоперационном периоде. К генерализованным осложнениям относятся осложнения, в основе которых лежит чрезмерное системное неспецифическое воспаление, либо выраженный паралич клеточно-опосредованных иммунных функций, приводящих к сепсису. Наличие системного воспалительного ответа может привести к развитию гнойно-воспалительных осложнений генерализованного типа и летальному исходу. Течение хирургической инфекции обусловлено видовым изменением микрофлоры в процессе лечения под воздействием массивной терапии антибиотиками, что способствует развитию и увеличению количества антибиотико-резистентных штаммов и доли неклостридиальной инфекции, генерализацией инфекционного процесса и развитием сепсиса на фоне общего иммунодепрессивного состояния организма. Развитию такого состояния способствует массивная антибактериальная терапия без учета чувствительности микрофлоры к используемым антибиотикам. Развитие оппортунистической инфекции может развиваться на фоне глубокой иммуносупрессии у онкологических больных, что может быть потенциальным источником и причиной инфицирования послеоперационных ран, с активацией очагов «дремлющей» инфекции (13, 27, 44, 77, 101, 129, 188). В свете вышеизложенного многие авторы применение иммуномодуляторов в качестве средств профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений видят патогенетически обоснованное мероприятие по иммунокорригирующей терапии, что может явиться одним из основных факторов, направленных на предотвращение прогрессирования опухолевого процесса (44, 89, 111, 189). Вероятность возникновения инфекционных осложнений у онкологических больных во

многим объясняется исходным нарушением иммунного статуса. Проведенные ранее исследования подтвердили связь медиаторов воспаления с развитием гнойно-септических осложнений. По данным литературы размер опухоли коррелирует с уровнем С-реактивного белка, а значит, с выраженностью системного воспалительного ответа; причем низкий уровень С-реактивного белка (гипоальбуминемия, $<35\text{gr/l}$) являются предиктом гнойно-воспалительных осложнений при инфильтрирующих опухолях толстого отдела кишечника; уровень CD4 связан с концентрацией С-реактивного белка и коррелирует также с продолжительностью жизни оперированных больных. В классической работе Lohde E. и соавт. (1993) были представлены результаты анализа факторов риска послеоперационных инфекционных осложнений у 2039 больных, в которой убедительно показан более высокий риск послеоперационных инфекций у онкологических больных (74%), при наличии сопутствующих заболеваний (79%), при превышении возраста старше 69 лет (61%). Характерными особенностями системного действия опухоли на организм являются отклонения иммунного и гормонального статуса, обусловленные развитием цитолиза и апоптоза клеток, лимфоидной ткани, вторичным иммунодефицитом. На фоне онкологического заболевания происходит понижение всех основных компонентов иммунной системы: клеточного и гуморального иммунитета, факторов неспецифической резистентности организма (Matsuda A. et al., 2007). Вторичный иммунодефицит у онкохирургических больных проявляется в снижении функциональной активности нейтрофилов (способности к фагоцитозу в 1,5 раза), концентрации иммуноглобулинов, особенно Ig G и Ig M в 1,5-2 раза и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 ρ , IL-6 - вплоть до нулевых концентраций), лимфопении в (1,6-1,8 раза). Именно у таких пациентов гнойно-воспалительные осложнения и сепсис развиваются достоверно чаще. В результате воздействия опухоли на организм происходит выброс медиаторов воспаления: фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1 бета, интерлейкина-6, интерферона-гамма, что приводит к развитию СБР, состояния близкого к

хроническому воспалению. По данным литературы (Kaminska J. et al., 2000), у пациентов, оперированных по поводу КРР, отмечено некоторое увеличение концентрации IL-6, IL-10 и С-реактивного белка уже в первые 24 часа после операции, повышение уровня IL-1, снижение уровня TNF-α. Хирургическая операция и ее компоненты (предоперационный стресс, анестезия, операционная рана, кровопотеря, гемотрансфузии и пр.) вызывают выраженный вторичный иммунодефицит, способствуют возникновению в организме антигенных субстанций (белковых молекул, ферментов, внутриклеточных структур), что инициирует развитию гнойной инфекции. К повреждающим факторам, оказывающим влияние на развитие анергии в послеоперационном периоде у онкологических больных, относятся: 1. Факторы, связанные с операцией: объем, травматичность, длительность; нарушения гемодинамики, недостаточный гемостаз; имплантация инородных тел, дренирование ран, нарушение дыхания и газообмена во время операции; повторные операции в раннем послеоперационном периоде и др. 2. Гемотрансфузии в периоперационном периоде также повышают риск развития послеоперационных инфекционных осложнений, повышая воспалительный системный ответ и снижая устойчивость к инфекции при оперативном лечении КРР. Отмечено также, что обычный уровень IL-6 достоверно повышается у пациентов, получивших более трех гемотрансфузий, а уровень IL-8 снижался ($p < 0,04$) независимо от кратности переливаний крови. 3. Факторы, связанные с эндогенной интоксикацией микрофлорой организма больного: антибактериальный анамнез пациентов, касающийся предшествующих госпитализаций, колонизации госпитальными штаммами, резистентность к беталактамным антибиотикам и др. 4. Факторы, связанные с исходным состоянием больного: гипотрофия, гипопротеинемия, анемия, хроническая гипоксия, парез кишечника, нарушение функций жизненно важных органов, угнетение иммунореактивности, наличие сопутствующих заболеваний - диабет, злокачественная опухоль, лучевая и химиотерапия, которые проводятся 70% больным на дооперационном этапе. 5. Факторами риска также являются:

пожилой возраст пациентов (старше 60-70 лет), наличие отдаленных очагов инфекции, лечение препаратами ряда кортикостероидов, иммуносупрессоров, а также курение, алкоголизм и другие вредные привычки, ослабляющие иммунную систему организма (39, 78, 87, 128, 322).

Anthony T. et al. (2003) указывают о влиянии на частоту послеоперационных осложнений при онкопроктологических вмешательствах преморбидного фона, стадии онкологического заболевания, типа хирургического вмешательства. Факторы риска, связанные с возбудителем инфекции: в 80-90% случаев послеоперационная рана бывает обсеменена всевозможной микрофлорой, и развитие гнойно-септических осложнений связаны со степенью вирулентности бактерий, наряду с уровнем их общей контаминации (14, 52, 88, 107, 199, 255). Не меньшее значение имеет и человеческий фактор, к которому в свою очередь относятся: низкий уровень квалификации хирургов и медицинского персонала, нарушение стерильности рук и инструментария и пр. Zingmond D et al. (2003) раскрывают зависимость от квалификации хирурга частоты развития послеоперационных инфекционных осложнений, частоты релапаротомий, сосудистых осложнений или послеоперационных кровотечений. Указанные факторы послеоперационного периода проявляются комплексом многообразных метаболических нарушений, которые могут быть индуцированы неконтролируемым выбросом цитокинов и проявляются в виде избытка катаболических или дефицита анаболических циркулирующих гормонов, влияние которых на иммунную систему общеизвестно (22, 49, 96). Особенности послеоперационного периода у пациентов со злокачественными новообразованиями также оказывают влияние на развитие гнойно-воспалительных осложнений, среди которых целесообразно отметить: 1. проведение продленной ИВЛ у больных после объемных хирургических операций с резекцией нескольких органов и тканей; 2. необходимость проведения назогастральных, назоинтестинальных зондов, дренирование брюшной полости, малого таза и промежности; 3. катетеризация центральных или периферических сосудов; 4. катетеризация мочевыделитель-

ной системы; 5. Комбинированная антибактериальная терапия; 6. коагулопатии, ведущие к нарушениям микроциркуляции; 7. Проведение парентерального питания, гемотрансфузии и других манипуляций по показаниям (19, 33, 54, 88, 122, 239). С первых часов развития системной воспалительной реакции отмечается дефицит продукции IL-2, который увеличивается с углублением фазы SIRS и становится наиболее выраженным в фазе CARS, приводя к неспособности организма противостоять микробной агрессии. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов приводит к развитию органных дисфункций и септического шока, в то время при выраженном или пролонгированном течении синдрома CARS происходит развитие глубокой иммунодепрессии с хронизацией воспалительного процесса и присоединением нозокомиальной микрофлоры, нарушением процессов репарации в тканях. Возникновение воспалительной реакции в тканях может быть объяснено с позиции трех гипотез: 1. гипотезы медиаторов; 2. гипотезы нарушения микроциркуляции при ишемии/-реперфузии; 3. гипотезы, рассматривающей кишечник как источник эндотоксикоза. Согласно первой гипотезе - тканевая травма вызывает гиперактивацию макрофагов, представляя их антигенные рецепторы Т- и В-клеткам иницируя развитие клеточного и гуморального ответа. При этом макрофаг выделяет цитокины, которые активируют факторы неспецифической защиты: нейтрофилы, моноциты/макрофаги, NK-клетки - и действуют на Т- и В-лимфоциты, способствуя развитию специфического иммунитета. Цитокины, в свою очередь, продуцируют вторичные медиаторы, включая оксид азота (NO), метаболиты арахидоновой кислоты, брадикинин и гистамин, которые активируют нейтрофилы, эндотелиальные клетки, вызывая повреждение ткани. Гиперактивация макрофагов проявляется в избыточной продукции провоспалительных цитокинов, вызывающих стойкий паралич клеточных функций (возврат к норме через 3-5 дней после травмы). Макрофаги и Т-клетки, выходящие из костно-мозгового депо, являются незрелыми и неспособными в полной мере выполнять свои функции, что приводит к дезинтеграции взаимодействия между ними. В

результате возникает серьезный дисбаланс в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. Воздействие стресса и высокого плазменного уровня TNF-а на макрофаги и лимфоциты приводит к возникновению апоптоза этих клеток, который и является важным фактором в развитии связанного с травмой иммунодефицита. По данным Baker E. et al. (2006), воспаление в ране естественно для процесса заживления, причем уровень концентрации цитокинов (IL-6, TNF-а, IL-1 β) в раневом отделяемом коррелирует с процессом заживления раны, в то время как их системный уровень соответствует стадии онкологического процесса, степени инвазии опухоли, выраженности неоангиогенеза. Вторая «Микроциркуляторная гипотеза» основывается на положении о том, что воспалительный процесс является следствием повреждения сосудистого эндотелия при ишемии/ реперфузии тканей: клеточная гипоксия; выброс свободных радикалов; повреждение тканей эндотелия. Нарушения микроциркуляции в различных органах приводят к изменению метаболизма: при гуморальной реакции локально активируются цитокины (IL-1, IL-6, IL-8 и TNF-а), факторы свертывания, свободные радикалы, протеолитические ферменты, образуются продукты арахидоновой кислоты. Клеточный ответ заключается в активации лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов. Эти клетки и гуморальные факторы взаимодействуют между собой и с молекулами адгезии, прилипают к лейкоцитам, тромбоцитам и эндотелиальным клеткам, проявляясь агрегацией фибриновых частиц, нарушают капиллярный ток, увеличивая проницаемость капилляров, приводя к локальному тканевому отеку, что наблюдается при развитии общего и системного воспалительного ответа. Возникающие интраоперационно гемодинамические и микроциркуляторные изменения способствуют нарушению проницаемости сосудистых мембран желудочно-кишечного тракта, что приводит к транслокации условно-патогенной микрофлоры в кровоток, манифестации гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде. Это по своей сути - третья гипотеза развития воспалительной реакции в тканях, рассматривающая кишечник как источник

эндотоксикоза. В условиях исходно скомпрометированного и усугубленного химиотерапевтическим или лучевым лечением иммунитета у онкологических больных вероятность развития гнойно-воспалительных осложнений остается достаточно высокой. Именно вторичный иммунодефицит предопределяет важность внедрения в практику современных эффективных методов иммунотерапии и иммунопрофилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений. В настоящее время перспективным считается активное клиническое использование цитокинов, различных индукторов эндогенного интерферона, способствующих нормализации иммунологического фона организма, что в свою очередь потенцирует опосредующим образом противоинфекционный и противоопухолевый иммунитет, контролирующих регенеративные процессы и регулирующих гемопоэз (39, 77, 99, 107, 166, 222, 321). Возникает осознанная необходимость, по возможности, более раннего начала и полноценной профилактики возможных осложнений у онкохирургических больных, особенно у больных с сопутствующей патологией, которым выполняется высокотравматичное оперативное вмешательство (12, 41, 66, 95).

1.8. Осложнения при операциях на толстом отделе кишечника

В структуре послеоперационных осложнений при хирургическом лечении рака прямой и ободочной кишки, гнойно-воспалительные осложнения в брюшной полости и операционных ранах составляют 16,9-40% случаев с летальностью 11-16%. Частота гнойно-воспалительных осложнений при онкологических колопроктологических операциях по данным Rossi H.L. et al. (2002) составляет от 41 до 44%, а по данным Kressner U. (2002) от 20 до 70%. По данным Shin J.Y. et al. (2008), частота развития гнойно-септических осложнений при раке прямой кишки превышает аналогичный показатель при раке ободочной кишки. По данным Кныша В.И. (1997), у больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки, в 41,7% имелись гнойно-воспалительные изменения (поверхностная раневая инфекция, абсцессы, перитонит) и 87,1 % больных от

всех умерших в послеоперационном периоде составляли больные с инфекционными осложнениями. По мнению Переводчиковой Н.И. (2001), частота послеоперационных раневых осложнений составляет 37,2-53,4%, а по мнению Голуб А.В. и соавт. (2009) - 26,2-27,4%. Проблема госпитальной инфекции особенно остро стоит в отделениях реанимации и интенсивной терапии хирургического и онкологического профиля (Савельев В.С. и соавт., 2006; Ерюхин И.А., 2006). Риск инфицирования пациента увеличивается в 5 раз после недельного пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в 90 раз, когда этот срок составляет 2 недели. Развитие сепсиса связано с пневмонией, раневой инфекцией, перитонитом, панкреатитом и т. д. При этом летальность колеблется от 6 до 82% (Matot I. et al., 2001). Клиницистами отмечено выявление от 30 до 65 % случаев гнойных осложнений после оперативного вмешательства по поводу рака толстой кишки (Алиев С.А. и соавт, 2008; Соловьев И.А., 2009; Kressner U et al., 2002). Развитие осложнений считается мало прогнозируемым и остается недостаточно управляемым процессом, а различная тактика антибактериальной терапии не оказывает влияния на снижение послеоперационных осложнений (Катаев В.П., 2002; Халикова Е.Ю. и соавт, 2009). При этом ранняя диагностика внутрибрюшных осложнений на фоне маскирующей инфузионной терапии бывает достаточно сложна, даже при использовании современных методов исследования, таких как УЗИ, КТ, МРТ. В сложившейся ситуации эффективность профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений при хирургических операциях в колопроктологии может быть достигнуто только при глубоком понимании истинных патогенетических механизмов воспалительного процесса.

1.8. Современные методы комплексной терапии и профилактики осложнений при хирургических операциях у онкологических больных. Повышение риска развития послеоперационных гнойно-септических осложнений у онкологических больных, предопределенное расширением показаний к хирургическому лечению, увеличением длительности и травматичности оперативных вме-

шательств, является актуальной проблемой оперативной онкологии, что требует поиска новых средств и методов их профилактики и лечения. Существующие в настоящее время методы профилактики воспалительных осложнений можно условно разделить на: 1. Дальнейшее совершенствование и модернизацию оперативной техники. 2. Внедрение новых методов диагностики возможных гнойно-воспалительных осложнений. Известен метод раннего выявления несостоятельности кишечного анастомоза после резекции прямой кишки по поводу рака, заключающийся в определении соотношения лактат/пируват в перитонеальной жидкости, Увеличение этого соотношения на 6-е сутки, изменение цитокинового баланса до клинических симптомов свидетельствуют о проблеме в брюшной полости. 3. Системное применение антибиотиков; лимфотропное применение веществ с антибиотической активностью; проточное промывание пресакрального пространства, раневых поверхностей; местное применение ранозаживляющих и антисептических препаратов: биологический клей для герметизации шва, озono-ультразвуковой метод после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Применение иммуномодулирующих препаратов в раннем послеоперационном периоде: а) у больных с высоким риском послеоперационных осложнений; б) при выполнении расширенных комбинированных операций; в) у больных с развитием осложнений; при обязательном проведении иммуномониторинга, в результате которого можно оценить групповые и индивидуальные различия, степень выраженности происходящих иммунных изменений в отдельных звеньях иммунной системы. Останиным А.А. и соавт. (2009) было предложено дополнить хирургическое лечение колоректального рака экстракорпоральной иммунотерапией (ЭИТ) с IL-2, активированным моноклеарными клетками (комплексным препаратом природных цитокинов в виде перфузата ксеноселезенки). Проведение ЭИТ сопровождалось эффективной коррекцией Т-клеточного иммунодефицита и восстановлением функций моноцитов, быстрым снижением проявлений эндотоксикоза, усилением ответа на традиционную

терапию и, как следствие, снижением уровня летальности до 11,7%. Иммунопрофилактика природными цитокинами сопровождалась достоверным снижением послеоперационных осложнений (с 36 до 15,8%) и сокращением количества койко-дней в послеоперационном периоде на 6-8 суток. Препараты естественных белковых антиоксидантов Церулоплазмин и Лапрот были применены для лечения и профилактики послеоперационных осложнений у 194 пациентов после обширных онкологических операций (Эделева Н.В. и соавт., 2003). Системное применение приводило к выраженной активизации антиоксидантной защиты организма, снижению интенсивности окислительных процессов, нормализации состояния лимфоцитарного звена иммунитета, разрешению явлений полиорганной недостаточности. Местное применение препарата Лапрот способствовало купированию локальных гнойно-воспалительных процессов. Целью исследования Захарченко А.А. и соавт. (2008) явилась разработка и внедрение в клинику мероприятий по профилактике гнойно-воспалительных осложнений при операциях на толстой кишке: 1% раствор диоксида применялся внутривенно капельно, для фракционного орошения брюшной полости на этапах мобилизации толстой кишки, после удаления опухоли и патологического субстрата, формирования анастомозов и на заключительном этапе операции перед ушиванием операционных ран. Разработанный комплекс интраоперационных мероприятий позволил уменьшить частоту инфицирования брюшной полости и области таза почти в 3 раза, а частоту нагноения срединной лапаротомной раны сократить в 6 раз. При злокачественных опухолях толстой кишки в плановой хирургии количество осложнений снизилось с 19,6 до 5,1%, в реконструктивно-восстановительной хирургии - с 14,3 до 3,3% (в 4 раза). Средняя продолжительность пребывания больного в стационаре в послеоперационном периоде при неосложненном течении сократилась на 13%, а послеоперационный период у больных с перитонитом уменьшился на 12%. Семенов Б.Ф. и соавт. (2006) для профилактики гнойно-септических осложнений предлагают использование

антибактериальной терапии в виде стафило-протейно-синегнойной ассоциированной вакцины в сочетании с иммуномодуляторами. Лечение продолжают пробиотиками и биологическими активными добавками к пище: ежевичный сироп с эхинацеей, иммуностат Е, рибонил, бронхомунал, ИРС-19, полиоксидоний, галавит, а также используют натрия нуклеинат или деринат. В качестве пробиотиков используют бифидумбактерин, лактобактерин, бификол или его синоним бактисубтил. В работе Поповой Е.А. и соавт. (2006) предлагается способ профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений у больных раком прямой кишки, перенесших радиотерапию: в предоперационном периоде и в течение 5 дней после операции Реаферона-ЕС-Липинта в дозе 10000-15000 ЕД/кг, а в послеоперационном периоде экстракорпоральную инкубацию лейкоцитов с имунофаном. Способ позволяет сократить продолжительность лечения в 1,6 раза, снизить общее количество осложнений в 2,3 раза и уменьшить летальность больных в 2 раза. Известен также способ профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у больных раком прямой кишки, заключающийся в назначении иммуномодулирующего препарата «Бета-лейкин», содержащий интерлейкин-1-бета. Особенно эффективным применение этого препарата считается при нарушениях кроветворения: лейкопении и нейтропении и при отсутствии лечения препаратами rIL-2, при этом рекомендуется сочетанное и последовательное назначение двух типов цитокинов в комбинированном виде (Козлов В.К., Лебедев В.Ф., 2008). Сидоренко Ю.С. и соавт. (2006) предлагают способ профилактики гнойно-септических осложнений в онкологии, включающий введение антибиотиков и колониестимулирующих факторов - нейпогена, инкубированных с аутокровью, в частности, для профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде у больных КРР. Способ обеспечивает нивелирование пониженной устойчивости организма к инфекционным осложнениям за счет стимуляции выработки костным мозгом функциональных нейтрофилов, удлинения времени пребывания в организме антибиотиков, связанных с

форменными элементами крови. Данный способ используется с целью лечения инфекционных осложнений у онкологических больных. Полученную при плазмаферезе аутоплазму в объеме 200 мл инкубируют с антибиотиками в суточной дозе при $t\ 37^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин и реинфузируют, что повышает эффективность лечения гнойно-воспалительных заболеваний и устраняет токсические воздействия на организм химиотерапии (34, 77, 122). Ариненко Р.Ю. и соавт. (2000) предложили способ выбора терапии на основе анализа интерферонового (ИНФ) статуса больного. В зависимости от уровня сывороточного ИНФ в организме больных авторами метода рекомендовано назначение соответствующей терапии: антибиотики, химиопрепараты, препараты ИФН (виферон), интерлейкины (ронколейкин), гамма-глобулин. Исследованиями ряда авторов были описаны преимущества применения биополимеров - хитозанового геля и тинростима. Применение данных препаратов в комплексе способствовало довольно ускоренному очищению и заживлению операционных ран в колопроктологической клинике, уменьшения общего количества осложнений, и улучшение результатов лечения (44, 71). Лечение послеоперационных осложнений представляет собой сложную задачу, но самое главное то, что экономические потери при лечении гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде требует больших экономических затрат, а летальность при этом достигает 30-70%. Наличие у пациентов колоректальным раком выраженных изменений в иммунной системе, существующих изначально и усугубленных программным лечением, предопределяет важность внедрения в практику эффективных методов иммунопрофилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений.

В настоящее время определенные перспективы в этой области связаны с активным клиническим использованием цитокинов, которые, как известно, опосредуют противоинфекционный и противоопухолевый иммунитет, являются медиаторами тканевых воспалительных реакций, контролируют регенеративные процессы и регулируют гемопоэз. Иммунопрепараты не только влияют на

различные компоненты иммунной системы, но и блокируют непосредственно размножение некоторых опухолевых клеток (133, 177). До самого последнего времени считалось, что иммунорегуляторное действие цитокинов проявляется только локально и реализуется при непосредственном контакте с определенными клетками. Однако описано системное влияние цитокинов, заключающееся в каскадном действии через специфические рецепторные участки на мембранах активированных клеток (198, 211, 288). К основным классам цитокинов относятся интерлейкины, интерфероны, цитотоксические факторы, гемопозитические колониестимулирующие факторы, хемокины и ряд других. Интерлейкин-2 является исторически первым цитокином, который был идентифицирован и описан на молекулярном уровне. Препарат обладает способностью длительно поддерживать пролиферацию лимфоцитов с возможностью активированных лимфоцитов выделять медиатор, стимулирующий множество иммунных реакций *in vitro* и *in vivo* (109, 155, 233). Биотехнологическая компания «Биотех» (Санкт-Петербург) в 1989 году создала штамм непатогенных дрожжей-сахаромицетов, который продуцирует рекомбинантный IL-2 (Ронколейкин-2). Препарат зарегистрирован в Российской Федерации и разрешен для медицинского применения и промышленного выпуска Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации № 249 от 31 августа 1995 года. В 2011 году исполняется 15 лет с момента начала широкого клинического применения биотехнологического иммунокорректора - рекомбинатного интерлейкина-IL-2. За эти годы был накоплен богатый практический и научный опыт применения Ронколейкина-2 как в России, так и за рубежом: около 60000 тысяч пациентов с различными видами иммунодефицитных состояний получили данный препарат; проведено более 600 клинических испытаний и научных исследований в 180 медицинских центрах, включая ведущие медицинские научно-исследовательские центры, лечебные и учебные заведения в России и в других странах (44, 61, 177, 199). Ронколейкин-2 представляет собой рекомбинантный интерлей-

кин-2, структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина, в генетический аппарат которого встроен ген IL-2 человека. Препарат способен компенсировать дефицит и восстанавливать синтез эндогенного IL-2, активировать Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты, регулировать соотношение Th1/Th2, отменять иммунологическую толерантность, предохранять Т-клетки от апоптоза. Кроме того, осуществляется регуляция и взаимодействие механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, с влиянием как на клеточные, так и на гуморальные звенья иммунитета. Рекомбинантный Ронколейкин-2 обладает противоопухолевым и противoinфекционным действием, активирует процессы репарации и регенерации тканей, эндокринной и нервной систем (12, 56, 73, 105, 177, 211). Смольникова В.В. и соавт. (2000) показали, что низкие дозы рекомбинантного IL-2 (10-100 МЕ/кг веса *in vitro* и 10-100 МЕ/кг веса *in vivo*) способны вызывать пролиферацию лимфоцитов *in vitro*, образование противоопухолевых CD8⁺ и цитотоксических Т-лимфоцитов. Высокие концентрации (1000 МЕ/мл и более) рекомбинантного IL-2 вызывают мощную поликлональную активацию В-клеточного звена иммунитета. Известно, что IL-2-активированные лимфоциты усиливают антибактериальную активность нейтрофилов человека. Основное клиническое действие связано не с прямым лимфоцитотропным эффектом IL-2, а с его опосредованным действием за счет каскада цитокинов. Клетками-эффекторами противоопухолевого ответа, как правило, становятся не лимфоциты, а макрофаги и клетки соединительной ткани, участвующие в тканевой противoinфекционной и противоопухолевой защите (39, 88, 162). Применение интерлейкина-2 для стимуляции Т-клеточного иммунитета также перспективно у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, что связано со способностью IL-2 вызывать гибель активированных лимфоцитов, которые могут поддерживать хронический воспалительный процесс (89, 112). В настоящее время изучены различные схемы введения препарата и дозовые режимы: возможно внутривенное капельное длительное введение, подкожное,

ингаляционное, пероральное, внутримышечное, местное и эндолимфатическое введение. Решение о применении тех или иных способов введения принимается в каждом конкретном и отдельном случае, строго индивидуально (29, 71, 119). В литературе встречаются сообщения о возможности внутривенного введения Ронколейкина, инкубированного на аутокрови, при опухолях толстой кишки. Останин А.А. и соавт. (2009), описывая фармакодинамику и фармакокинетику интерлейкина-2, отмечают, что максимальные концентрации IL-2 создаются после внутривенного введения, а при подкожном введении период полураспада вещества увеличивается в три раза. Свободный IL-2 в плазме крови связывается с рецепторами циркулирующих лимфоцитов всех субпопуляций и моноцитов, перемещаясь во внесосудистое пространство, а затем в плазму. При подкожном введении препарата максимальные уровни IL-2 в сыворотке крови сохраняются в течение 8 часов, но они ниже, чем при внутривенном способе введения. Иммунологические реакции, возникающие в ответ на введение IL-2, вызывают развитие лимфопении, приобретающей в дальнейшем стойкий характер, объясняемый феноменом «краевого стояния лимфоцитов». После отмены препарата развивается лимфоцитоз, продолжающийся от 3 до 7 дней и превышающий исходный уровень в 10-20 раз. Содержание В-клеток после введения IL-2 либо снижается, либо сохраняется на прежнем уровне. Содержание иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA) умеренно снижается, возвращаясь к исходному уровню после отмены препарата; повышается уровень ряда провоспалительных цитокинов (TNF-α, IFN-γ, IL-6). Наиболее оптимальным условием для проявления активности рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 (Ронколейкин) является разведение препарата в растворе с добавлением сывороточного человеческого альбумина (77, 94, 113).

Рекомбинантным ИЛ-2 проводилась иммунопрофилактика послеоперационных инфекционных осложнений у больных раком желудка и колоректальным раком (Вардосанидзе В.К. и соавт., 2005). Курс иммунопрофилактики включал две в/в инфузии Ронколейкина (0,5 млн.ЕД на вторые и пятые сутки

после операции). Применение ИЛ-2 характеризовалось отчетливым иммунокорректирующим эффектом, который проявлялся увеличением относительного и абсолютного количества лимфоцитов, нормализацией субпопуляционного состава Т-клеток и уровня апоптоза лимфоцитов, усилением митогенной реактивности Т-клеток. При этом частота развития послеоперационных осложнений у пациентов с колоректальным раком снижалась в 3 раза. А частота послеоперационных инфекционных осложнений снижалась с 23% до нуля с предотвращением последствий хирургического и анестезиологического стресса (13, 77, 116, 221). Применение Ронколейкина в раннем постшоковом периоде позволяет снизить летальность более чем на 30%; уменьшает частоту развития тяжелого сепсиса на 40%; снижает процент тяжелых инфекционно-воспалительных осложнений, сокращает сроки госпитализации у больных с благоприятным исходом, снижает средний балл тяжести состояния по шкале APACHE и SAPS, уменьшает тяжесть проявления эндотоксикоза, сокращает необходимость в применении антибактериальных препаратов, обладает эффективным корректирующим иммунным эффектом. У пациентов, получавших лечение ИЛ-2 при сепсисе, выявлено повышение соотношения уровня сывороточных цитокинов, которое коррелировало со снижением степени органной дисфункции, что имеет важное прогностическое значение при адекватной терапии (21, 43, 88, 112, 183). В результате применения препарата ИЛ-2 повышается эффективность работы механизмов неспецифической резистентности (врожденного иммунитета) и антигенспецифического иммунного ответа организма (приобретенного иммунитета), что в совокупности способствует активной элиминации патогенной микрофлоры из воспаленных органов и тканей организма. Применение ИЛ-2 при перитоните снижает интегральный показатель степени тяжести больного по шкале APACHE II, количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде до 35%, летальности - с 22,7% до 15%, уменьшает проявления эндогенной интоксикации. Для предупреждения возникновения и коррекции лимфопении рекомендуется

применять ИЛ-2 до и после оперативных вмешательств, в особенности в случаях проведения лучевой и химиотерапии. Введение Ронколейкина в схемы лечения онкологических больных способствует снижению частоты развития метастазов, а также улучшению качества и продолжительности жизни пациентов (33, 49, 75, 110). Еще один препарат, используемый в онкологической практике, - Цитофлавин («Полисан», Санкт-Петербург), представляет собой комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов - никотинамида (витамин РР) и рибофлавина мононуклеотида (витамин В2). Цитофлавин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов, снижает интенсивность цитокиновой «бури» и стимулирует антиокислительную защиту плазмы крови. Восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты, цитофлавин улучшает окислительный метаболизм в условиях ишемии, что позволяет осуществить анаэробный метаболизм глюкозы без образования лактата. Препарат активирует внутриклеточный синтез нуклеиновых кислот, ферментативные процессы цикла Кребса, обеспечивая утилизацию глюкозы, синтез и внутриклеточное накопление аденозинтрифосфата (АТФ) и других макроэргов, обладает антигипоксическими свойствами, улучшает оксигенацию крови и стимулирует репаративные процессы. Цитофлавин, являясь производным янтарной кислоты, обеспечивает антиоксидантную защиту системы мононуклеарных моноцитов, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты организма. Препарат достоверно способствует снижению глубины тканевой гипоксии вследствие нормализации утилизации кислорода тканями, восстановлению систем антиоксидантной и антиперекисной защиты, детоксикационной функции печени, легких и почек (22, 57, 99, 149, 177, 229).

Основным активатором перекисных процессов в организме является кислород, поступающий в дыхательную цепь митохондрий, некоторая его часть

используется для активации перекисных процессов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки. Любой дисбаланс в сторону перекисных процессов ведет к активации перекисного окисления липидов, белков в мембранах и к гибели клеток, что в конечном итоге может приводить к развитию гнойно-воспалительных осложнений. Входящая в состав цитофлавина янтарная кислота в условиях гипоксии свое действие реализует в цикле трикарбоновых кислот и окислительном фосфорилировании, она увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах и смещения кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, усиливая таким образом отдачу кислорода тканям. Рибоксин - антагонист пуринергических рецепторов, активизирует образования глюкозо-6-фосфата, фруктозо-6-фосфата; реакции карбоксилирования пировиноградной кислоты обладает также свойствами, проявляющимися индуцированной гиперполяризацией мембран клеток, вазолитическим и коронаролитическим действием, седативным и анксиолитическим действием. Рибофлавин (витамин В2) является про-фактором для основных коферментов дыхательной цепи: флавинадениннуклеотида (ФАД), обеспечивая антигипоксическое антиоксидантное действие; является коферментом глутатион-редукта осуществляющей восстановление глутатиона из его окисленной формы, являющейся основным антиоксидантом клетки. Применение цитофлавина в интенсивной терапии приводит к повышению активности глутатиона пероксидазы и каталазы в эритроцитах больных на 5 сутки. Никотинамид (витамин РР) - амидный метаболит никотиновой кислоты активизирует антиоксидантные системы у бихиноновых оксиредуцирующих защищающих мембраны клеток от разрушения радикальными частицами, блокирует дисфункцию внутриклеточных белков и последующий апоптоз клеток. Таким образом, все компоненты препарата цитофлавин являются активаторами энергообразующих процессов, способствующих утилизации свободного кислорода и снижению уровня перекисных процессов.

Цитофлавин стимулирует дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процесс утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность фермента антиоксидантной защиты. Антиоксидантные свойства цитофлавина вызывают снижение МДА повышают содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах пациента. Повышение уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах свидетельствует о восстановлении кислородзависимого дыхания и макроэргических соединений, необходимых для синтеза восстановленного глутатиона. Использование цитофлавина в интенсивной терапии после хирургических вмешательств по поводу колоректального рака в послеоперационном периоде приводит к восстановлению тканевого метаболизма и уменьшению гипоксии тканей за счет нормализации процессов утилизации кислорода тканями, уменьшения степени свободнорадикального окисления и степени эндогенной интоксикации организма (7, 9, 28, 66, 81, 178). Известно, что антиоксидантное и мембранопротекторное действие цитофлавина позволяет включить данный препарат в схемы базисной терапии многих заболеваний, в том числе при проведении профилактики гнойно-воспалительных осложнений у пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу колоректального рака. Учитывая тяжелые последствия гнойно-воспалительных осложнений у пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу колоректального рака. изучение путей профилактики подобных осложнений после хирургического удаления опухоли, является важной медико-социальной проблемой.

Таким образом, анализ современной литературы по основным направлениям развития онкопроктологии еще раз убеждают в необходимости разработки новых, более совершенных и научно обоснованных методов лечения больных КРР на основе патогенетического, клинико-физиологического и системного подхода, с использованием максимально безопасных передовых реабилитационных технологий. При разработке алгоритма своевременной диагностики и тактики лечения больных КРР должны учитываться не только степень распространенности опухолевого процесса и техника хирургического вмеша-

тельства, но и объективная оценка общесоматического статуса и состояния больного по шкалам объективизации и иммуно-цитокинового статуса в предоперационном и в динамике послеоперационного периода.

Можно полагать, что в основе снижения эффективности лечения при КРР лежат нарушения в системе иммунной защиты. Однако данный вопрос изучен недостаточно, а имеющиеся литературные сведения нередко носят противоречивый характер. Вместе с тем, изучение иммунологических нарушений при КРР позволит разработать патогенетически обоснованный подход для иммунокорригирующих технологий, при которых за счет максимального повышения функциональных возможностей целого ряда систем организма, в том числе и иммунной системы, осуществляются положительные тенденции в динамике восстановительных процессов после хирургического этапа лечения больных КРР. Такой подход может способствовать значительному снижению как числа послеоперационных осложнений, так и летальности при КРР. В рамках выполнения настоящей работы представлялось актуальным рассмотреть вопросы, касающиеся целесообразности наряду с хирургическим вмешательством, включение разномодальных факторов общего воздействия на организм с целью повышения эффективности лечения и реабилитации больных после проведенных хирургических вмешательств при КРР.

ГЛАВА 2.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных основной и контрольной группы

Диссертационная работа основана на результатах клинического анализа, обследования и лечения 846 пациентов с осложненными формами КРР (кишечная непроходимость и метастазы различной степени выраженности, перифокальный воспалительный процесс, спаечные образования, перитонит и пр.) на базе Национального онкологического центра Армении им. В.А. Фанарджяна и клиники эндоскопической хирургии Московского НИИ проблем здоровья и новых медицинских технологий Академии медико-технических наук РФ в период с 2008 по 2016гг. Из общего числа пациентов в виде ретроспективного анализа изучены истории болезней 391 пациента, пролеченных в период с 2008 по 2012 гг. в клиниках Москвы и Еревана. Данная группа ретроспективного анализа составила первую контрольную (сравниваемую) группу. Больные в количестве 455 человек, обследование и лечение которых проводилось с 2008 по 2016гг. по разработанной нами методике, составили вторую наблюдаемую – основную группу. По результатам клиничко-инструментального анализа и обследования больные были подразделены на соответствующие подгруппы, исходя из наличия осложненных форм течения КРР: 1) метастазы; 2) непроходимость кишечника; 3) спаечные образования и перифокальные воспаления; 4) перитонит и другие осложнения.

Концептуальный подход при хирургическом лечении пациентов основной группы заключался в выборе тактики с учетом степени тяжести по объективным шкалам оценки общего состояния и показателей иммунной системы, проведении иммунокорригирующей терапии в предоперационный и послеоперационный периоды ведения пациентов, с определением уровня некоторых показателей

иммунитета и концентрации интерлейкина-6 в образцах сывороток крови пациентов, определявшихся иммуноферментным методом. Кроме изучения клинических аспектов и ведения больных, в ходе работы изучались истории болезни, протоколы операционных журналов, протоколы инструментальных и гистологических исследований. Изучаемые параметры заносились в анкету обследуемого больного с последующим составлением базы данных на персональном компьютере.

Контрольная и основная группы подобраны по принципу аналогов, т.е. сопоставимы по полу и возрасту, наличию сопутствующей патологии, стадиям опухолевого поражения ободочной кишки и являются статистически однородными по основным анализируемым параметрам. Среди оперированных больных контрольной группы преобладали лица женского пола (212 человек, 54,2%), против лиц мужского пола - 179 человек (45,7%).

В контрольной группе большинство пациентов были ранее обследованы и лечились в амбулаторных условиях, в поликлиниках по месту жительства, где в процессе профилактических осмотров проводились соответствующие ректальные и вагинальные осмотры, ректоскопии и ректороманоскопии. Кроме того, многие пациенты лечились в условиях других стационаров и поликлиник как в Ереване, так и в Москве, где также подвергались осмотру урологом, хирургом, проктологом и гинекологом. Подобные многоплановые обследования пациентов позволило выявить опухолевые поражения дистальных участков толстого кишечника в относительно ранней стадии заболевания, с последующим направлением в хирургический стационар на оперативное лечение.

Средний возраст больных контрольной группы, состоящей из 391 пациента, среди которых женщин было 205 человек (52,4%), а мужчин – 186 (47,6%), составил $62,2 \pm 0,3$ лет. Из них у мужчин средний возраст колебался в пределах $61,3 \pm 0,7$, а у женщин – $63,1 \pm 0,6$ (табл.3).

Пациенты в возрасте от 50 лет и старше составили 344 больных (88%), что свидетельствует о геронтологическом значении проблемы (табл. 5).

Таблица 3.

Средний возраст обследованных больных контрольной группы по полу

Пол/абс. Число	Количество больных, %	Возраст (М±m)
Мужчины, n= 186	47,6%	61,3±0,7
Женщины, n= 205	52,4%	63,1±0,6
Всего, n= 391	100 %	Ср.возр. 62,2±0,3

В основную группу наблюдаемых пациентов вошли 455 больных в возрасте от 30 до 80 лет, среди которых мужчин было 202 (44,4%), женщин - 253 (55,6%). Средний возраст пациентов мужчин колебался в пределах 63,4±0,6 лет, а женщин – 64,3±0,8 лет (табл.4).

Таблица 4.

Средний возраст обследованных больных основной группы по полу

Пол/абс. Число	Количество больных, %	Возраст (М±m)
Мужчины, n= 202	44,4%	63,4±0,6
Женщины, n= 253	55,6 %	64,3±0,8
Всего, n= 455	100%	Ср.возр. 63,9±0,6

Количество больных основной группы в возрасте от 50 лет и старше составило 404 человек (89%, табл. 5), что также свидетельствовало о геронтологическом значении проблемы.

Таблица 5.

Возрастной состав пациентов основной (n = 455) и контрольной группы (n = 391), оперированных в плановом и экстренном порядке.

№ пп	Возраст больных	Основная гр.		Контрольная гр		Всего
		плановые	экстренные	плановые	Экстренные	
1.	30-39	5 (1,8%)	4 (2,31%)	8 (3,34%)	6 (3,95%)	23
2.	40-49	26(9,2%)	16(9,24%)	20 (8,37%)	13 (8,55%)	75
3.	50-59	55(19,5%)	28(16,2%)	40(16,73 %)	24(15,8%)	147
4.	60-69	86(30,5%)	46(26,6%)	78(32,63%)	44(28,95%)	254
5.	70-79	98(34,7%)	62 (35,83%)	83(34,73 %)	56(36,85%)	299
6.	80 лет и более	12 (4,3 %)	17(9,82 %)	10 (4,2%)	9(5,9%)	48
7.	Итого	282(100%)	173(100%)	239(100%)	152(100%)	846

2.2. Распределение групп по локализации опухолевого процесса

При проведении анализа локализации и места расположения опухолевого процесса у больных основной группы было выявлено, что преобладающей локализацией злокачественного новообразования в отделах толстого кишечника явились нисходящие отделы ободочной кишки. В частности, в области нисходящего отдела толстой кишки у пациентов основной и контрольной группы выявлено в 52 случаях (11,4%) и в 44 (11,3%) соответственно. В области сигмовидной кишки аналогичные показатели составляли 84 (21,5%) и 94 (20,6%) пациентов соответственно. В области ректосигмоидного отдела это соотношение составляло 78 (19,9%) и 90 (19,8%) пациентов соответственно. Однако самый высокий процент локализации опухолевого процесса было отмечено в области прямой кишки – 88 (22,5%) и 102 (22,4%) пациентов соответственно. При этом отмечено примерно равнозначное в процентном отношении расположение опухоли в указанных областях толстого отдела кишечника у пациентов как основной, так и контрольной группы (табл.6).

Как свидетельствуют данные литературы, возраст больного, ввиду анатомо-физиологических особенностей организма и дегенеративных изменений нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем и внутренних органов, оказывает существенное влияние на течение хирургического вмешательства, процесс анестезии и исход самой операции.

Все это в комплексе может явиться фактором серьезного риска развития ранних послеоперационных осложнений (Catena F. et al., 2002; Sacco R. et al., 2008). Несовершенство механизмов защиты у пожилых больных приводит к срыву адаптационных реакций уже при небольшой интенсивности воздействия стрессовых факторов (Жданов Г.Г. и соавт., 2006; Косаченко В.М., 2008).

Таблица 6.

Распределение групп пациентов в зависимости
от локализации опухолевого процесса.

Участок толстого кишечника	Контрольная гр.		Основная гр.	
	Колич-во	%	Колич-во	%
Слепая кишка	11	2,8	13	2,9
Восходящий отдел	14	3,6	16	3,5
Печеночный угол	13	3,3	19	4,2
Поперечный отдел	22	5,6	28	6,2
Селезеночный угол	37	9,5	41	9,0
Нисходящий отдел	44	11,3	52	11,4
Сигмовидная кишка	84	21,5	94	20,6
Ректосигмоидный отдел	78	19,9	90	19,8
Прямая кишка	88	22,5	102	22,4
Всего	391	100%	455	100%

2.3. Сопутствующие болезни и отягощающие факторы у больных КРР

В настоящем исследовании распределение больных в зависимости от локализации опухолевого процесса и пола в исследуемых группах было практически равнозначным, однако, число заболевших раком восходящего отдела кишечника среди женщин оказалось значительно больше, чем у мужчин (7,2% против 3,2%). В то же время поражение слепой, сигмовидной кишки и ректосигмоидного отдела толстого кишечника чаще встречается у мужчин - 28,8% против 16,5% у женщин. Наиболее распространённой патологией среди обследованных больных, как уже отмечалось, явилось опухолевое поражение прямой кишки: 88 человек в контрольной и 102 – в основной группе, причем

чаще данная патология встречается у женщин, чем у мужчин. Кроме того, при определении общего состояния пациентов с КРР, помимо опухолевого процесса, определялось наличие одного и более сопутствующих заболеваний. При анализе сопутствующих патологий было установлено, что пациенты сравниваемых групп представляют собой достаточно проблемный и тяжелый контингент больных. Было установлено, что, как правило, все пациенты страдали одним и более сопутствующими патологиями, структура которых представлена в табл. 7.

Общее количество выявленных интеркуррентных заболеваний не соответствует количеству больных, так как большинство пациентов как основной, так и контрольной группы имели по несколько заболеваний одновременно.

Таблица 7.

**Структура сопутствующих заболеваний у больных КРР
по исследуемым группам**

Сопутствующая патология	Контрольная гр.		Основная гр.	
	Колич-во	%	Колич-во	%
Атеросклероз сосудов. ИБС, стенокардия	89	22,8	113	24,8
Артериальная гипертензия	98	25,1	120	26,4
Хронический бронхит	64	16,4	77	16,9
Хронический простатит	106	27,1	178	39,1
Хронический цистит	42	10,7	66	14,5
Хронический пиелонефрит	29	7,4	52	11,4
Хронический холецистит	61	15,6	96	21,1
Хронический гастрит	59	15,1	133	29,2
Сахарный диабет	48	12,8	86	18,9
Варикозная болезнь нижних конечностей	36	9,2	77	16,9
Миома матки	54	13,8	81	17,8
Дефицит массы тела (<70 кг)	84	21,5	101	22,2
Ожирение	29	7,4	47	10,3

Из табл. 7 видно, что из сопутствующих патологий преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и ЖКТ. У мужчин высокие показатели отмечены по поводу хронического простатита, у женщин – миомы матки. Необходимо отметить, что у большинства пациентов выявлялось по несколько сопутствующих заболеваний. Последние усугубляют тяжесть общего состояния пациентов с КРР, а также значительно осложняют и в ряде случаев ограничивают диагностические возможности в распознавании основного заболевания. Возникают также трудности в процессе сбора анамнеза при снижении слуха, ослаблении памяти особенно у лиц пожилого и старческого возраста.

Становится ясным, что наличие сопутствующих заболеваний, существенно влияет на тактику лечения, частоту послеоперационных осложнений, неблагоприятных исходов, а также продолжительность пребывания в стационаре. При этом удлиняются сроки дооперационного и послеоперационного периода, т. к. интеркуррентные заболевания требуют привлечения врачей других специальностей, что имеет огромное значение для рациональной подготовки пациента к оперативному вмешательству и адекватного ведения его в послеоперационном периоде.

Достаточно часто среди обследуемых пациентов встречались больные, перенесшие в предоперационном периоде курсы химиотерапии или дегидратационно терапии (ДГТ). Данные виды терапии, как правило, способствовали снижению массы тела и иммунитета у онкологических больных еще до начала хирургического лечения (Crozier J.E., 2006; Родионов С.Ю. и соавт., 2007, Соловьев И.А., 2009).

Практически у всех больных были выявлены разнообразные сопутствующие заболевания с различной степенью выраженности с преобладанием сочетаний двух и более сопутствующих заболеваний. Объем радикальных и паллиативных оперативных вмешательств определялся стадией и распространенностью

основного опухолевого процесса (согласно классификации TNM), а также выраженностью и степенью компенсации сопутствующей патологии.

У 101 больного КРР основной группы (22,2% - 65 мужчин и 36 женщин) к моменту выполнения радикального хирургического вмешательства отмечалось снижение массы тела в среднем на 16,5% (табл.8).

Таблица 8.

Дефицит массы тела у больных основной группы

Количество больных, (%)	Средняя масса тела, кг	Средний дефицит массы., кг (%)
Всего n =101 (22,2%)	69,38 ± 0,56	11,0 ± 0,66 (16,5%)
Мужчины n = 65 (64,4%)	67,87 ± 1,68	12,1 ± 0,31 (18,5%)
Женщины n = 36 (35,6%)	70,89 ± 1,41	9,8 ± 0,79 (14,6%)

Как видно из данных, приведенных в таблице 8, дефицит массы тела был более выражен у больных мужского пола, чем у женщин. Причем средняя разница по массе теле составила 3,02 кг.

2.4. Обращаемость больных к врачу по первым признакам болезни

При изучении анамнестических данных, а именно в связи с появлением у больных первых клинических проявлений и жалоб в сравниваемых группах было установлено: большинство пациентов контрольной и основной группы обращались за квалифицированной помощью в первые 3 месяца после первых симптомов заболевания в количестве - 156 (39,9%) и 171 (37,6%) пациентов соответственно; в сроки 3 – 6 месяцев - 57 (14,6%) и 121 (26,6 %); в сроки от 6-ти месяцев и более - 178 (45,5%) и 163 (35,8%) соответственно (табл. 9).

Более позднее обращение к врачу и поступление пациентов в клинику, как правило, бывает связано с целым рядом обстоятельств, а именно: особенностями клинического течения заболевания, трудностями ранней диагностики заболевания КРР, состоянием организма пациентов пожилого и преклонного возраста, страхом и психо-эмоциональным стрессовым состоянием больных в связи с предстоящей операцией, факторами экономическими характера и пр.

Таблица 9.

Распределение больных КРР по срокам обращения по группам

Сроки обращения	Контрольная гр.		Основная гр.	
До 3-х месяцев	156	39,9%	171	37.6%
От 3 до 6 месяцев	57	14,6%	121	26,6 %
От 6 месяцев и более	178	45.5%	163	35,8%
Всего	391	100%	455	100%

Клиническая стадия рака свидетельствует о степени распространенности опухолевого процесса и имеет большое значение в возникновении и развитии осложнений и течения основного злокачественного процесса. При распределении пациентов в зависимости от клинической стадии заболевания использовалась Международная классификация TNM (6 изд., 2002). Тяжесть опухолевого процесса оценивалась по нескольким критериям:

а) размер опухоли; б) метастазы в лимфатических узлах, в прилежащих и отдаленных органах – по общепринятой классификация TNM (Tumor, Nodulus, Metastasis).

Согласно этой классификации принято выделять 4 стадии заболевания.

- *I стадия* - небольшая, четко отграниченная (отделена от других тканей) опухоль, расположенная в толще слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой кишки. Регионарных метастазов, новых очагов злокачественных клеток, переместившихся из органа, где опухоль возникла первоначально, в другие органы не выявлено.

- *II стадия* - опухоль, врастающая в мышечные слои толстой кишки, но не спаянная с соседними органами. В ближайших регионарных лимфатических узлах определяются единичные метастазы.

- *III стадия* - значительных размеров опухоль, выходящая за пределы стенки толстой кишки, врастающая в прилежащие соседние органы, с множественными регионарными метастазами.

- *IV стадия* - опухоль любых размеров и любого характера при наличии отдаленных метастазов в различные органы и ткани.

Степень распространенности и прорастания опухоли по глубине через все слои кишечной стенки определяется по следующим условным градациям:

T1 - прорастание опухоли через внутреннюю стенку толстой кишки.

T2 - прорастание опухоли в мышечный слой стенки толстой кишки.

T3 - прорастание опухоли через поверхностную оболочку толстой кишки.

T4 - полное прорастание опухоли через стенку толстой кишки.

N0 - отсутствие раковых клетки в лимфатических узлах

N1 - наличие раковых клеток в 1-2 лимфоузлах рядом с толстой кишкой.

N3 - наличие раковых клеток в 3-6 лимфоузлах рядом с толстой кишкой.

M0 – отсутствие метастазов в прилежащие органы и ткани.

M1 – наличие метастазов в прилежащие и отдаленные от толстой кишки органы.

Распределение оперированных пациентов с КРР в зависимости от стадии злокачественного новообразования представлено в таблице 10.

Таблица 10

Распределение пациентов КРР обеих групп, оперированных в плановом и экстренном порядке, в зависимости от стадии опухолевого процесса

Стадия опухолевого процесса	Контрольная гр.		Основная гр.	
	Плановые	Экстренные	Плановые	Экстренные
I TNM	26 (6,7%)	9 (2,3%)	44 (9,7%)	12 (2,6%)
II TNM	98 (25,1%)	22 (5,6%)	102 (22,4%)	31 (6,8%)
III TNM	128 (32,7)	42 (10,7%)	151 (33,2%)	49 (10,8%)
IV TNM	45(11,5%)	21 (5,4%)	56 (12,3%)	10 (2,2%)
Всего	n=391 (100%)		n=455 (100%)	

Из представленной таблицы 10 видно, что в общем пуле оперированных больных с КРР в основной группе были следующие показатели: с I стадией опухолевого процесса в плановом порядке было оперировано 44 (9,7%) пациента, в экстренном - 12 (2,6%) пациентов; со II стадией опухолевого процесса в плановом – 102 (22,4%), в экстренном - 31 (6,8%) пациент; с III стадией опухолевого процесса в плановом - 151 (33,2%), в экстренном - 49 (10,8%) пациентов; с IV стадией опухолевого процесса в плановом порядке – 56 (12,3%), в экстренном - 10 (2,2%) пациентов.

В контрольной группе аналогичные показатели были следующие: с I стадией опухолевого процесса в плановом порядке было оперировано 26 (6,7%) пациентов, в экстренном - 9 (2,3%) пациентов; со II стадией опухолевого процесса в плановом - 98 (25,1%), в экстренном - 22 (5,6%) пациента; с III стадией опухолевого процесса в плановом - 128 (32,7), в экстренном - 42 (10,7%) пациента; с IV стадией опухолевого процесса в плановом – 45(11,5%), в экстренном - 21 (5,4%) пациент.

2.5. Патоморфологическая дифференциация опухоли у больных КРР

Таким образом, данные, представленные в таблице 10, свидетельствуют о том, что у большинства обследованных пациентов как основной, так и контрольной группы был диагностирован колоректальный рак в III-й стадии опухолевого процесса. В частности, среди пациентов контрольной группы общее количество больных с раком 3TNM составило 170 человек (43,5%), в основной группе эти показатели составляли соответственно 200 больных (44%).

Патоморфологические исследования показали, что значительное большинство опухолей толстой и прямой кишки как у больных основной, так и контрольной группы имели строение аденокарциномы различной степени дифференцировки и выраженности (табл. 11).

Таблица 11.

Гистологическая дифференциация опухоли у больных КРР в контрольной и основной группе

Дифференциация опухоли	Контрольная гр.		Основная гр.	
Высоко дифференцирован- ная аденокарцинома	186	47,6%	227	49,9%
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	97	24,8%	121	26,6 %
Среднедифференцированная аденокарцинома	68	17,4%	74	16,3%
Низко дифференцированная аденокарцинома	36	9,2%	31	6,8%
Лимфосаркома	-	-	2	0,4%
Воспалительная псевдоопухоль	4	1,0%	-	-
Всего	391	100	455	100

Из представленной таблицы 11 видно, что как в основной, так и в контрольной группе была выявлена, в основном, аденокарцинома различной степени дифференцированности. При этом высоко дифференцированная аденокарцинома была выявлена в подавляющем большинстве случаев в обоих наблюдаемых группах: в основной группе это количество составляло 227 больных (49,9%), а в контрольной – 186 больных (47,6%). Умеренно дифференцированная аденокарцинома была выявлена у 121 больного (26,6%) основной группы и у 97 больных (24,8%) контрольной группы. Низкодифференцированная аденокарцинома отмечена у 31 (6,8%) больного основной группы и у 36 (9,2%) контрольной группы. Среднедифференцированная аденокарцинома отмечена в 74 (16,3%) случаях у больных основной группы и в 68 (17,4%) - контрольной группы. Итак, у больных с КРР как основной, так и контрольной группы выявлялась аденокарцинома различной степени дифференцировки.

Следует отметить тот факт, что данные гистологических исследований при дооперационном обследовании (когда это было возможным) полностью совпадали с результатами гистологического исследования операционного материала.

2.6. Методы клинико-лабораторных исследований

Клинические методы исследования в сравниваемых группах включали лабораторно-клинические, инструментальные, рентгенологические, биохимические, эндоскопические и иммунологические.

В данном исследовании клинические исследования начинались со сбора анамнестических данных. При этом у пациента выявлялись все данные, связанные с основным заболеванием: жалобы при поступлении в клинику; сроки появления первых симптомов заболевания; характер течения болезни, сроки первичного проявления симптомов кишечной непроходимости, динамика прогрессирования, предшествующие госпитализации, проводившиеся ранее лечебно-диагностические мероприятия.

Выяснялись также данные о перенесенных в прошлом оперативных вмешательствах, а также наличие сопутствующих заболеваний.

Объективный осмотр проводился методически в полном объеме по органам и системам, с обязательной оценкой физиологического состояния организма по шкалам объективизации (APACHE II, SAPS), и общих признаков нарушения обменных процессов (интоксикация, кахексия, гиповолемия).

Физикальные методы заключались в пальпации живота, перкуссии, аускультации. Устанавливалась степень вздутия живота, наличие перитонеальной симптоматики, наличие или отсутствие асцита, а также топическая локализация опухоли, в случае ее пальпаторного определения через брюшную стенку. Как обязательный компонент обследования, всем больным проводилось пальцевое исследование прямой кишки.

Ректальное исследование проводилось в 3-х положениях больного:

- 1) колено-локтевом;
- 2) на спине, с приведенными к животу ногами;
- 3) сидя на корточках.

У пациентов женского пола проводилось влагалищное исследование и, как его вариант, бимануальное исследование. При этом можно было установить

степень прорастания и распространения опухоли в органы малого таза, а также возможные связи с другими органами и тканями. Всем больным в пред- и послеоперационном периодах выполняли общеклинические физикальные методы обследования органов и систем, общепринятые лабораторные и инструментальные методы исследования. Лабораторные исследования крови и мочи производились в клиничко-биохимических лабораториях по стандартным методикам. Клинические анализы крови выполнялись по общепринятым методикам на гематологических анализаторах фирмы Mindray BC-5300 (Япония). Биохимические анализы крови выполнялись на биохимических анализаторах BIOSYSTEMA-15 (Германия). Проводились определения содержания сахара в крови, креатинина, мочевины, коагулограммы. Определяли также содержание общего белка и его фракций, печеночные пробы и ферменты крови (АЛТ и АСТ), билирубина, холестерина, уровня кальция, калия, натрия, хлора и фосфора. Определялась группа крови и резус-принадлежность крови. Выполнялись ЭКГ, измерение АД, ЧСС, частоты дыхания, аускультативное определение шумов кишечной перистальтики. Всем больным осуществлялась катетеризация подключичной вены по методу Сельдингера, что было вызвано необходимостью проведения инфузионно - трансфузионной терапии.

2.7. Иммуноферментные методы исследования

Иммунный статус онкологических больных еще до лечения характеризуется низкой фагоцитарной активностью нейтрофилов, снижением продукции антител, увеличением активности Т-супрессоров, дисбалансом в системе цитокинов

.В данном исследовании мы определяли состояние иммунной системы больных с колоректальным раком, по цитокиновому профилю - концентрацией интерлейкина - 6 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Как известно, *цитокины* - биологически активные вещества пептидной природы, регулирующие широкий спектр процессов, протекающих в организме.

Термин «*цитокины*» впервые был предложен N. Cohen и соавт. в 1974 г., в тот период считалось, что вырабатываются они только клетками иммунной системы и одновременно являются её регуляторами. Однако в последние годы установлено, что цитокины могут быть синтезированы и эндотелиальными клетками, при этом вырабатываемые ими цитокины также участвуют в регуляции процессов гемопоэза, регуляции иммунного ответа, хемотаксиса лейкоцитов, ангиогенеза. Их биологический эффект на клетки реализуется как внеклеточным, так и внутриклеточным путём посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными на поверхности клеточной цитоплазматической мембраны. Все известные цитокины, а их в настоящее время выявлено и охарактеризовано около 30, по структурным особенностям и биологическому действию делятся на несколько самостоятельных групп. Выделяют следующие группы цитокинов:

Интерлейкины - секреторные регуляторные белки иммунной системы, обеспечивающие медиаторное взаимодействие и связь её с другими системами организма; факторы некроза опухоли (ФНО): цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием; колониестимулирующие факторы; стимуляторы роста и дифференцировки гемопоэтических клеток; хемокины; хемоаттрактанты для лейкоцитов; факторы роста; регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток различной тканевой принадлежности (фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелиальных клеток, фактор роста эпидермиса, трансформирующий фактор роста).

Кроме того, многие интерлейкины принимают участие в регуляции дифференцировки и пролиферации клеток. При воспалении последовательно секретируются цитокины, как факторы некроза опухолей (ФНО), интерлейкин-1 и ИЛ-6. Затем ИЛ-6 начинает подавлять секрецию ФНО и интерлейкина-1, активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса. В подобном случае такой ИЛ-6 можно

будет рассматривать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин.

Повышение продукции ИЛ-6 часто связано с повреждением тканей: при травмах или обширных хирургических операциях, ишемии, ожогах, злокачественных опухолях, воздействии ядов и асептических раздражителей, инфекциях, иммунных реакциях гиперчувствительности и аутоиммунных заболеваниях. ИЛ-6 - один из главных медиаторов таких клинических и лабораторных проявлений повреждения тканей, как лихорадка, кахексия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение в крови уровня белков острой фазы воспаления и снижение уровня альбумина.

ИЛ-6 вместе с ИЛ-1 принимает участие в патогенезе анорексии, кахексии и анемии у онкологических больных. Усиление синтеза СРБ под действием ИЛ-6 способствует прогрессированию атеросклероза у больных с данной патологией. Блокирование гена ИЛ-6 или введение антител против ИЛ-6 приводит к заметному снижению уровня данного цитокина. Источники продукции ИЛ-6 - клетки иммунной системы, а также клетки, не имеющие прямого отношения к иммунной системе: фибробласты, кератиноциты, хондроциты, клетки стромы эндометрия, клетки Лейдига в яичках, фолликулярно-звездчатые клетки гипофиза и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, эндотелиальные и синовиальные клетки. ИЛ-6 может выделяться также опухолевыми клетками различной гистологической природы.

ИЛ-6 может индуцировать регрессию опухоли только на ранних этапах роста слабоиммуногенных опухолей, но не оказывает такого эффекта на рост иммуногенных опухолей на поздних этапах их развития. В подавляющем большинстве случаев опухолевая прогрессия сопровождается увеличением уровня ИЛ-1, ИЛ-6 и белков острой фазы при опухолях головы, шеи, гортани, желудка, печени, поджелудочной железы, кишечника, почек, яичника. Прогрессия опухолевого роста связана с усилением антителообразования под действием ИЛ-6. Повышение уровня ИЛ-6 в крови наблюдается при многих

патологических состояниях: тяжелых воспалительных процессах, инфекциях, травмах, при аутоиммунных заболеваниях, у ВИЧ-инфицированных людей, при аллергии и бронхиальной астме. Показана возможность использования ИЛ-6 в качестве маркера при ранней оценке тяжести острого панкреатита.

Для иммуноферментного определения уровня и концентрации ИЛ-6 использованы образцы сыворотки крови больных раком толстой кишки до проведения лечения и после хирургического вмешательства. В качестве контроля - исследовались образцы сыворотки крови практически здоровых людей - доноров, для определения среднего значения нормы для нашего региона (Республика Армения). Концентрацию ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов определяли иммуноферментным способом, методикой разработанной в биохимической лаборатории стандартными универсальными наборами реагентов (А-8768) для прямого ИФА (фирма BEST-Россия). Определялся уровень концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови в предоперационном и в раннем послеоперационном периоде в динамике на 1-е, 3-и и 5-е сутки. Диапазон измеряемых концентраций от 0 до 300 мг/мл.

У пациентов проводился контроль динамики плазменных показателей клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового баланса, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. В данной работе обобщены результаты периоперационных и ранних (третьи, пятые и седьмые сутки после операции) послеоперационных исследований по определению в сыворотке больных уровня Т- лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и В-лимфоциты (CD 72+), фракции Ig A, Ig M, Ig G. О процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы плазмы крови (АОС) судили по концентрации основных метаболитов: малонового диальдегида (МДА); активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПД) и общей антиокислительной активности сыворотки крови (ОАА). Забор крови осуществляли в утренние часы, натощак. В работе использованы современные иммунологические и биохимические методы: сендвич-ИФА (ELISA) с

использованием коммерческих тест-систем фирмы «R D Diagnostics» (США), иммунофенотипирования популяции и субпопуляции лимфоцитов с помощью моноклональных антител Dynabcabs CD3, Dynabcabs CD4, Dynabcabs CD8, радиальной иммунодиффузии по Манчини, 1965 (РИД), калориметрические методы. Концентрацию креатинина в сыворотке крови определяли унифицированным методом по цветной реакции Яффе в соответствии описанием В.В. Меньшикова (1987), единица измерения - мкмоль/л. Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли по методу Гриневич Ю.А., Алферова А.И. (1981).

Определение фагоцитарной активности нейтрофилов исследовали в реакции с латекс-частицами по унифицированному методу Васильева Н.В., Одинцова Ю.Н., Федорова Ю.В. (1972), единица измерения определялась в %. Определение абсолютных количеств CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов проводилось методом иммунофлюоресценции, основанном на использовании моноклональных антител (E.L.Reinherz et al., 1979). Результаты подсчитывались в камере Горяева на световом микроскопе фирмы «Nicon» (Япония). Иммунорегуляторный индекс рассчитывали, как соотношение CD4-b/CD8+ и выражали в абсолютных единицах. Функция В-лимфоцитов оценивалась уровнем секретируемых иммуноглобулинов сыворотки крови классов А, М, G. Концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов определяли в мг% по известному методу с использованием моноспецифичных сывороток к IgA, IgM, IgG производства НИИ вакцин и сывороток им. Мечникова (Москва). Определение медиаторного профиля сыворотки крови обследованных больных по широкой панели про- и противовоспалительных цитокинов проводили методом сендвич-ИФА (твердофазного иммуноферментного анализа) с использованием коммерческих тест систем (ЗАО «Вектор-Бест, Новосибирск) и учетом результатов на плащечном спектрофотометре («Multiscan», Финляндия). Определение содержания вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида в плазме крови осуществляли калориметрическим методом.

Для оценки состояния общего антиоксидантного статуса организма определяли общую антиоксидантную активность плазмы крови по методу Гавриловой В.Б. (1987). Активность глутатионпероксидазы (ГПД) определяли по методу В.М.Мониной (1986). Принцип метода основан на определении скорости окисления глутатиона в присутствии гидроперекиси третичного бутила. Активность супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови определяли по степени ингибирования восстановления нитрозосинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала с использованием метода Misra Н.Р. и Fridovich I.(1975). Забор венозной крови для определения цитокинов проводили в утренние часы, натощак при поступлении, на третьи, пятые и седьмые сутки после операции.

2.8. Инструментальные методы исследования

Рентгенологические исследования выполнялись с использованием комплексной рентгеновской диагностической установки фирмы «Диаком» (производство Россия). Рентгенологические исследования при КРР начинались с обзорной R-скопии органов брюшной полости в вертикальном положении пациента с обязательной R-графией. В ходе исследования обращалось внимание на степень раздутия петель тонкой и толстой кишки, наличие газа, горизонтальных уровней и арок. Одновременно проводилась рентгенография органов грудной клетки, при которой оценивалось состояние органов грудной полости, наличие отдаленных метастазов в легких и средостении.

Компьютерная рентгеновская томография (КТ).

Компьютерная томография проводилась на спиральном рентгеновском компьютерном томографе фирмы SIEMENS «SOMFTOM Spirit» (производство Германия). В предоперационном периоде данный метод исследования проводился с целью определения локализации опухоли, взаимоотношения опухоли с другими органами, распространенность опухолевого процесса, а также для оценки вовлеченности в процесс регионарных лимфатических узлов из забрюшинного пространства и других органов.

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

Ультразвуковое исследования брюшной полости выполнялось с помощью ультразвуковых аппаратов Accuvix V 20 (производство Корея) и MINDRAY (производство Китай). УЗИ позволяет определить наличие или отсутствие метастазов рака ободочной кишки в печени, также распространенность в парааортальные лимфатические узлы, наличие или отсутствие выпота асцитической жидкости, экоструктуру образований (гетерогенность, гомогенность), а также инфильтраты.

Эндоскопические исследования.

В работе использовались следующие виды эндоскопических исследований:

- 1) ректороманоскопия;
- 2) фиброколоноскопия;
- 3) фиброгастродуоденоскопия.

Ректороманоскопия (RRS). Исследования выполнялись с помощью аппарата РЕ ВС-3-1 модель 632 (производство Россия). Данный метод позволяет оперативно обнаружить дополнительные образования в дистальных отделах ободочной и прямой кишки (полип, опухоль, копролит). При выявлении подозрительных образований выполнялась биопсия из соответствующих нескольких участков.

Фиброколоноскопия (ФКС). Выполнение фиброколоноскопии производилось с использованием фиброколоноскопа фирмы Karl Storz (производство Германия). Данный метод исследования позволяет конкретизировать, установить и уточнить уровень локализации опухоли, осуществить прицельную биопсию для проведения гистологического анализа, изучить состояние слизистой оболочки ободочной кишки, а также определить макроскопическую структуру и форму роста опухоли, степень стенозирования кишечника.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). Фиброгастродуоденоскопию проводили с использованием фиброколоноскопа фирмы Karl Storz (производство

Германия) с целью исключения или установления сопутствующих заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

2.9. Патоморфологические исследования

Гистологическое исследование удаленных патологоанатомических препаратов производилось на базе патолого-анатомической лаборатории с использованием криостата Leica TP-1200 (производство Германия). Для гистологической верификации диагноза биоптаты фиксировались и обрабатывались по общепринятой в гистологической практике методике и окрашивались гематоксилин-эозином.

2.10. Методы определения и оценки тяжести состояния больных

Важное значение в оценке тяжести состояния больного и в выборе тактики лечения при КРР, мы придавали распространённым в последнее время шкалам оценки тяжести состояния больных (APACHE II, SAPS), которые способствовали установлению степени тяжести патологического синдрома и определения прогноза течения болезни как в процессе хирургического вмешательства, так и в послеоперационный восстановительный период. С целью выявления метаболических нарушений и их коррекции использовали шкалы объективной оценки состояния пациентов (APACHE II, SAPS). Шкалы APACHE II и SAPS были использованы нами для объективной оценки тяжести состояния больных с раком прямой и ободочной кишки. Указанные шкалы позволяют своевременно выявить и оценить степень нарушения обменных нарушений, водно-электролитного и белкового баланса. Оценка состояния пациентов проводилась по шкалам объективизации - APACHE II и SAPS на основании результатов лабораторных анализов в предоперационном и раннем послеоперационном периодах. Для оценки общего состояния и степени тяжести больных в послеоперационный период и с распространенным гнойным перитонитом наиболее широкое распространение получили оценочные системы: APACHE II и III, SAPS и MIP (45, 48, 53, 60, 74).

Система APACHE II (Acute Physiological Chronic Health Evaluation - шкала оценки острых функциональных и хронических изменений), предложена W.A. Knaus et al.(1985) [174, 175]. Система APACHE обладает высокой достоверностью и прогностической значимостью, особенно для оценки риска летальности. Несмотря на высокую достоверность, имеются некоторые ограничения для ее широкого использования: отдельные показатели можно получить лишь в условиях многокомпонентного мониторинга и лабораторного контроля, доступных лишь для крупных лечебных учреждений; существует некоторая сложность расчета всех показателей, включая основные величины шкалы; не позволяет определить степень дисфункции или недостаточности отдельных систем и органов; система прогностически значима для группы больных, и не дает возможность полностью оценить прогноз у отдельного больного (74). Le Gall J.-R. et al. (1984), приняв за основу шкалу APACHE, предложили шкалу SAPS (Simplified Acute Physiological Score - упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений) с 14-ю лабораторными показателями и оценкой неврологического статуса по шкале Глазго (80). Шкала SAPS также имеет некоторые недостатки, которые включают: отсутствие поправок на сопутствующие заболевания; высокую специфичность для оценки благоприятного исхода заболевания и низкую специфичность в отношении прогноза летального исхода (74).

Несмотря на перечисленные недостатки шкал APACHE и SAPS, они обладают высокой прогностической точностью при оценке тяжести состояния больных с КРР, а также больных сепсисом и другими критическими состояниями. Согласно имеющимся литературным данным наиболее информативными для оценки тяжести состояния пациентов с колоректальным раком можно считать шкалы SAPS и APACHE II. Кроме того, немаловажное значение в таких исследованиях имеют определение уровня концентрации интерлейкина-6, определенной по методике ИФА. В свете современных представлений о системной воспалительной реакции выделяют два основных пути развития полиорганной недостаточности (ПОН). Первичная ПОН является прямым

результатом воздействия определенного повреждающего фактора любой этиологии; при этом признаки органной дисфункции проявляются рано. Вторичная ПОН развивается после латентной фазы и является результатом генерализованного системного ответа организма на повреждающий фактор, каким может быть интоксикация организма в результате злокачественного новообразования. Септический вариант ПОН также рассматривается как классическая органная недостаточность, проявление крайне тяжелого системного ответа организма на инфекционную инвазию. Оценка по системе APACHE II состоит из 3 частей: Экстренная оценка физиологических функций осуществляется с помощью 12 показателей, полученных в первые 24 часа нахождения больного в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Наибольшее отклонение от нормы каждого показателя, выраженная в баллах, суммируется для получения балльной оценки тяжести состояния пациента. Единственным, субъективным показателем этой части системы является шкала комы Глазго. При наличии какого-либо сопутствующего заболевания добавляли 2 балла плановым хирургическим больным; 5 баллов - в случае экстренного хирургического вмешательства, а также больным, перенесшим химиотерапевтическую или лучевую терапию в предоперационном периоде. Среди пациентов основной группы 64 человека (14,1%) в предоперационном периоде получали химиотерапевтическую или лучевую терапию. В контрольной группе химио- и лучевую терапию в до операционный период получали – 37 человек (9,5%). Возрастной фактор (пожилые больные) добавлял к тяжести состояния больных 2 - 5 баллов. При анализе итоговой оценки по шкале APACHE II, выраженное в баллах, у пациентов обеих групп была установлена тяжесть состояния от 3 до 15 баллов, что было обусловлено тяжестью и стадией основного патологического процесса, выраженностью сопутствующей патологии, последствиями лучевого и/или химиотерапевтического лечения. Выборочные исследования по обеим группам представлены в представленной таблице (табл. 12).

1.Значение возраста оценивается по 6-балльной шкале.

2. Значение сопутствующих заболеваний оценивается по пяти дополнительным критериям в зависимости от вовлечения основных систем организма в патологический процесс.

3. Окончательный результат тестирования по АРАСНЕ II определяется по сумме баллов трех основных составных частей шкалы: $A + B + C =$ от 0 до 71 в зависимости от тяжести состояния больного.

Таблица 12.

Распределение больных в зависимости от тяжести общего состояния

Группы больных	3-6 баллов	7-10 баллов	11-15 баллов
Основная n=64	16	30	18
Контрольная n=37	11	17	9

Так как по шкале АРАСНЕ II нет возможности проследить динамику тяжести состояния больного с КРР, параллельно использовалась система SAPS (simplified acute physiology score).

Оценка неврологического статуса в приведенных системах осуществляется при помощи шкалы комы Глазго, которая содержит оценку трех критериев (открытие глаз, двигательный ответ и речевая реакция) и касается только комы при черепно-мозговой травме. В дальнейшем эта шкала была модифицирована для комы любой этиологии и получила название шкала оценки Глазго. Интерпретация этой шкалы выглядит следующим образом: 15 баллов - ясное сознание, 13 - умеренное оглушение, 12 - глубокое оглушение, 8 - 10 - ступор, 6 - 7 - умеренная кома, 4 - 5 - глубокая кома, 3 балла - смерть мозга.

2.11. Методы комплексной профилактики и лечения осложнений у больных колоректальным раком в послеоперационном периоде

В программу комплексной профилактики и лечения послеоперационных осложнений у больных КРР включали общепринятые стандарты. В программу, в частности, были включены:

1. Профилактическое применение антибиотических препаратов (АБП) больным КРР в предоперационном периоде без клинических и лабораторных проявлений инфекции предполагает предотвращение возможного развития воспалительных процессов бактериального генеза, преследуя основную цель по снижению частоты раневой инфекции. Наряду с этим, преследуется цель по минимизации влияния антибиотиков на нормальную микрофлору кишечника путем оптимизации схемы назначений и подбора нужных антибиотиков (Козлова С.Н., 2009). Применяемая нами схема АБП для профилактики раневых инфекций включала: цефазолин 2,0 г, в/в - первая доза за 40 мин до операции; вторая - через 4 часа после завершения операции. Антибактериальная терапия в послеоперационном периоде проводилась в течение 5-6 дней цефалоспоридами III-IV поколения в сочетании с метронидазолом или аминогликозидами II-III генерации, по показаниям (Коротков А.М., 2004; Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., 2006).

2. Коррекция водно-электролитного обмена и КОС по Мусаевой Т.С. (2006).

3. Коррекция метаболических расстройств путем использования известных энергетических материалов - углеводов, аминокислот, жировых эмульсий и витаминов, а также комбинированных препаратов Оликлиномель (B-Braun) и Кабивен (Fresenius-kabi) Обухова О.А. и соавт., 2009).

4. Применение сбалансированного энтерально-парентерального питания по Завертайло Л. Л. и соавт. (2007).

5. Гормональная терапия применялась в зависимости от фазы патологического процесса и вида сопутствующей патологии: в катаболической -

инсулин, в анаболической - анаболические стероиды, глюкокортикоиды (Евфорицкий С.Ю., 2004).

6. Коррекция сердечно-сосудистой системы и респираторная терапия осуществлялись по общепринятым в реаниматологии показаниям инфузионно-трансфузионная терапия, вентиляционная поддержка и оксигенотерапия (Гельфанд Б. Р. и соавт., 2006).

7. Стимуляция кишечника комбинированным методом: фармакологическая (4% КС1, прозерин), проведение продленной эпидуральной блокады (Горобец Е.С. и соавт., 2009).

8. Лечение синдрома эндогенной интоксикации при развитии гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде наряду с другими неспецифическими методами осуществлялось путем раннего использования плазмафереза, позволяющего снизить степень эндотоксемии и активно воздействовать на внутреннюю среду путем замены плазмы больного донорской плазмой и плазмозаменителями (Евфорицкий С.Ю., 2004).

9. Селективная деконтаминация толстого кишечника в предоперационном периоде путем назначения ципрофлоксацина в дозе 400 мг/сут и эрсефурил 440 мг/сут *per os*, препаратов, преимущественно выделяющихся через слизистую кишечника, в сочетании с флюканазолом 100 мг/сут (Гельфанд Б.Р. и соавт., 2005; Ефименко Н.А. и соавт., 2007; Голуб А.В. и соавт., 2007).

В комплексную программу интенсивной терапии, проводимой с целью профилактики и лечения больных КРР по разработанной методике, входило:

1. С целью иммунопрофилактики накануне оперативного вмешательства назначался рекомбинантный ИЛ-2 человека (Ронколейкин) в дозе 500000 Ед. в виде в/м введения по 1 мл. (в течение 3-х дней до операции и на 5 - 7 дни после операции). Одновременно с ронколейкином для потенцирования иммунного статуса назначался иммуномодулятор циклоферон (ИЦ) в виде ежедневных в/мышечных инъекций по 1 мл в дозировке 125 мг активного вещества (меглумина акридонацетата) на курс 10-12 инъекций. Эффективность действия этих иммуномодуляторов определились в динамике наблюдения больных как в

предоперационный период, так и после проведенного хирургического вмешательства.

2. Включение антиоксидантной и антигипоксантами терапии с применением цитофлавина в дозе 30,0 мг. на 5% растворе глюкозы по 200,0 мл в виде в/в инъекции в течение первых трех-четырёх послеоперационных суток.

3. Назначение традиционной интенсивной трансфузионной терапии по стандартам, принятым в хирургических клиниках.

Все больные, поступившие с колоректальным раком, нуждались в интенсивной и целенаправленной предоперационной подготовке в соответствии с общепринятыми принципами. Продолжительность и содержание этой подготовки определялись состоянием больного и срочностью показаний к операции. Предоперационная подготовка всех пациентов начиналась с момента поступления их в стационар.

В соответствии с дизайном исследования и в зависимости от возраста больных и тяжести состояния, объема и локализации опухоли, наличия и степени распространения метастазов и сопутствующих заболеваний всем больным, оперированным по поводу колоректального рака, были проведены различные виды обезболивания - эндотрахеальный наркоз, эпидуральная анестезия, спинальная анестезия, сочетанная и комбинированная анестезия.

Характер хирургического вмешательства определялся индивидуально с учетом всего комплекса клинико-лабораторных и инструментальных исследований. В зависимости от общеклинического состояния больных, возраста, наличия отягощающих факторов и осложнений по показаниям и сугубо индивидуально осуществлялись следующие виды хирургических операций: резекция сигмовидной кишки, гемиколэктомия справа, гемиколэктомия слева, резекция поперечно-ободочной кишки, резекция слепой кишки, брюшно-промежностная эстирпация, передняя резекция прямой кишки, сигмостомия, трансверзостома, обходной анастомоз, цекостомия, пробная лапаротомия. Такой объем оперативного вмешательства был определен и выполнен в зависимости от

оперативной необходимости и строгим индивидуальным показаниям, с учетом крайней тяжести состояния больных по балльной системе.

2.12. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с соблюдением современных принципов математического анализа, принятых в медико-биологических научно-исследовательских работах (Гланц С., 1999; Самородская И.В., 2002) и согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных (Болякина Г.К., 2002; Царенко С.В., 2003; Воробьев К.П., 2007).

Обработка полученных данных и вычисления проведены на компьютере Intel® Core™ 2 Duo CPU с использованием компьютерного блока программ Primer of Biostatistics Version 4.03 by Glantz SA и необходимых прикладных электронных таблиц Exell 2000.

Определялись следующие статистические характеристики: среднее арифметическое (M), ошибка среднего арифметического (t), стандартное отклонение (a), Т-критерий Вилкоксона (и), коэффициент корреляции Спирмена (гс).

Корреляционный анализ был произведен с помощью коэффициента нормальной ранговой корреляции Спирмена (Гланц С., 1999). Различия признавались значимыми в случае разницы при $p < 0,05$.

Показатели среднего значения величины анализируемых выборок полученных данных были представлены с 95% доверительным интервалом. Статистический анализ результатов полученных данных проводился с использованием параметрического критерия (t) Стьюдента. Различия анализируемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows.

ГЛАВА 3.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

3.1. Степень тяжести и стадии заболевания больных

У всех больных с различными стадиями опухолевого процесса толстого кишечника при поступлении в хирургический стационар определение степени тяжести проводилось на основе оценки шкалы APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Knaus W.A. et al., 1985). Шкала APACHE II учитывала возраст больных и наличие у них грубой сопутствующей патологии, как то иммунодефицитные состояния, вызванные перенесенной ранее химио- и/или лучевой терапии, длительно получаемой заместительной гормональной терапии; наличие органной дисфункции ряда органов и систем, представленной, в частности, сопутствующей печеночной недостаточностью (цирроз печени, портальная гипертензия, кровотечение из варикозно расширенных вен в анамнезе); сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью (хронические, обструктивные и реструктивные заболевания легких, легочная гипертензия, хроническая дыхательная недостаточность); сопутствующей почечной недостаточностью и пр.

При прогнозировании успешности предстоящего оперативного вмешательства у больных с КРР необходимо учесть комплекс индивидуальных характеристик организма пациента – компонентов функционального состояния. Основной гипотезой нашего исследования, явилось положение о том, что при прочих равных условиях результаты оперативного вмешательства и течение послеоперационного периода у больных с раком толстого отдела кишечника будет напрямую зависеть от исходных особенностей их функционального состояния. Эти же особенности явились для нас отправной точкой при определении индивидуальной стратегии предоперационных лечебно-восстановительных мероприятий.

На наш взгляд, наиболее важным для решения отмеченных задач является детальная характеристика энергетического, активационного и личностного компонентов функционального состояния больных КРР, поскольку эти факторы определяют сохранность физиологических и психических резервов пациентов и, следовательно, - общий реабилитационный потенциал их организма. Проведенный анализ литературы показал, что стройно разработанной системы лечебно-реабилитационных мероприятий у больных КРР в предоперационный период в настоящее время практически отсутствует, а внимание практикующих онкохирургов заострено, в основном, лишь на совершенствовании техники проводимых хирургических операций.

Исходя из вышеизложенного, все обследованные больные с КРР по тяжести общего состояния (по шкале АРАСНЕ II) были условно разделены по балльному принципу на группы: от 3 до 15 баллов (табл. 13).

Как видно из представленной таблицы, среди 455 больных колоректальным раком тяжесть состояния в 3-6 баллов по шкале АРАСНЕ II было отмечено в 127 случаях (27,9%). Со степенью тяжести от 7 до 10 баллов количество больных составило 235 (51,7%), а со степенью тяжести от 11 до 15 баллов количество больных составило 93 человека (20,4%). Окончательный результат тестирования по шкале АРАСНЕ II определяли суммой баллов и ее трех составляющих частей.

Таблица 13

Распределение пациентов согласно степени тяжести, определяемой по шкале АРАСНЕ II до хирургического лечения

Группа	Степень тяжести в баллах			Всего больных
	3-6 баллов	7-10 баллов	11-15 баллов	
Основная	127	235	93	455
Итого (%)	(27,9%)	(51,7%)	(20,4%)	(100%)

Больные с тяжестью общего состояния 7-10 баллов имели более высокий уровень среднего систолического артериального давления $134,5 \pm 1,24$ мм рт.ст., а при показателях от 11 до 15 баллов – $138,3 \pm 1,16$ мм рт.ст. Такие показатели могут быть обусловлены сопутствующей артериальной гипертензией, значительной активацией катаболических процессов и отчетливыми изменениями со стороны функциональных параметров основных систем гомеостаза. При этом величина ЧСС при степени тяжести в 7-10 баллов составляла $86,6 \pm 0,99$ /мин., а при степени тяжести в 11-15 баллов – 110-111/мин. (табл. 14).

Величина креатинина у больных данной подгруппы достоверно повышалась на $19 \pm 0,96$ мкмоль/л (на 24,5%) по отношению к показателям здоровых доноров и была в пределах $96,4 \pm 1,57$ мкмоль/л, содержание одного из основных электролитов плазмы крови - Na^+ - повышалось до $140,9 \pm 0,03$ ммоль/л, уровень K^+ достоверно не отличался от показателей здоровых доноров - $4,4 \pm 0,28$ ммоль/л. При этом наблюдалось повышение уровня лейкоцитов крови на $2,7 \pm 0,14 \times 10^9$ и повышение температуры тела на $0,7 \pm 0,01^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$). (табл. 14).

Среди больных с тяжестью состояния 7-10 баллов 11 человек перенесли предоперационную лучевую терапию в первой группе и 9 во второй группе, что добавило к тяжести их состояния по 2 балла.

При оценке больных, со степенью тяжести по шкале APACHE II от 11 до 15 баллов, отмечались значительные отклонения показателей общего состояния больных от показателей нормальных величин, выраженных системной воспалительной реакцией, предельной интенсификацией катаболических процессов, т.е. глубокими нарушениями со стороны всех жизнеобеспечивающих систем гомеостаза. Больные имели в качестве сопутствующей патологии три и более конкурирующих диагнозов.

У данной категории больных в абсолютном большинстве случаев имелись клинико-лабораторные проявления органных расстройств различного проявления. Так ЧСС и САД повышались достаточно высоко - на 36% ($p < 0,05$),

что в 1,5 раза превышало данный показатель в норме. ЧДД достоверно не изменялась (табл. 14).

Таблица 14.

Характеристика степеней тяжести у больных колоректальным раком по шкале APACHE II ($M \pm m$)

№ п/п	Критерии показателей	Контроль, норма	3-6 баллов (n=127)	7-10 баллов (n=235)	11-15 баллов (n=93)
1	ЧСС, мин-1	83±2,24	85,2±1,42	86,6±0,99	110,9±4,11
2	ЧДД, мин-1	17,2±0,32	17,5±0,19	18,1±0,75	18,8±0,43
3	САД, мм рт ст	83,9±2,81	109±2,19	134,5±1,24*	138,3±1,16**
4.	Температ. С	36,5±0,07	36,5±0,03	37,2±0,02*	37,8±0,06**
5.	Креатинин, мкмоль/л	77,4±2,53	82,8±2,23	96,4±1,57*	114±4,58**
6.	Лейкоциты	4900±0,33	6700±0,21	7200±0,19*	8800±0,56**
7.	pH артер. крови	7,39±0,01	7,39±0,01	7,39±0,01	7,23±0,03*
8.	раО ₂ , мм.рт.ст.	88,9±1,34	80,6±0,58	77,9±0,59	74,3±0,62*
9.	Na ⁺ плазмы, ммоль/л	136,3±1,04	141±0,39	140,9±0,03	142,8±0,73
10.	K ⁺ плазмы, ммоль/л	4,2±0,17	4,1±0,06	4,4±0,28	3,9±0,12*
11.	HCO ₃ , ммоль/л	27,4±0,82	26,2±0,63	26,8±0,26	28,6±0,72
12.	Гематокрит, %	35,9±0,82	35,8±0,78	35,7±0,49	33,9±1,24

Примечание: * $P < 0,05$ изменение показателей степени тяжести общего состояния по сравнению с показателями больных (3-6 баллов); ** $P < 0,05$ изменение показателей степени тяжести общего состояния по сравнению с показателями больных (7-10 баллов).

У больных с КРР со степенью тяжести 11-15 баллов развивались значительные изменения со стороны лабораторных показателей. При этом отмечалось повышение уровня креатинина в плазме крови на 34,4% по сравнению с показателями в норме ($p < 0,05$). При определении газов крови у больных отмечалось смещение рН крови в сторону ацидоза на $16 \pm 0,02$ ед, снижение $p\text{aO}_2$, мм.рт.ст. артериальной крови на 6,2%, склонность к увеличению HCO_3 на 3,25% (таблица 14).

Достоверное повышение уровня лейкоцитов до 95,6% по сравнению с показателями нормы может свидетельствовать о формировании системной воспалительной реакции уже в предоперационном периоде, а также о снижении реактивного противовоспалительного потенциала у онкологических больных при увеличении тяжести состояния за счет прогрессирования сопутствующей патологии. Кроме того, это может быть за счет перенесенной в прошлом предоперационной химио- или лучевой терапии.

Anthony T. et al. (2003) связывают количество осложнений в раннем послеоперационном периоде со стадией опухолевого процесса. В то же время другие исследователи (Pansini G.C. et al., 2004) утверждают, что количество осложнений не связано со стадией или тяжестью основного онкологического заболевания.

Стадийность опухолевого процесса при колоректальном раке, как и при опухолевых процессах иных локализаций, принято определять по системе TNM-критериям, с учетом соответствующих размеров опухоли и степени распространенности опухолевого процесса в виде различных метастазов: T1-2N0M0; T3-4N0M0; люб.ТO1-2M0; люб.ТK1-2M1. Чаще всего наибольшее количество среди поступивших больных с КРР был обнаружен опухолевый процесс с III и IV стадиями развития. По мнению многих исследователей это могло явиться, как правило, следствием поздней обращаемости пациентов с колоректальным раком за квалифицированной медицинской помощью.

3.2. Некоторые показатели иммунитета организма у больных КРР.

Согласно многочисленным исследованиям последних лет воспалительные и спаечные процессы в малом тазу у больных КРР, приводящие к различного рода осложнениям в виде непроходимости кишечника, развитию эндогенной интоксикации организма и иммунодефициту вторичного (приобретенного) типа, являются, как правило, следствием проведенных в прошлом каких-то медикаментозных, химио- и лучевых терапий. По тяжести течения и медикосоциальным последствиям подобные осложнения у таких больных протекают весьма болезненно, длительно и занимают одно из ведущих мест в структуре осложнений при онкологических заболеваниях. При этом чаще всего нарушаются функциональные свойства иммунокомпетентных клеток организма, что способствуют развитию различного рода осложнений при КРР. По данным отечественных и зарубежных авторов на современном этапе приоритет в вопросах профилактики осложнений при хирургических вмешательствах у больных с КРР отдается нормализации иммунологического гомеостаза организма. В этой связи многие исследователи проявляют большой интерес к нормализации нарушенных функций иммунного статуса организма больных при КРР. Причем, многие исследователи считают, что для более эффективной нормализации показателей иммунитета иммунокорректирующие мероприятия следует провести до хирургической операции по удалению опухоли. Поэтому разработка новейших лечебно-корректирующих технологий, направленных на восстановление функциональных резервов организма, с последующей постоперационной реабилитацией больных является основной стратегией современной онкологии и восстановительной медицины (92, 122, 178, 233). Анализ современных достижений в области восстановительной медицины в онкологической практике свидетельствует о преимущественном использовании физических, немедикаментозных средств при лечении спаечных процессов в области малого таза, направленных на восстановление функциональной состоятельности организма больного. За последние годы широкое распространение в клинической

практике получило применение иммуномодуляторов различного типа, способствующих эффективному действию на организм в виде противовоспалительного, обезболивающего, эффектов с улучшением обменных процессов, регенерации тканей и нормализацией иммунного статуса организма. В наших исследованиях, у больных КРР в предоперационный период были определены такие информативные показатели онкомаркеров в комплексе с воспалительными процессами в организме, какими являются системы интерферона (ИФ) и макрофагов, а также фракции Т- и В-лимфоцитов с их субпопуляциями. Снижение уровня сывороточного ИФ, наряду с функциональными нарушениями фагоцитарной активности могут служить серьезным усугубляющим фактором в процессах реабилитации больных после проведенных хирургических манипуляций у больных с КРР. На представленном рисунке 2 приводятся усредненные графические данные по содержанию сывороточного ИФ, полученного выборочно из крови 38 больных КРР (18 мужчин и 20 женщин) до непосредственного начала оперативного вмешательства (рис. 2). Как видно из представленного графического рисунка 2, у больных КРР отмечено значительное снижение уровня сывороточного ИФ (на 16 условных единиц – УЕ) по сравнению с физиологической нормой: 72 УЕ против 88 УЕ в норме, определенное у здоровых доноров. Система ИФ, наряду с макрофагами играет важную роль в процессах восстановления организма при различных патологических состояниях, гнойно-воспалительных процессах и нарушениях гомеостаза (рис.2). Отклонения со стороны Т-клеточного звена иммунитета, выражались в уменьшении процентного и абсолютного содержания CD4-лимфоцитов, а также некоторое уменьшение процентного содержания CD3, CD25-клеток и клеток, экспрессирующих поздние маркеры активации (HLA-DR). При этом отмечено повышение количества NK-клеток (CD16), цитотоксических лимфоцитов (CD8) и клеток-индукторов фракции CD95 фактора апоптоза. Все это свидетельствует об интоксикации организма за счет метаболизма в клетках и тканях в результате

развития опухолевого процесса в организме с последующей активизацией в тканях воспалительных явлений и спаечных процессов.

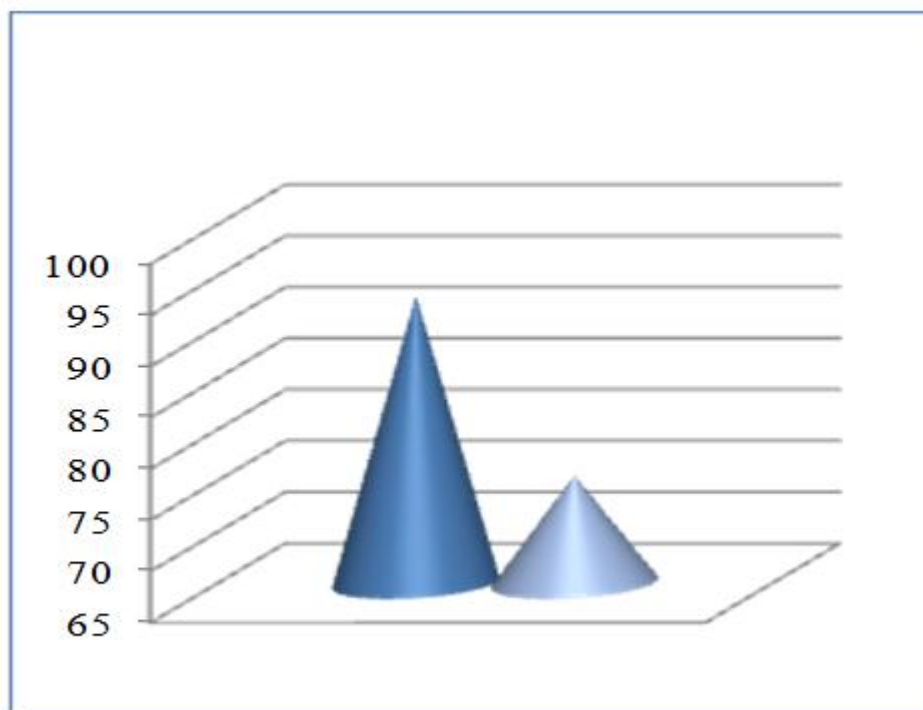


Рис. 2. Уровень сывороточного ИФ у больных КРР.

Примечание: слева - уровень ИФ в норме

Обобщенные результаты этих исследований, касающихся определения иммунофенотипированных Т-лимфоцитов и их субпопуляций у больных КРР по соответствующим выборочным группам (мужчин и женщин) до хирургического лечения представлены в приводимой ниже таблице (Табл.15).

Таблица 15.

Показатели иммунофенотипированных Т-лимфоцитов у больных КРР до лечения ($M \pm m$).

Показатели фракций Т-лимфоцитов	Исследованные группы пациентов	
	1	2
	Физиологическая норма	Показатели до лечения
CD3	$60,0 \pm 5,7$	$55,8 \pm 4,7^*1$
CD4	$42,0 \pm 4,2$	$35,6 \pm 3,9^*1$
CD8	$21,6 \pm 2,4$	$23,1 \pm 2,2^*1$
CD16	$11,1 \pm 1,2$	$14,2 \pm 1,5^*1$
CD25	$6,3 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,3^*1$
CD95	$9,9 \pm 1,3$	$14,3 \pm 2,2^*1$
HLA-DR	$29,9 \pm 3,0$	$23,2 \pm 1,8^*$

*Примечание: *отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.*

Из показателей, характеризующих В-систему иммунитета у больных КРР, было отмечено уменьшение процентного и абсолютного содержания CD22-лимфоцитов, повышение в сыворотке крови концентрации IgM и IgA. В то же время количественное содержание IgG практически не претерпевало отклонений от нормальных показателей. Сводные выборочные результаты этих исследований представлены таблице 16.

Результаты этой серии исследования могут служить, по нашему мнению, одной из весомых предпосылок снижения возможной вероятности развития различного рода осложнений у больных КРР после намечаемых обширных хирургических вмешательств по удалению опухоли. Иммунологическая коррекция ряда показателей резистентности организма может предотвратить усугубление спаечно-воспалительных процессов в органах малого таза, что будет способствовать нормализации кишечной проходимости у пациентов после проведенных радикальных хирургических вмешательств по поводу КРР.

Таблица 16.

Показатели В-системы иммунитета у больных КРР до лечения ($M \pm m$).

Показатели фракций В-лимфоцитов	Исследованные группы пациентов	
	1	2
	Физиологическая норма	Показатели до лечения
CD22	$14,0 \pm 1,4$	$8,3 \pm 1,0^{*1}$
IgA	$2,0 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,9^{*1}$
IgM	$1,21 \pm 0,12$	$1,3 \pm 0,04^{*1}$
IgG	$9,5 \pm 0,2$	$9,3 \pm 0,3^{*1}$

*Примечание: *отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.*

Полученные данные могут служить, по нашему мнению, одной из весомых предпосылок снижения вероятности усугубления спаечно-воспалительных процессов и кишечной непроходимости у пациентов после проведенных радикальных хирургических вмешательств по поводу КРР.

Таким образом, предоперационная восстановительно-корректирующая терапия больных КРР, осложненным спаечными процессами, эндогенной интоксикацией организма и непроходимостью кишечника, определяются явлениями этиопатогенетического характера, направленными на нормализацию некоторых угнетенных показателей иммунитета. Это в свою очередь может сопровождаться активизацией в свойствах биологических мембран, функционировании клеток, направленных на подавление обостренных симптомов основного заболевания.

Данные мировой литературы свидетельствуют, что нормализация иммунологических показателей повышает эффективность восстановительной терапии, стимулирует неспецифические механизмы защиты организма и, в целом, способствует купированию спаечного процесса с восстановлением проходимости кишечника. При этом в значительной мере эффективнее восстанавливается психо-эмоциональный статус больных, что подтверждается устранением личностной и ситуационной тревожности (по тесту Спилберга-Ханина), а также улучшением самочувствия, активности и настроения (САН) на основании опросника (166, 199, 212, 233).

3.3. Общие принципы предоперационной подготовки больных КРР

Все больные, поступившие на лечение в стационар по поводу колоректального рака, нуждались в интенсивной, тщательной и целенаправленной предоперационной подготовке. Содержание и продолжительность этой подготовки определялись состоянием больного и срочностью показаний к операции.

Предоперационная подготовка всех пациентов начиналась с момента поступления их в стационар. В тех случаях, когда пациенты нуждались в экстренном оперативном вмешательстве, в течение ближайших 2-4 часов проводилась срочная предоперационная и интенсивная подготовка:

1. декомпрессия верхних отделов желудочно-кишечного тракта;
2. очищение кишечника;
3. нормализация АД;

4. коррекция интеркуррентных заболеваний;

Одновременно и параллельно с указанными мероприятиям проводились следующие исследования:

1. лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, электролиты крови, белки, билирубин крови, креатинин и мочевины крови, исследовалась сыворотка крови на уровень ИЛ-6 и других показателей иммунитета (описанных выше);

2. инструментальные исследования: обзорная рентгенография органов грудной и брюшной полостей, ирригография, фиброколоноскопия, ультразвуковая, компьютерная и магнитноядерная томография и другие физикально-инструментальные методы, которые могли быть использованы по показаниям и по необходимости.

Исходя из имевшихся у пациентов нарушений гомеостаза и в зависимости от степени кишечной непроходимости, первейшими и основными задачами инфузионно-трансфузионной терапии на этапе предоперационной подготовки пациентов были следующие:

1. стабилизация кровообращения;
2. коррекция нарушений водно-электролитного баланса;
3. коррекция нарушений кислотно-щелочного равновесия;
4. устранение анемии и интоксикации;
5. ликвидация гипо- и диспротеинемии;
6. восполнение дефицита витаминов и микроэлементов.

Инфузионно-трансфузионная терапия проводилась целенаправленно в зависимости от степени непроходимости толстого отдела кишечника, характера сопутствующих заболеваний, степени и глубины выраженности интоксикационного синдрома, а также и объема предстоящего оперативного вмешательства. Исходный патофизиологический фон служил основой для выбора качественного и количественного состава растворов для проведения инфузионной манипуляции.

При декомпенсированной кишечной непроходимости, на почве опухоли ободочной кишки, в особенности при наличии обширных метастазов в ближайшие органы и ткани, у большинства таких больных, как правило, выявлялась гиповолемия с депрессивным синдромом в различной степени выраженности. С целью коррекции у больных такого состояния были использованы соответствующие стабилизирующие препараты и компоненты крови, а также коллоидные и кристаллоидные растворы, предназначенные для нормализации нервно-эмоционального фона. При выявлении гипо- и диспротеинемии использовались обычные альбумин содержащие растворы и протеины на основе физиологического раствора или глюкозы.

Для восполнения дефицита жидкости во внеклеточном пространстве и для нормализации водно-электролитного баланса использовали осмотически активные препараты с декстранами. Восполнение энергозатрат осуществлялось из расчета суточной потребности организма, которая составляет 3 000 ккал. 2/3 этой потребности восполняется за счет введения концентрированных растворов глюкозы, остальная 1/3 часть - за счет жировых эмульсий (20% раствор интралипида, липофундина и т. п.). Инфузии концентрированных растворов глюкозы периодически чередовались с вливаниями раствора Рингера, Рингера-Локка или изотонического раствора хлорида натрия. При таком условии, и при инфузии соответствующих адекватных количеств белковых препаратов, возможно добиться более полноценного обеспечения нормальных процессов утилизации аминного азота и, как итог, улучшение пластических процессов мышечно-тканевой системы организма. При этом объем инфузионных препаратов, содержащих углеводы и жиры, может достигать до 500 мл в сутки. Важным обстоятельством при этом было соблюдение соотношения объемов вводимых белковых и небелковых препаратов. Такое соотношение составляло 1 к 3 по объему.

При уменьшении числа белковых препаратов возможно развитие такого осложнения, как интерстициальный отек легких. Кроме этого, необходимо

соблюдать последовательность введения растворов и их совместимость. В наших исследованиях показаниями к переливанию донорской крови и ее компонентов служили дефицит циркулирующей крови более 20% и уровень гематокрита менее 28.

Для коррекции нарушений в минеральном обмене вводились препараты калия, натрия, магния и др. При проведении мероприятий по коррекции анемии осуществляли переливание донорской крови или эритроцитарной массы в сочетании с коллоидными и кристаллоидными растворами кровозаменителей. Если прогрессирующая анемия была обусловлена гемодилюцией, а не кровопотерей, то применялись отмытые или размороженные эритроциты.

Для коррекции кишечной гипоксии использовали один из наиболее эффективных антигипоксантов - инфузионный полифункциональный препарат, солевой раствор мафусола. Препарат обладает эффективными стимулирующими и адаптационными механизмами клетки к гипоксии. Механизм действия мафусола осуществляется за счёт активных инверсивных превращений системы сукцинат-фумарат-малата, что сопровождается генерацией АТФ в клетках, с улучшением биоэнергетики слизистой оболочки кишечной стенки и соответствующей коррекцией гипоксии на клеточном уровне. Основным компонентом мафусола является фумарат натрия, который представляет собой промежуточный субстрат из цикла Кребса. Фумарат натрия выполняет роль триггера, который, в зависимости от концентрации кислорода, регулирует течение конечных реакций цикла Кребса, где, как уже было отмечено выше, функционируют механизмы адаптации клетки к гипоксии.

Немаловажное значение в предоперационном периоде у больных с КРР придавалось тщательной подготовке желудочно-кишечного тракта, которая заключалась в полной механической очистке ободочной кишки. У больных с раком ободочной кишки при наличии компенсированной и/или субкомпенсированной обтурационной непроходимости определенных участков кишечника, удаление каловых масс из ободочной кишки достигалось применением

различного рода слабительных средств и очистительных клизм. При этом больным назначали бесшлаковую диету. В качестве слабительных средств обычно использовались препараты растительного происхождения и касторовое масло. Накануне вечером перед операцией назначались 50-60 грамм касторового масла, а утром, непосредственно перед операцией, проводились очистительные клизмы, по возможности с максимальной эвакуацией кишечного содержимого.

Кроме того, с целью механической очистки кишечника от содержимого каловых масс использовали препарат «Фортранс». Данное средство, увеличивая осмотическое давление в кишечнике, оказывает слабительное действие на гладкую мускулатуру кишечника. При этом соли, входящие в состав препарата, препятствуют нарушению водно-электролитного баланса организма. Пациенты принимали препарат однократно вечером накануне операции. После приема данного препарата обычно отмечалась достаточно хорошая очистка кишечника с последующей подготовкой больного к предстоящей операции.

В тех случаях, когда у пациентов отмечались выраженные явления декомпенсированной обтурационной непроходимости определенных участков кишечника, слабительные средства не применялись. Тем не менее, у пациентов, которые нуждались в экстренном оперативном вмешательстве, даже при наличии декомпенсированной обтурационной непроходимости определенных участков кишечника, также применялись очистительные клизмы для освобождения дистальных отделов ободочной кишки. Кроме того, при декомпенсированной непроходимости кишечника в обязательном порядке проводилась манипуляция, направленная на полную аспирацию желудочного содержимого.

Кроме вышеперечисленных мероприятий по подготовке больных к предстоящему оперативному вмешательству, осуществлялись коррекции интеркуррентных заболеваний с привлечением соответствующих специалистов – консультантов: терапевта, кардиолога, эндокринолога, невролога, уролога, гинеколога и других специалистов по необходимости и по мере надобности.

Особое внимание обращалось на наличие у больных проблем со стороны сердечно-сосудистой системы – гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклеротический кардиосклероз (АСК) и другие отклонения от нормы. Такие больные за все время предоперационной, операционной и, в особенности, после проведенного оперативного вмешательства находились под внимательным контролем специалистов-кардиологов с целью оказания своевременной квалифицированной и профессиональной помощи в случае возникшей необходимости. В обязательном порядке обращалось внимание на окраску кожных покровов, температуру тела, количество сердечных сокращений и АД. Всем больным непосредственно в палатах методом ЭКГ в обязательном порядке проверяли функциональное состояние сердечной деятельности.

Определялись также особенности функционального состояния (ФС) больных с локализованным и местно распространенным КРР на предоперационном этапе. У большинства пациентов при обследовании отмечены выраженные тенденции к централизации сердечного ритма, что подтверждается выдвинутой многими исследователями положением о повышенном нервно-эмоциональном напряжении у пациентов до операции, что во многом определяет ФС пациентов и их эмоциональный статус. Установлено, что характерными особенностями психического статуса больных КРР являются нарушения регуляторных компонентов когнитивной деятельности больных при восприятии ими провоцирующей информации медицинской тематики и высокий уровень их импульсивности. Степень выраженности данных личностных факторов обратно коррелирует с уровнем общего реабилитационного потенциала больных. Подобный статус личностных факторов нами учитывался при оценке особенностей регуляторных компонентов когнитивной деятельности пациентов в условиях восприятия провоцирующей информации медицинской тематики с расчетом выраженности ипохондрии и импульсивности (Петрова Н.А., 2004).

Указанные психофизиологические методы исследования позволили оценить энергетический, активационный и личностный компоненты ФС больных в качестве детерминанта при подготовке больного к операции, во время оперативного вмешательства, в раннем послеоперационном периоде, а также при последующем восстановительном лечении, с учетом всего комплекса проводимых реабилитационных мероприятий и потенциала организма самого больного.

Важное внимание в нашей работе обращалось также на вентиляционные способности легких у больных КРР. У большинства больных (62,3%) как мужского, так и женского пола было отмечено умеренно выраженное снижение вентиляционной способности легких, что определялось нами с использованием метода спирографии, выполненное непосредственно у постели больного. Показатели спирографии учитывались нами при выборе способа и длительности проведения интубационного интратрахеального наркоза. Определялись также наличие бронхо-легочной патологии, отеков нижних конечностей, вздутие живота, асцита, симптомов раздражения брюшины, дизурии и других усугубляющих основное заболевание патологических состояний.

Из клинико-лабораторных показателей в предоперационный период исследовали как общий анализ крови, так и биохимические показатели. В частности, исследовались следующие биохимические показатели: глюкоза в крови в ммоль/л; амилаза в Ед/л; билирубин по трем показателям (общий, прямой и непрямой) в мкмоль/л; мочевины сыворотки в ммоль/л; креатинин в мкмоль/л; мочевая кислота в мкмоль/л; железо сыворотки в мкмоль/л; общий белок г/л; альбумин г/л; общее количество свободного калия в сыворотке в ммоль/л; общее количество свободного натрия в сыворотке в ммоль/л.

При исследовании системы гемостаза обращали внимание на следующие показатели: протромбиновое время в сек.; протромбиновый индекс в %; фибриноген г/л; тромбиновое время в сек.

При исследовании клинического анализа крови больных в предоперационный период в первую очередь обращалось внимание на такие показатели, как лейкоциты, нейтрофилы, моноциты, базофилы, эозинофилы, эритроциты, гемоглобин, лимфоциты, тромбоциты. При существенных отклонениях отмеченных показателей от нормы осуществлялись мероприятия, направленные на коррекцию показателей с приближением до физиологической нормы.

Принципиально важное значение в нашей работе придавалось также показателям клеточного и гуморального иммунитета и цитокиновому фактору. Исследования состояния иммунной системы больных КРР с различными степенями тяжести по шкале APACHE II (от 3 до 15 баллов) показали, что изменения иммунологической реактивности у лиц с данной патологией обусловлены сдвигами как клеточного, так и гуморального иммунитета. Оценка иммунологического статуса проводилась у больных с гистологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы толстого кишечника при поступлении в стационар до момента проведения интенсивной терапии и хирургического вмешательства.

Анализ исходных изменений иммунитета, с отклонениями в системе ИФ и фагоцитарной активности, цитокинового профиля и антиоксидантной защиты у больных КРР свидетельствовал об угнетении гуморального звена иммунитета с достоверным уменьшением абсолютного количества В-лимфоцитов, а также тенденцией к повышению концентрации цитокинов.

Нарушение клеточного иммунитета проявлялось в виде угнетения фагоцитоза в 1,3 раза ($p < 0,05$), снижения уровня сывороточного ИФ в 1,3 раза, моноцитов на 31,2% с одновременным достоверным повышением уровня лимфоцитов в периферической крови на 17% ($p < 0,05$), достоверное снижение плазменной концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 ρ в 2,3 раза, а также уровня сывороточного интерферона.

Исходный цитокиновый профиль больных характеризовался достоверным превышением плазменного уровня провоспалительных цитокинов TNF- α . Несмотря на достоверное повышение CD4⁺ и CD8⁺ фракций лимфоцитов в исследуемых группах отмечается снижение ИРИ в 2,8 раза.

Таким образом, исходные нарушения цитокинового профиля больных КРР характеризуются дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов. Антиоксидантная защита у онкопроктологических больных также нарушена в виде снижения уровня супероксиддисмутазы (СОД). Все указанные факторы занимают важное место в патогенетических механизмах развития ранних воспалительных осложнений при опухолевых процессах по поводу КРР.

3.4. Иммунокорригирующая предоперационная терапия больных КРР

Как уже отмечалось выше, в нашей работе придавалось принципиально важное значение предоперационной нормализации иммунологических показателей у больных КРР, нарушенных в результате злокачественного процесса. Подобный подход по нормализации вышеуказанных показателей гомеостаза организма будет способствовать предотвращению развития возможных осложнений в операционный и послеоперационный периоды у больных КРР.

В связи с этим, с целью большей убедительности и достоверности выдвинутой нами концепции-постулата относительно важной роли иммуно-цитокиновой системы в процессах онкогенеза и послеоперационного восстановительно-реабилитационного периода у больных КРР, больные основной группы (n=455) были подразделены на две подгруппы в процессе подготовки к предстоящему оперативному вмешательству. Больным 1-й подгруппу в количестве 285 человек (175 женщин и 110 мужчин), накануне оперативного вмешательства назначался рекомбинантный ИЛ-2 человека (Ронколейкин) в дозе 500000 Ед. в виде в/м введения по 1 мл. (на протяжении 3-4-х дней до операции и в течение 5-7 дни после операции). Одновременно с ронколейкином для потенцирования иммунного статуса назначался иммуномодулятор циклоферон (ИЦ) в виде ежедневных в/мышечных инъекций по 1 мл в

дозировке 125 мг активного вещества (меглумина акридонацетата) на курс 10-12 инъекций. Препарат ИЦ также вводился на протяжении 3-4-х дней до операции и в течение 5-7 дни после оперативного вмешательства по поводу КРР. Кроме того, применение антиоксидантной и антигипоксантажной терапии с применением цитофлавина в дозе 30,0 мг. на 5% растворе глюкозы по 200,0 мл в виде ежедневных в/в инъекций в течение трех-четырех предоперационных суток способствовало нормализации цитокинового фона на достаточно длительный период, вплоть до 8-10 дня после проведенного оперативного вмешательства.

Эффективность действия указанных иммуномодуляторов по срокам определялась с использованием иммунологических тестов в динамике наблюдения как в предоперационный период, так и после проведенного хирургического вмешательства у больных по поводу КРР.

Больные 2-й подгруппы, состоящей из 170 человек, в состав которой входило 96 женщин и 74 мужчин, получали традиционную терапию, принятую в онкологических клиниках соответствующего профиля, без назначения иммуномодуляторов.

Все больные, поступившие в стационар с верифицированным диагнозом «Колоректальный рак», нуждались в интенсивной и целенаправленной предоперационной подготовке в соответствии с общепринятыми принципами, принятыми во многих онкологических клиниках как у нас в стране, так и за рубежом (22, 59, 176, 211).

Продолжительность, интенсивность, содержание и направленность такой подготовки определяются, как правило, видом и степенью (стадией) опухолевого процесса, наличием обструкционных явлений, касающихся непроходимости толстого отдела кишечника, наличием метастазов и степенью их распространенности, состоянием и возрастом больного, а также показаниями к операции и срочном порядке.

Предоперационная подготовка всех пациентов основной группы, как 1-й, так и 2-й подгруппы, как уже отмечалось выше, начиналась с момента поступления их в стационар.

При исследовании показателей мочи определялись: прозрачность, цвет, плотность, наличие белка, лейкоцитов, эритроцитов, клеток почечного и переходного эпителия, слизи, бактерий, грибов, уробилиногена, билирубина, наличие оксалатов, уратов и пр. Кроме того, проводились микробиологические исследования мочи на стерильность с посевом на искусственные питательные среды на предмет определения степени выраженности бактериурии. Одновременно осуществлялось тестирование на устойчивость к антибиотикам микрофлоры, выделенной из мочевых путей онкологических больных, с использованием классического метода бумажных дисков. И только после проведения необходимого тестирования микрофлоры на устойчивость к антибиотикам назначались те или иные соответствующие антибактериальные препараты.

В зависимости от сроков предстоящего оперативного вмешательства рассчитывалась продолжительность и интенсивность назначенных лечебно-профилактических мероприятий, которые проводились всем больным основной группы в идентичных условиях, без исключения, кроме препаратов иммуностимулирующего характера, предназначенных только для больных 1-й подгруппы.

Особое внимание на этапе предоперационной подготовки больных уделялось вопросам профилактике тромбоэмболических осложнений. С этой целью нами были использованы следующие мероприятия: для больного старались придавать возвышенное положение для нижних конечностей; назначали компрессионную терапию (эластичное бинтование проблемных участков нижних конечностей, предлагалось также, чтобы больные надевали эластичные чулки). За 2 часа до оперативного вмешательства больным вводили подкожно препарат Клексан в дозе 0,4 мг. Непосредственно перед операцией

всем пациентам бинтовали нижние конечности эластическими бинтами. Следует подчеркнуть, что подкожное введение Клексана по 0,4 мг два раза в день назначалось и в послеоперационном периоде в сочетании с компрессионной терапией в области нижних конечностей с целью профилактики тромбозомболической болезни.

3.5. Методика предоперационной лучевой и химиотерапии при КРР

Предоперационная лучевая терапия злокачественных новообразований прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки проводилась на аппаратах для дистанционного гамма-излучения «АГАТ-С» и «РОКУС». Источником излучения служил искусственный радиоактивный изотоп кобальта (^{60}Co), период полураспада которого составляет 5,24 года, энергия излучения 1,25 МэВ. Составление топометрической карты выполняли с помощью рентгеновской компьютерной томографии на аппарате компьютерной томографии Siemens.

Предоперационная лучевая терапия плановым больным проводилась по следующим методикам:

1) облучение первичной опухоли и зон регионарного метастазирования по методике динамического фракционирования до СОД 45-50 Гр в течение 15-18 дней. Оперативное вмешательство выполнялось через 10-14 дней после окончания курса лучевой терапии;

2) в ряде случаев динамическое фракционирование сочеталось с введением радиомодификаторов. В качестве последних использовались цитостатики по следующей схеме: 5-фторурацил в разовой дозе - 750 мг в течение 5 дней перед лучевой терапией и платидиам (цисплатин) в разовой дозе - 30 мг в течение 3-х дней на фоне крупных фракций;

3) дистанционное облучение на аналогичный очаг-мишень с использованием укрупненных фракций в разовой дозе 4-6 Гр в течение 4-5 дней до суммарной дозы 20-25 Гр. Операция выполнялась в последний день облучения. Данную методику применяли исключительно у больных с опухолевым

поражением верхнеампулярного отдела прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки.

После выбора метода предоперационной лучевой терапии приступали к изготовлению анатомо-топографической карты поперечного среза тела пациента на уровне злокачественного новообразования в том положении больного, в котором производили его облучение. Для визуализации опухоли и ее расположения относительно окружающих органов и тканей осуществляли контрастную рентгенографию таза пациентов в двух взаимоперпендикулярных проекциях. Для контрастирования прямой кишки использовали взвесь сульфата бария в объеме 100 мл, а для мочевого пузыря - водорастворимый контраст в объеме 20 мл. Истинные размеры опухоли определяли с помощью координатных меток, предварительно нанесенных на кожу, с последующим учетом коэффициента увеличения по масштабным сеткам. Для построения более достоверной анатомо-топографической карты использовали компьютерную томографию малого таза по известной классической методике.

Полученные топографические данные наносили на схему поперечного среза и приступали к составлению дозиметрического плана облучения. В облучаемый объем включали все отделы прямой кишки и клетчатку малого таза в параректальном направлении и до уровня отхождения верхней прямокишечной артерии от нижней брыжеечной. Верхнюю и нижнюю границы полей облучения располагали таким образом, чтобы они отстояли от границ опухоли на 5 см. При локализации новообразования в нижнеампулярном отделе прямой кишки в объем облучения обязательно включали промежность. При локализации опухоли в верхнеампулярном и ректосигмоидном отделах прямой кишки из зоны лучевого воздействия исключали анальный канал, но в обязательном порядке проводили облучение общих подвздошных и поясничных лимфатических узлов до уровня LiV. При всех вариантах облучения стремились к совпадению 80% изодозы с внутренними стенками малого таза.

Основным методом контроля эффективности предоперационной лучевой терапии являлась фиброколоноскопия, которая проводилась аппаратом GF-N180AL («OLYMPUS», Япония). При эндоскопическом исследовании до и после окончания облучения оценивались следующие параметры:

- протяженность опухолевого процесса по стенке прямой кишки;
- расстояние от дистального края новообразования до анального канала.

Заключительным тестом оценки непосредственной эффективности предоперационной лучевой терапии являлась степень лечебного патоморфоза опухоли, которая проводилась во всех случаях методом забора биопсийного материала из участков опухолевых клеток. Фрагменты биопсии фиксировали в 10% формалине, с последующей парафиновой проводкой и окрашивали гематоксилином и эозином. Анализ готовых препаратов определяли в гистологической лаборатории с использованием светового микроскопа «Carl Zeiss Jena», при увеличении от 200 до 1000 раз. Лечебный патоморфоз образцов полученных биопсийных материалов оценивали по известной классификации Е.Ф.Лушникова (1977):

1.степень лечебного патоморфоза I – в виде слабо выраженных морфологических изменений опухоли с очагами дистрофии, гистогенез опухоли отчетлив, признаков повреждения стромы не выявлено.

2.степень лечебного патоморфоза II – отмечаются умеренно выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, наличие некробиотических участков, изменения стромы опухоли в виде пролиферации фибробластов, определяется лимфоидная инфильтрация опухоли.

3.степень лечебного патоморфоза III - выраженные морфологические изменения опухоли, строма резко преобладает над паренхимой опухоли, выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, имеются явления склероза и гиалиноза стромы опухоли. Гистологическую структуру опухоли не представляется возможным определить достаточно четко, клетки с признаками резко выраженного полиморфизма.

4. степень лечебного патоморфоза IV - определить гистологическую структуру опухоли не представляется возможным.

На момент установления диагноза КРР с осложнениями в виде метастазов в различные органы и ткани, не подлежащие хирургическому удалению, на фоне непроходимости кишечника и спаечных процессов представляется необходимым для использования различных препаратов химического происхождения направленного действия на подавление опухолевого роста. В настоящее время многими исследователями установлено, что предоперационная химиотерапия (ПХТ) способствует повышению эффективности радикальных операций при КРР за счет уменьшения размеров метастазов, эрадикации микрометастазов. Показано также уменьшение спаечных процессов с улучшением проходимости кишечной трубки (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2011; Pawlik T.M. et al., 2012).

В этой связи с целью повышения эффективности хирургического лечения больных КРР использовали ПХТ. В рамках настоящего исследования 58 больным первой подгруппы с КРР 2-3 стадии опухолевого процесса (28 мужчин, 30 женщин, в возрасте от 59 до 76 лет (средний возраст $62,1 \pm 1,4$ лет) была проведена ПХТ с включением препарата иринотекан «Folfiri». Препарат вводился в соответствии с предложенной инструкцией по разработанной двухкомпонентной схеме (НИИ онкологии им.Н.Н.Блохина). Эффективность ПХТ оценивали по результатам послеоперационной выживаемости пациентов в сроки от 12 месяцев до 5 лет. Показана высокая эффективность и безопасность двухкомпонентных режимов ПХТ у больных КРР с изолированными метастазами в близлежащие органы и ткани, что позволила у большинства больных выполнить радикальную хирургическую операцию по одномоментному удалению опухоли с участками метастазированных органов и тканей. Применение двухкомпонентных режимов ПХТ у больных КРР с локальными метастазами в близлежащие органы и ткани продемонстрировала высокую частоту объективных эффектов (65%), стабилизация была отмечена в 28%, ухудшение было выявлено только в 7% случаев. После ПТХ одномоментное

хирургическое вмешательство по удалению опухоли и метастазов не влияло на частоту послеоперационных осложнений. Случаев ранней послеоперационной летальности при этом не было отмечено. Медиана послеоперационной выживаемости в отдаленные сроки наблюдения составила 49,2 мес. При этом годовичная выживаемость достигла 93,2%, трехлетняя – 74,5% и пятилетняя выживаемость составила 42,7%. Полученные результаты исследования свидетельствуют об онкологической целесообразности использования комбинированного лечения КРР, сочетающего хирургическое вмешательство с ПХТ.

Таким образом, эффективность предоперационной лучевой и химиотерапии определяется степенью поражения опухолевым процессом, объемом пораженных клеток и локализацией самой опухоли. При планировании хирургической операции при КРР основной целью является достижение одномоментной резектабельности как самой опухоли, так и метастазов, что может служить залогом благоприятного исхода при комбинированном лечении КРР в сочетании с ПТХ или лучевой терапией..

3.6. Анкетирование больных, непосредственная предоперационная подготовка толстого отдела кишечника

По результатам комплексного обследования больных проводилось стадирование опухолевого процесса согласно Международной классификации TNM (2003г.). Полученные анкетные данные, а также результаты клинко-инструментальных исследований документировались путем заполнения стандартизированных карт обследования пациентов, принятых в клиниках онкологического профиля (рис. 3).

1. ФИО _____
2. № ист. болезни:
 № амбулаторной карты: _____
3. Пол _____
4. Год рождения _____
5. Дата постановки на учёт: _____
6. Основной диагноз: _____
7. Осложнение основного диагноза: _____
8. Сопутствующий диагноз: _____
9. Рост: _____
10. Вес: _____
11. Статус по шкале Карновского _____
12. Данные анамнеза:
13. ФКС _____: _____
14. Ирригоскопия _____
15. Расстояние от ануса до нижнего полюса опухоли до лучевой терапии
16. Расстояние от ануса до нижнего полюса опухоли после лучевой
 терапии _____
17. Степень опухолевого стеноза _____
18. Лучевая терапия: неоадьювантная, адьювантная _____
19. Вид эндохирургического вмешательства _____
20. Осложнения после эндохирургического вмешательства _____
21. Тип фракционирования: среднее, динамическое, классическое _____
22. Химиотерапия: неоадьювантная, адьювантная _____
23. ПГЗ (ФКС биопсия): _____
24. Вид оперативного вмешательства: _____
25. Исход стационарного лечения: _____
26. Послеоперационные осложнения: _____
27. Сроки возникновения рецидива опухоли после операции _____
28. Дата смерти пациента _____

Рис. 3. Индивидуальная регистрационная карта пациента.

Предоперационная подготовка больных выполнялась по-этапно с использованием стандартных методов, заключающихся в основном в процедурах по расширению просвета толстой кишки при обтурациях и восстановлению толстокишечного пассажа с использованием бесшлаковой диеты на протяжении

4-5 дней непосредственно перед операцией, выполнению очистительных клизм, прием 15% раствора сульфата магния по 30 мл 4 раза в день. При необходимости предоперационную подготовку пациентов начинали с восстановления толстокишечного пассажа с помощью следующих эндохирургических методик: а) временного стентирования опухолевого стеноза интубационной трубкой или нитиновым стентом; б) эндоскопической реканализацией опухолевого стеноза; в) формирование колостомы лапароскопическим доступом. Временное стентирование выполняли при опухолевых стенозах нижеампулярного, среднеампулярного, вышеампулярного отделов прямой кишки, а также ректосигмоидного отдела толстой кишки. В качестве стентирующей конструкции использовалась интубационная эндотрахеальная трубка № 10, диаметром 13,6 мм («Portex», Великобритания). Преимущества данной трубки заключаются в наличии раздуваемой манжеты и широкий диаметр просвета, что позволяет адекватно выполнять санацию толстой кишки. Стентирующую конструкцию нанизывали на фиброскоп таким образом, чтобы подвижная часть аппарата оставалась свободной от стента. Колоноскоп проводили по кишке проксимальнее уровня опухолевого стеноза, затем по аппарату, как по направляющей, устанавливали стентирующую конструкцию. Манжету трубки раздували выше уровня сужения просвета кишки, тем самым плотно фиксируя конструкцию в зоне опухолевого стеноза, исключая его смещение.

После этой процедуры сразу начинали лаваж пораженного участка толстой кишки. В работе были использованы колоректальные стенты фирмы MITECH (Южная Корея), изготовленные из нитинола. Нами применялись стандартные стенты длиной 80 или 110 мм, диаметром - 22 мм. Доставочное устройство стента состоит из стального стилета с дистальной частью, предотвращающей деформацию. Перед установкой стента и введением проводника стилет извлекали. Также устройство доставки комплектуется проводниками с рабочей длиной 120 и 210 см для рентгенологического или эндоскопического применения, соответственно.

На первом этапе стентирования определяли протяженность и локализацию опухолевого стеноза. После этого выбирали соответствующий стент, который был на 4 см больше протяженности участка стеноза, что предотвращало риск прорастания опухоли стентирующей конструкции. Затем через биопсийный канал эндоскопа проводник устанавливали проксимальнее зоны опухолевого стеноза и далее по проводнику продвигали доставочное устройство в область опухолевого стеноза. Доставочное устройство постепенно извлекали, расправляя стентирующую конструкцию. После процедуры выполняли очистительную клизму. Через день после процедуры стентирования проводилось контрольное рентгенологическое исследование с целью определения места и положения стента.

Эндоскопическую комбинированную реканализацию опухолевых стенозов толстой кишки у пациентов проводили с применением монополярной диатермокоагуляции с использованием лазера и фиброскопа «Olympus» XQ-30. На первом этапе восстановление просвета толстой кишки выполняли методом монополярной диатермокоагуляции, формируя расширяемый канал с помощью специальной электроцапки по всему протяжению стенозированного участка толстого отдела кишечника. Дальнейшую процедуру по восстановлению просвета толстой кишки сочетали с применением лазерной фотодеструкции термальным Nd:YAG лазером, чередуя процедуры (сеансы) реканализации с 48-часовой паузой. С целью выполнения лапароскопической колостомии использовался специальный эндохирургический комплекс «Olympus» (Япония). После приготовления карбоксиперитонеума (давление $CO_2 = 11-12$ мм рт. ст.) в брюшную полость вводились три троакара диаметром 10 мм: в параумбиликальной области для прямой оптики, в левой мезогастральной области для эндоскопических ножниц («Auto Suture», США), в правой подвздошной области для введения зажима «Endobabcock» («Auto Suture», США). Мобилизацию сигмовидной кишки выполняли рассечением участка париетальной брюшины эндоскопическими ножницами. После такой процедуры кишечную петлю,

захваченную «Endobabcock», выводили в левую подвздошную область, фиксировали отдельными кетгутовыми швами. В дальнейшем проводили процедуру по восстановлению просвета толстой кишки.

3.7. Предоперационная премедикация и анестезия

Накануне операции на ночь больные принимали перорально по 1 таблетке феназепама и димедрола. Это оказывало надежный снотворный, седативный эффект, устраняло тревогу. Утром за 30 минут до операции обязательным было внутримышечное введение димедрола и атропина для торможения нежелательных рефлекторных реакций. При отсутствии противопоказаний внутримышечно вводили наркотический анальгетик (промедол, морфин, омнопон) для устранения боли, оказания седативного и снотворного эффекта. При чрезмерном волнении перед операцией, боязни боли, возможных последствий операции, неуверенности в ее исходе использовали реланиум, сибазон. При наличии у больного отягощенного аллергологического анамнеза, кроме димедрола или супрастина, вводили также и глюкокортикоиды (дексаметазон, преднизолон). В качестве анестезиологического пособия использовался внутривенный наркоз с применением тиопентала натрия, кетамина и пропофола.

Дыхание после введения миорелаксантов (ардуан, листенон) осуществляли с использованием аппарата для ИВЛ посредством интубации трахеи. Основной наркоз также проводили препаратами для внутривенного наркоза. При вводном наркозе и в ходе всей операции использовались миорелаксанты, центральные анальгетики (фентанил).

После завершения хирургического вмешательства и с началом послойного ушивания раны передней брюшной стенки постепенно прекращали общую анестезию. Для декураризации внутривенно вводили атропин и прозерин. После полного завершения операции, с наложением последнего шва на кожу, предпринимались все необходимые мероприятия, направленные на полное восстановление не только сознания больного, но и нормализацию функции дыхания, кровообращения, диуреза.

Как известно, на благоприятное течение послеоперационного периода с исключением развития возможных гнойно-воспалительных осложнений не может не оказывать влияние как объем, так и вид проведенного хирургического лечения. Поэтому до начала оперативного вмешательства учитывались все факторы и обстоятельства, связанные с возможными осложнениями как в ходе самой операции, так и при ведении больного в послеоперационном периоде. Определенная взаимосвязь длительности, травматичности и объема оперативного вмешательства с количеством как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений является очевидной, что может проявиться дополнительным фактором риска возникновения гнойно-воспалительных осложнений как в раннем послеоперационном периоде, так и в последующий восстановительный период. В этой связи использование препаратов иммуномодулирующего ряда может оказать положительное влияние и способствовать минимизации или предотвращению возможных послеоперационных осложнений различного характера (56, 122, 233).

ГЛАВА 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КРР

4.1. Принципы подбора и хирургического лечения больных КРР

С целью более эффективного хирургического лечения различных форм и проявлений КРР нами был разработан и предложен принципиально новый подход к подбору, обследованию и лечению больных, основанный на предиктах физиологического статуса по инструментальным и лабораторным показателям, что способствовало уменьшению количества осложнений, сокращению койко-дней и снижению процента летальных исходов. Ретроспективный анализ историй болезней пациентов, получивших в свое время соответствующее традиционное хирургическое лечение по поводу КРР, выявил следующие моменты: все больные были подвергнуты лечению по общепринятой традиционной тактике, которая заключалась в проведении соответствующей предоперационной подготовки, после чего осуществлялись мероприятия радикального или паллиативного характера, в зависимости от состояния больного.

Было определено, что тактика лечения больных контрольной группы не включала в себя определение кардинальных показателей иммунологического статуса организма, с определением уровня концентрации интерлейкина - 6 и других показателей иммунной защиты организма в сыворотке крови. Не определялись также степень тяжести и состояние больных по шкалам объективизации как в предоперационном периоде, так и в процессе динамического контроля основных показателей после операции, с прогнозированием возможных осложнений в послеоперационном периоде.

Нами впервые в онкологической практике исследованы клинко-лабораторные параметры по шкалам APACHE II, SAPS с балльной оценкой тяжести состояния пациентов, в сочетании с определением уровня интерлейкина-6 и показателей гуморального и клеточного иммунитета в качестве

диагностических критериев полиорганной недостаточности (ПОН), что позволило оптимизировать лечебную тактику при комплексном хирургическом лечении больных КРР.

Впервые установлено, что использование шкал объективизации общего физиологического статуса организма больных, а также показателей иммунологического и цитокинового статуса способствовало выбору наиболее оптимальных сроков и объемов при подходах к оперативному вмешательству при КРР. При этом обращалось особое внимание на функциональное состояние организма больного, в зависимости от которого определялись тактика, объем, а также выбор метода хирургического вмешательства при КРР.

Все вышеизложенное дало нам основание разработать принципиально новый, более оптимальный подход при комплексном хирургическом лечении КРР, осложненного метастазами и непроходимостью кишечника.

Общее количество обследованных и оперированных больных основной группы с КРР составило 455 больных, среди которых по неотложным показаниям с явлениями острой толстокишечной непроходимости или перфорации опухоли, в виде экстренных случаев, оперировано 110 больных, что составило 24,2% от общего количества проведенных оперативных вмешательств.

Общее количество больных, оперированных в плановом порядке составило 345 человек, что составило 75,8%. В подавляющем большинстве случаев у пациентов имело место выполнение одномоментных - симультантных оперативных вмешательств, обусловленных вовлечением в опухолевый процесс двух и более органов. Средняя длительность выполненных оперативных вмешательств составила $165,9 \pm 4,68$ мин (от 40 до 395 мин), причем в не осложненных случаях среднее время оперативного вмешательства колебалось в пределах $137,6 \pm 6,33$ мин. В то же время у больных с различного рода осложнениями среднее время было несколько продолжительнее и составляло $174,1 \pm 6,81$.

Как уже отмечалось выше (3-я глава), предоперационная подготовка начиналась с момента поступления больных в стационар, которая заключалась в проведении комплексной инфузионной терапии, включающей коррекцию водно-белкового и электролитного баланса, нормализацию иммунологического фона и кислотно-щелочного равновесия, а также общего состояния организма больного. Особое внимание обращалось на наличие сопутствующих заболеваний, коррекцию и нормализацию которых считали обязательным условием перед началом хирургического вмешательства. В случае необходимости экстренной операции кратковременная интенсивная подготовка проводилась в ускоренном режиме, в течение ближайших 2-4 часов. Для коррекции анемии больным в обязательном порядке назначали гемотрансфузию.

Параллельно с указанными мероприятиями проводились соответствующие клинико-лабораторные и инструментальные исследования, направленные на выявление и коррекцию отклонений от физиологической нормы.

4.2. Характер и виды выполненных хирургических вмешательств

Характер проводимых хирургического вмешательства определялся индивидуально с учетом всего комплекса клинико-лабораторных и инструментальных исследований, а также по тяжести общего состояния, определяемых у больных с КРР (по шкале APACHE II, табл. 13).

Как уже отмечалось выше, в период с 2008 по 2016 годы в условиях хирургических клиник Москвы и Еревана были выполнены оперативные вмешательства у больных КРР с использованием различных видов операций. Причем операции носили как радикальный, так и паллиативный характер.

Из общего количества больных основной группы (n=455) всего было прооперировано 430 больных, среди которых плановые операции были выполнены за указанный период у 345 больных (80,2%). По неотложным показаниям с явлениями острой толстокишечной непроходимости было прооперировано в экстренном порядке 85 больных, что составило 19,8% от общего количества проведенных оперативных вмешательств по поводу КРР. В

25 случаях (5,5%) по жизненно важным показаниям оперативное вмешательство не было осуществлено, вследствие неоперабельности и крайне тяжелого состояния больных. Сводные обобщенные сведения по выполненным операциям приведены в таблице 17.

Таблица 17.

Характер и виды хирургических операций при КРР.

Характер хирургической операции	Экстренные больные n (%)	Плановые больные n (%)	Всего n (%)
Резекция сигмовидной кишки (по Гартману)	19 (20,2%)	75 (79,8%)	94 (21,9%)
Гемиколэктомия справа	-	16 (100%)	16 (3,7%)
Гемиколэктомия слева	10 (19,2%)	42 (80,8%)	52 (12,1%)
Резекция поперечно-ободочной кишки	-	28 (100%)	28 (6,5%)
Резекция слепой кишки	2 (15,4%)	11(84,6%)	13 (3,0%)
Брюшно-промежностная экстирпация сигмовидной	7 (18,9%)	30 (81,1%)	37 (8,6%)
Передняя резекция прямой кишки	21 (22,8%)	71 (77,2%)	92 (21,4%)
Ректо-сигмостомия	23 (27,1%)	62 (72,9%)	85 (19,8%)
Обходной анастомоз	3 (23,1%)	10 (76,9%)	13 (3,0%)
Всего	n= 85 (100%)	n= 345 (100%)	n= 430 (100%)

Как свидетельствуют данные, представленные в приведенной таблице 17, первичные радикальные операции по методике Гартмана были проведены у 94 больных, что составило 21,9% от общего количества проведенных хирургических вмешательств по поводу КРР. Среди них по неотложной хирургии в виде экстренных случаев было прооперировано 19 больных, что составило 20,2%. Из других видов оперативных вмешательств у больных с КРР были осуществлены следующие разновидности: гемиколэктомия справа у 16 больных, гемиколэк-

томия слева – у 42 больных; резекция поперечно-ободочной кишки была проведена в плановом порядке у 28 больных; резекция слепой кишки – у 13 больных, среди которых в 2-х случаях была проведена операция в экстренном порядке; брюшно-промежностная экстирпация сигмовидной кишки с метастазами в селезеночный угол осуществлена у 37 больных, среди которых в 7 случаях была предпринята экстренная операция; передняя резекция прямой кишки - в 92 случаях, из них у 21 больного операция была проведена в экстренном порядке. Обязательным компонентом оперативного вмешательства при опухолевом процессе являлась ревизия брюшной полости с целью определения метастатического поражения париетальной и висцеральной брюшины, паренхиматозных органов, локальной распространенности новообразования. Показания к тому или иному объему хирургического вмешательства определялись по степени и места локализации опухолевого процесса: 1) при локализации новообразования в правой половине ободочной кишки (слепая кишка, восходящая кишка, печеночный изгиб ободочной кишки) выполняли правостороннюю гемиколэктомию. В ходе вмешательства удаляли правую половину ободочной кишки в едином блоке с лимфатическими коллекторами по ходу подвздошно-ободочной, правой ободочной, средней ободочной артерии; 2) при раке правого изгиба ободочной кишки и правой трети поперечно-ободочной кишки объем резекции расширяли до средней трети поперечно-ободочной кишки с пересечением правых и средних толстокишечных сосудов; 3) при раке средней трети поперечной ободочной кишки выполняли резекцию поперечной ободочной кишки; 4) при поражении левой половины ободочной кишки, начиная от дистальной трети поперечной ободочной кишки и до проксимальной трети сигмовидной кишки, выполняли левостороннюю гемиколэктомию с перевязкой основного ствола нижнего участка брыжеечной артерии; 5) при раке левого изгиба ободочной кишки перевязывали левую ободочно-кишечную артерию и ее нисходящую ветвь в месте формирования краевого сосуда средней ободочно-кишечной артерии. В зависимости от локализации опухоли в сигмовидной

кишке выполняли следующие варианты оперативных вмешательств: 1) при наличии злокачественного новообразования в проксимальной трети сигмовидной кишки выполняли левостороннюю гемиколэктомию; 2) при раке средней трети сигмовидной кишки выполняли резекцию сигмовидной кишки, либо сигмоидэктомию с полным удалением сигмовидной кишки, с формированием десцендоректального анастомоза; 3) при локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной кишки выполняли дистальную резекцию сигмовидной кишки и проксимальную резекцию прямой кишки, наряду с артериями сигмовидной кишки и верхней прямокишечной артерией. При хирургическом лечении рака ректосигмоидного отдела и рака прямой кишки были использованы следующие виды оперативных вмешательств: 1) передняя резекция прямой кишки с выполнением колоректального анастомоза, с формированием превентивной колостомии, либо обструктивный вариант операции; 2) брюшно-анальная резекция прямой кишки в следующих модификациях – обструктивный вариант, низведение сигмовидной кишки в анальный канал, наложение колоанального анастомоза; 3) брюшно- промежностная радикальная экстирпация прямой кишки. Обязательным компонентом оперативного вмешательства при раке дистальных локализаций являлось тотальное одномоментное удаление параректальной клетчатки с лимфатическими коллекторами – параректальными лимфатическим узлами, а также узлами верхних прямокишечных сосудов, клетчатки и нижних брыжеечных сосудов. При выборе вида и объема оперативного вмешательства, как правило, мы руководствовались следующими общепринятыми классическими факторами: 1) Переднюю резекцию прямой кишки выполняли при расположении нижнего полюса опухоли на расстоянии 12 см и выше от края заднего прохода. При этом вмешательстве от нижнего края опухоли отступали не менее, чем на 5 см, а от верхнего полюса - на 12-15 см. В дальнейшем после удаления пораженного сегмента прямой и части сигмовидной кишок формировали колоректальный анастомоз по типу конец в конец с использованием сшивающих аппаратов АКА, «Autosuture» и «Ethicon». 2)

Брюшно-анальная резекция прямой кишки с колостомой или с низведением сигмовидной кишки в анальный канал выполнялась при расположении опухоли от 4 до 10 см от анального канала. Для определения вида и степени завершения оперативного вмешательства руководствовались жизнеспособностью низводимого в анальный канал толстокишечного трансплантата. При этом предпочтительным способом завершения оперативного вмешательства считалось выполнение колоанального анастомоза, который вызывает меньшее нарушение функции сфинктеров анального канала по сравнению с методикой низведения сигмовидной кишки с избытком. 3) Брюшно- промежностная полная или частичная экстирпация прямой кишки выполнялась нами при расположении опухоли ниже 3см от анального канала. 4) Показания к выполнению обструктивного варианта операции при брюшно-анальной и передней резекции прямой кишки определялись степенью подготовки толстой кишки к оперативному вмешательству. 5) Обструктивным вмешательствам подвергались больные при наличии жидких и твердых каловых масс в просвете толстой кишки, что было обусловлено опухолевым стенозом прямой кишки. В ряде случаев при наличии в кишечной трубке небольшого количества толстокишечного содержимого формировали превентивную петлевую колостому выше уровня колоректального анастомоза. Во всех рассматриваемых случаях при распространении опухолевой инфильтрации за пределы стенки толстой или прямой кишки осуществляли резекцию заинтересованного смежного органа в пределах здоровых тканей. Больным с диссеминированным колоректальным раком с множеством метастазов осуществлялись паллиативные операции в объеме формирования разгрузочной колостомы лапаротомным или лапароскопическим доступом. Наряду с указанными радикальными хирургическими операциями, исходя из объективных и субъективных показателей и крайней тяжестью определенного контингента больных, нами были проведены паллиативные и симптоматические операции. В частности, были осуществлены такие оперативные вмешательства, как операция по ректо-сигмоидному анастомозу, обходной

анастомоз при наличии элементов разлитого типа метастазов в области печеночного угла, паренхиме печени, в матке и придатках у пациентов женского пола и прочие оперативные вмешательства паллиативного характера или симптоматические мероприятия .

4.3. Ретроспективный анализ результатов хирургического лечения больных контрольной группы

Анализ результатов хирургического лечения больных с КРР контрольной группы по данным, полученным из 391 историй болезней ретроспективной группы пациентов (получавших хирургическое лечение как в клиниках Москвы, так и Еревана), позволил провести сравнительную характеристику в отношении эффективности выбранного нами метода комплексного лечения больных основной группы с КРР. О результатах хирургического лечения больных как в экстренных, так и плановых случаях судили (исходя по данным из историй болезней) по срокам восстановления перистальтики кишечника и активации больных, частоте развития послеоперационных осложнений, по длительности нахождения больных в клинике, а также по количеству летальных случаев как в раннем послеоперационном периоде, так по результатам выживаемости больных в отдаленном периоде.

В раннем послеоперационном периоде по данным, полученным из 391 историй болезней ретроспективной группы пациентов, у 78 больных, оперированных в экстренном порядке, и у 54 больных, оперированных в виде плановых хирургических вмешательств, были отмечены различного рода нарушения моторно-эвакуаторного характера со стороны желудочно-кишечного тракта. У таких больных были отмечены тошнота, рвота застойным содержимым желудочно-кишечного тракта, вздутие живота, задержка или плохое отхождение стула и газов. Как свидетельствуют сведения из историй болезней, с целью нормализации и ликвидации моторно-эвакуаторных нарушений пациентам ставили кишечные трубки для отхода газов, назогастральные зонды с промыванием желудка раствором Рингера и физиологическим раствором. Кроме того, во

многих случаях отмечено внутримышечное введение растворов церукала, метоклопромида.

У другой части пациентов было отмечено восстановление моторно-эвакуаторных функций и перистальтики кишечника в обычные сроки, характерные для операций подобного рода. Сроки восстановления моторики кишечника и активация пациентов носили различный характер в зависимости от вида и объема проведенной хирургической операции, общего состояния и возраста больных, наличия усугубляющих основное заболевание сопутствующих болезней и пр. Имело также значение оперативное вмешательство в виде экстренного или планового порядка.

Таблица 18.

Сроки восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника и активация пациентов после хирургического вмешательства в контрольной группе (n = 391).

Послеоперационные клинические показатели	Средние сроки в сутках ($M \pm t$)	
	Экстренные больные (n = 196)	Плановые больные (n = 195)
Появление перистальтики кишечника	$3,6 \pm 0,12$	$3,3 \pm 0,07$
Отхождение газов	$4,3 \pm 0,02$	$4,0 \pm 0,04$
Появление стула	$4,5 \pm 0,02$	$4,2 \pm 0,04$
Начало активации пациентов	$6,5 \pm 0,01$	$6,3 \pm 0,03$

Обобщенные сведения по срокам активации пациентов контрольной группы после хирургических вмешательств как в экстренном, так и в плановом порядке, представлены в таблице 18.

Из представленной таблицы 18 видно, что в контрольной группе пациентов - экстренных и плановых больных, перистальтика кишечника появлялась только на третьи сутки после проведенной операции ($3,6 \pm 0,12$ и $3,3 \pm 0,07$), а отхождение газов наступало только после четырех, четырех с половиной суток после операции ($4,3 \pm 0,02$ и $4,0 \pm 0,04$). Появление самостоятельного стула отмечалось

лишь на 4-5 ($4,5 \pm 0,02$ и $4,2 \pm 0,04$) сутки после хирургического вмешательства. Начальные стадии активации пациентов, когда они могли вставать с постели и самостоятельно ходить и обслуживать себя определялись на 6-7 сутки (табл.18).

Нами был проведен также анализ послеоперационных осложнений у пациентов контрольной группы. Из 391 больного контрольной группы (196 экстренных и 195 плановых), получавших хирургическое лечение, послеоперационные осложнения были отмечены в общей сложности в 71 случае (18,2%). В том числе осложнения были отмечены у 55 пациентов (14,1 %), оперированных в экстренном порядке, и у 16 больных (10,3 %) в виде плановых оперативных вмешательств. Характер и количество послеоперационных осложнений у больных контрольной группы представлены в таблица 19.

Как видно из таблицы 19, в контрольной группе пациентов наиболее частым видом осложнений в послеоперационном периоде явились полиорганный недостаток, отмеченная в 19 случаях (4,9%), причем у больных, оперированных в экстренном порядке было 16 случаев (8,2%), в то же время у плановых больных такие осложнения отмечены всего в 3 случаях (1,5%).

Несостоятельность анастомоза и перитонит определен у 18 (4,6%) больных, в том числе среди экстренных больных – 16 (8,2%), у плановых – 2 (1,0%). Нагноение послеоперационной раны отмечено у 11 больных (2,8%), в том числе у экстренных больных в 8 случаях (4,1%), а у плановых – в 3 случаях, что составило всего 1,5%.

Параколотомическая флегмона отмечена у 7 пациентов (1,8 %), в том числе у экстренных больных в 5 случаях (2,6%), а у плановых – в 2 случаях (1%).

Из других видов осложнений были отмечены тромбофлебиты – в 5 случаях (1,3%), в том числе у экстренных больных в 3 случаях (1,5%), а у плановых – в 2 случаях (1%). Тромбоэмболическая болезнь была отмечена в 6 случаях, в том числе у экстренных больных в 4 случаях (2,0%), а у плановых – в 2 случаях (1%). Острый инфаркт миокарда отмечен в 3 случаях, в том числе у экстренных больных в 2 случаях (1,0%), а у плановых – всего в одном случае (0,5%).

Желудочно-кишечные кровотечения были отмечены всего в 2 случаях, в том числе у экстренных и у плановых больных – по одному случаю (0,5%). Отмечаются также более частые и тяжелые формы осложнений у тех пациентов, которые были госпитализированы и оперированы в экстренном порядке (табл.19).

Таблица 19.

**Характер и количество послеоперационных осложнений
в контрольной группе больных (n = 391)**

Виды осложнений/количество	Экстренные больные n = 196	Плановые больные n = 195	Всего n = 391
Тромбоэмболия	4 (1,0%)	2 (0,5%)	6 (1,5%)
Полиорганная недостаточность	16 (4,1%)	3 (0,8%)	19 (4,9%)
Тромбофлебиты	3 (0,8%)	2 (0,5%)	5 (1,3%)
Нагноение послеоперационной раны	8 (2,0%)	3 (0,8%)	11 (2,8%)
Несостоятельность анастомоза и Параколотомическая флегмона	16 (4,1%)	2 (0,5%)	18 (4,6%)
Желудочно-кишечное кровотечение	5 (1,3%)	2 (0,5%)	7 (1,8%)
Острый инфаркт миокарда	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)
	2 (0,5%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)
Всего	55 (14,1%)	16 (4,1%)	71 (18,2%)

Нами была также изучена ранняя послеоперационная смертность после проведенного хирургического вмешательства у больных контрольной группы. Из 391 больных летальный исход наблюдался у 41 (10,5%) пациента. Среди них у больных, оперированных в экстренном порядке, смертность была отмечена в 29 случаях (7,4%), а среди плановых больных – в 12 случаях (3,1%). Причинами летального исхода были отмечены: синдром полиорганной недостаточности (СПОН) - 21 (5,4 %), тромбоэмболическая болезнь (ТЭБ) - 9 (2,3 %), и острая

сердечно - легочная недостаточность - 11 (10,5 %). Сведения о ранней летальности среди пациентов контрольной группы представлены в таблице 20.

Таблица 20.

Летальность в контрольной группе пациентов (n = 391)

Причина смерти	Экстренные больные n=196	Плановые больны n= 195	Всего n = 391
СПОН	16 (4,1%)	5 (1,3%)	21 (5,4%)
ТЭБ	6 (1,5%)	3 (0,8%)	9 (2,3%)
Острая сердечно-легочная недостаточность	7 (1,8%)	4 (1,0%)	11 (2,8%)
Итого	29 (7,4%)	12 (3,1%)	41 (10,5%)

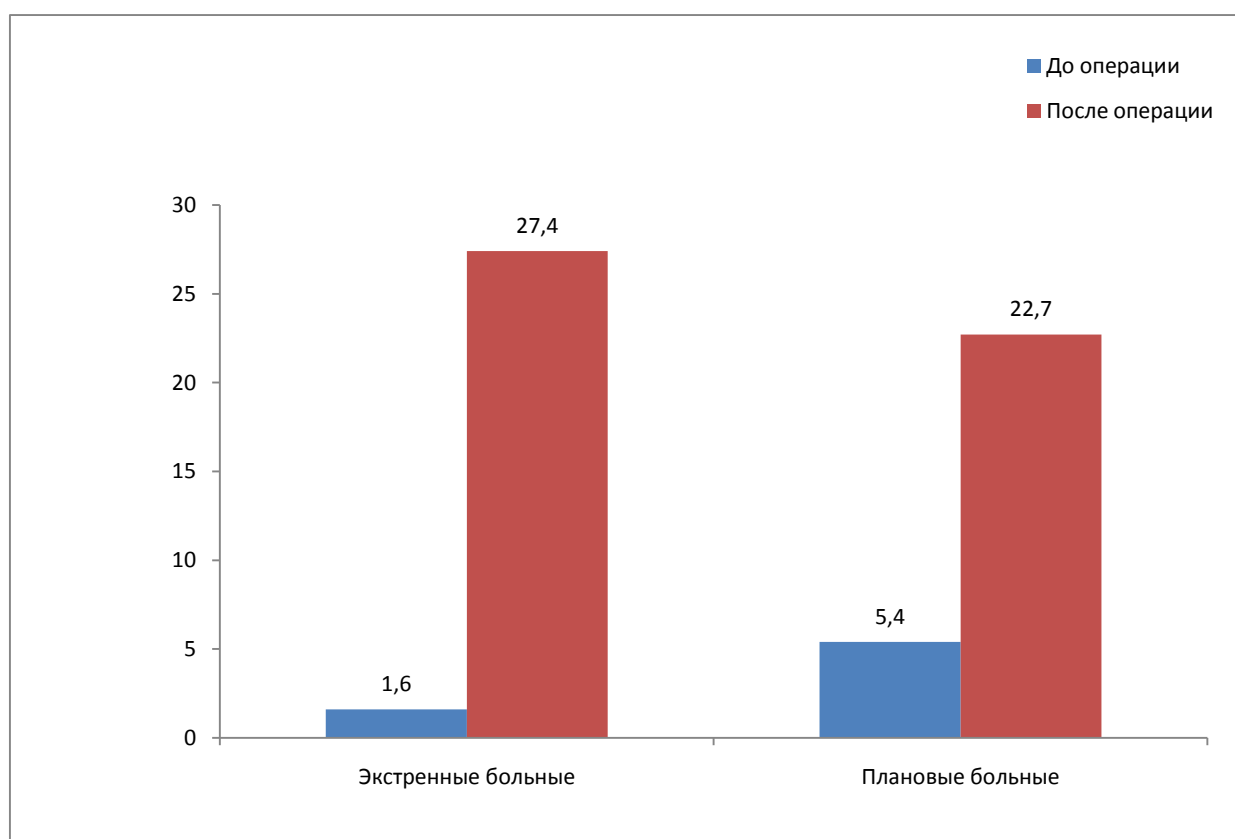


Рис. 4. Сроки госпитализации в стационаре экстренных и плановых больных с КРР до и после оперативного вмешательства.

Продолжительность лечения в стационаре.

При исследовании сроков нахождения пациентов контрольной группы в стационаре было отмечено следующее: более продолжительное по срокам пребывания пациентов в стационаре отмечено у лиц, оперированных в экстренных случаях. Средние сроки нахождения пациентов контрольной группы в стационаре в койко-днях в дооперационный и после проведенной хирургической операции представлены на рисунке 4 и в таблице 21.

Как следует из рисунка 4 и таблицы 21, пациенты контрольной группы, поступившие в плановом порядке, находились в стационаре в среднем в течение $5,36 \pm 0,14$ койко-дней до операции, а после операции - $22,76 \pm 0,11$ койко-дней. Экстренные же больные в до операционном периоде находились всего лишь в течение $1,6 \pm 0,15$ койко-дней из-за срочности намечаемого оперативного вмешательства. В то же время отмечено, что после операции эти больные находились в стационаре дольше, чем плановые больные - $27,4 \pm 0,13$ койко-дней.

Таким образом, общая продолжительность лечения в случае с пациентами экстренной группы составила в среднем $29,0 \pm 0,22$, в случае планового поступления и лечения больных эти сроки составляли в среднем $28,12 \pm 0,24$ койко-дней (рис.4, табл. 21).

Таблица 21.

Усредненные сроки продолжительности нахождения в стационаре плановых и экстренных больных контрольной группы с КРР (n = 391).

Периоды лечения	Средние сроки лечения в сутках ($M \pm t$)	
	Экстренные больные (n = 196)	Плановые больные (n = 195)
До хирургического вмешательства	$1,6 \pm 0,15$	$5,36 \pm 0,14$
После хирургического вмешательства	$27,4 \pm 0,13$	$22,76 \pm 0,11$
Всего	$29,0 \pm 0,22$	$28,12 \pm 0,24$

Изучив результаты анализа историй болезней пациентов контрольной группы, можно предположить, что более длительная продолжительность стационарного лечения, большее количество послеоперационных осложнений, а также высокая летальность обусловлены тем, что пациенты получали традиционную предоперационную подготовку без оценки уровня концентрации интерлейкина – 6 и иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови, как показателей иммунной системы и неспецифической резистентности организма к факторам внешнего воздействия, в том числе и при опухолевом процессе с эндогенной интоксикацией организма продуктами метаболизма и распада раковых клеток.

Кроме того, при выборе тактики лечения больных контрольной группы не оценивалась степень тяжести состояния пациентов по шкалам объективизации в предоперационном периоде, с попыткой прогнозирования осложнений в послеоперационном периоде с своевременной их коррекцией.

4.4. Результаты лечения осложненного КРР у больных основной группы

Непосредственно перед началом лечения больных основной группы осуществляли оценку состояния больных КРР с помощью интегральных шкал. Как известно полиорганная недостаточность (ПОН) является основной причиной смерти больных с КРР, у которых развиваются различного рода осложнения. Именно поэтому основной задачей при лечении больных с КРР является своевременная диагностика и профилактика развития ПОН. Нами изучена возможность применения показателей ПОН для разработки лечебно-диагностического алгоритма у больных с КРР. Все пациенты по степени тяжести общего состояния были подразделены по шкалам на 3 группы. 1. По шкале APACHE II: а) легкая степень - от 0 до 10 баллов; б) средняя степень от 11 до 20 баллов; в) тяжелая степень - 21 и более баллов; 2. По шкале SAPS: а) легкая степень определялась при показателях от 0 до 6 баллов; б) средняя степень от 7

до 11 баллов; в) тяжелая - 12 и более баллов. Тяжесть общего состояния по указанным выше шкалам у больных с КРР оценивали при поступлении в стационар до хирургического лечения и в раннем послеоперационном периоде. Формирование банка данных осуществляли с помощью компьютерной информационной системы. Результаты исследования по оценке тяжести состояния и эффективности выполнения операций обработаны статистически с использованием метода Стьюдента. Нами была проведена оценка тяжести общего состояния как плановых, так и экстренных больных по системам APACHE II и SAPS непосредственно перед операцией за сутки и после оперативного вмешательства на 1, 3, 5 сутки с анализом исхода и отдаленных результатов лечения. Согласно полученным данным объективных, субъективных, инструментальных и лабораторных исследований были определены и выделены 3 группы по степени тяжести общего состояния больных (табл. 22, рис. 6).

Как видно из табл. 22 и рис.5, среди 17 экстренных больных с легкой степенью тяжести сумма баллов по шкале APACHE II составляла $9,8 \pm 0,5$, со средней степенью тяжести у 29 больных сумма баллов составляла $19,9 \pm 0,6$ и с тяжелой степенью у 56 пациентов – $23,3 \pm 0,6$ баллов.

Таблица 22.

Показатели степени тяжести у пациентов основной группы по шкале APACHE II при поступлении пациентов в клинику (1 сутки, n = 455).

Степень тяжести	Экстренные больные n = 102	Баллы (M ± t)	Плановые больные n = 353	Баллы (M ± t)
1-я степень (легкая)	17(16,7%)	$9,8 \pm 0,5$	148 (41,9%)	$6,3 \pm 0,9$
2-я степень (средняя)	29 (28,4%)	$19,9 \pm 0,6$	169 (47,9%)	$16,7 \pm 0,6$
3-я степень (тяжелая)	56 (54,9%)	$23,3 \pm 0,6$	36 (10,2%)	$21,6 \pm 0,4$

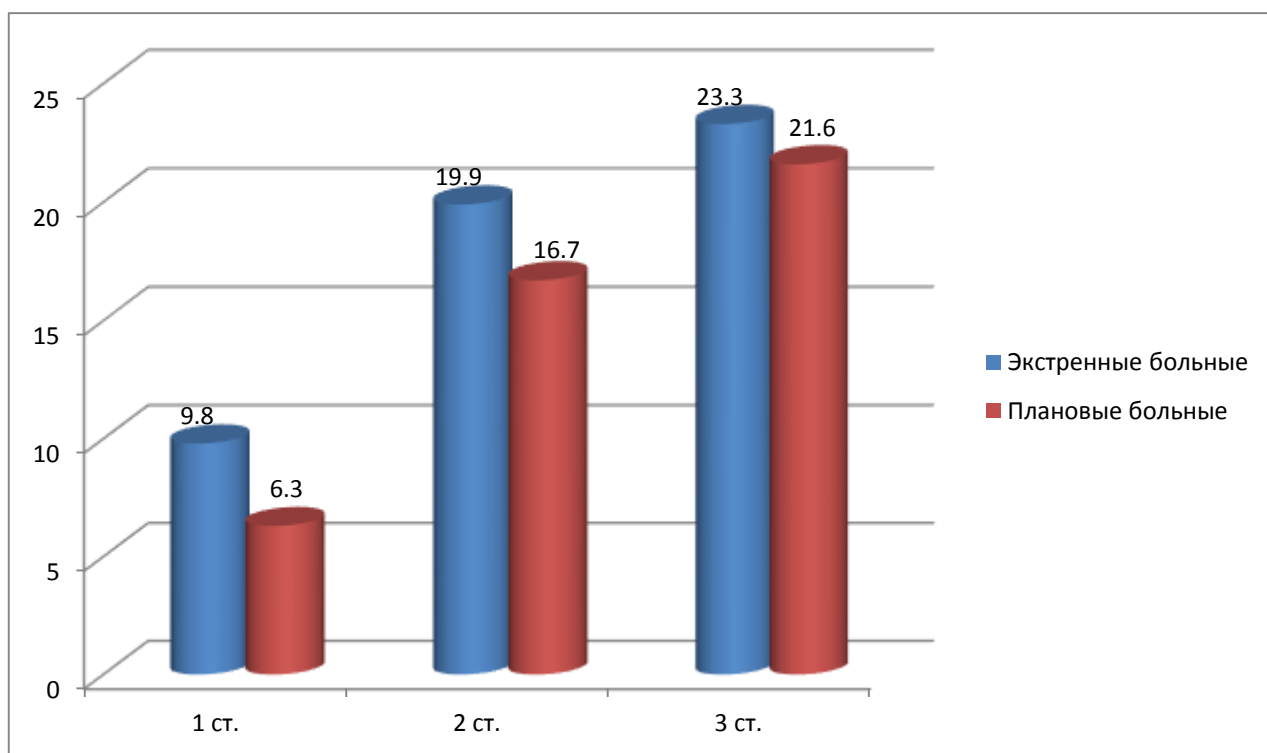


Рис. 5. Графические показатели усредненных баллов по шкале АРАСНЕ II у больных экстренной и плановой группы.

Показатели усредненных баллов среди плановых больных выглядели в относительном плане несколько лучше: с легкой степенью у 148 больных - $6,3 \pm 0,9$; средней степенью - у 169 больных - $16,7 \pm 0,6$, с тяжелой степенью – у 36 больных - $21,6 \pm 0,4$, соответственно ($p < 0,05$).

При исследовании степени тяжести общего состояния как плановых, так и экстренных больных по системе SAPS за сутки и после оперативного вмешательства на 1, 3, 5 сутки, с анализом исхода и отдаленных результатов лечения, были выявлены следующие усредненные показатели ($p < 0,05$) по балльной системе: у больных экстренной группы сумма баллов по шкале SAPS с легкой степенью тяжести составляла - $5,7 \pm 0,2$, со средней степенью тяжести - $10,3 \pm 0,8$ и с тяжелой степенью - $14,2 \pm 0,6$ балла. У плановых больных с легкой степенью тяжести - $4,3 \pm 0,8$, со средней степенью тяжести - $9,1 \pm 0,7$ и с тяжелой степенью - $13,3 \pm 0,3$ балла соответственно.

Усредненные показатели общего состояния плановых и экстренных больных по системе SAPS представлены в таблице 23 и рис. 6 ($M \pm m$).

Таблица 23

Показатели степени тяжести у пациентов основной группы по шкале SAPS при поступлении пациентов в клинику (1 сутки, n = 455).

Степень тяжести	Экстренные больные	Баллы (M ± t)	Плановые больные	Баллы (M ± t)
1-я степень (легкая)	17(16,7%)	5,7 ± 0,2	148 (41,9%)	4,3 ± 0,8
2-я степень (средняя)	29 (28,4%)	10,3 ± 0,8	169 (47,9%)	9,1 ± 0,7
3-я степень (тяжелая)	56 (54,9%)	14,2 ± 0,6	36 (10,2%)	13,3 ± 0,3

Сравнительная оценка усредненных показателей баллов по определяемым шкалам APACHE II и SAPS представлены в виде графического изображения на рисунке 7.

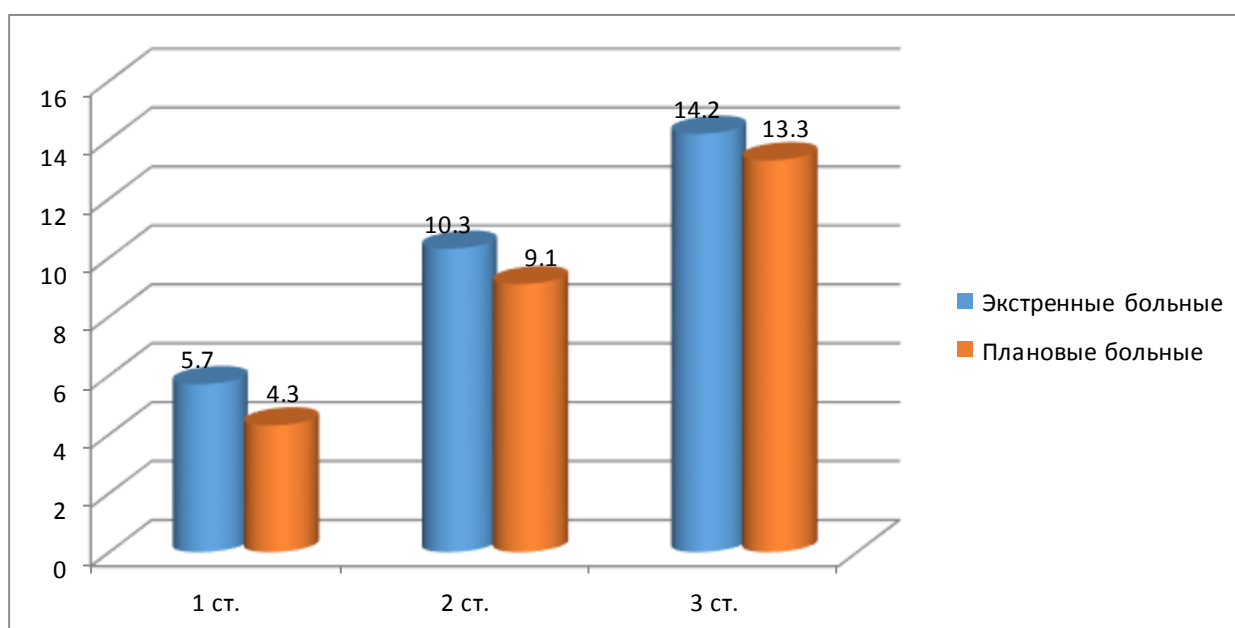


Рис. 6. Графические показатели усредненных баллов по шкале SAPS у больных экстренной и плановой группы.

В наших исследованиях проводились определения уровня сывороточного интерлейкина-6 (ИЛ-6), играющего ведущую роль в процессах восстановления

жизненно важных функций организма после проведенных обширных хирургических вмешательств. Для оценки изменений уровня ИЛ-6 у больных с КРР проводили сравнительную стандартизацию физиологических показателей компонентов сыворотки крови у здоровых добровольцев.

Процедура сводилась к определению с использованием известных иммуноферментных методик (глава 2) пределов колебаний показателей ИЛ-6 от значений «собственной нормы». Для оценки пределов колебания исследуемых показателей под наблюдением находилось 25 практически здоровых лиц возрастного диапазона от 28 лет до 65 лет. Данную группу составили доноры, в их числе студенты, врачи и служащие.

Добровольцы у которых накануне или в момент исследования выявлены патологические сдвиги, исключались из разработки. Полученные данные позволили использовать усредненный показатель уровня ИЛ-6 как критерий нормы при проведении клинических исследований у больных с КРР.

Показатели уровня физиологической нормы ИЛ-6 в сыворотке крови донорской группы составили $24 \pm 0,8$ мг/мл).

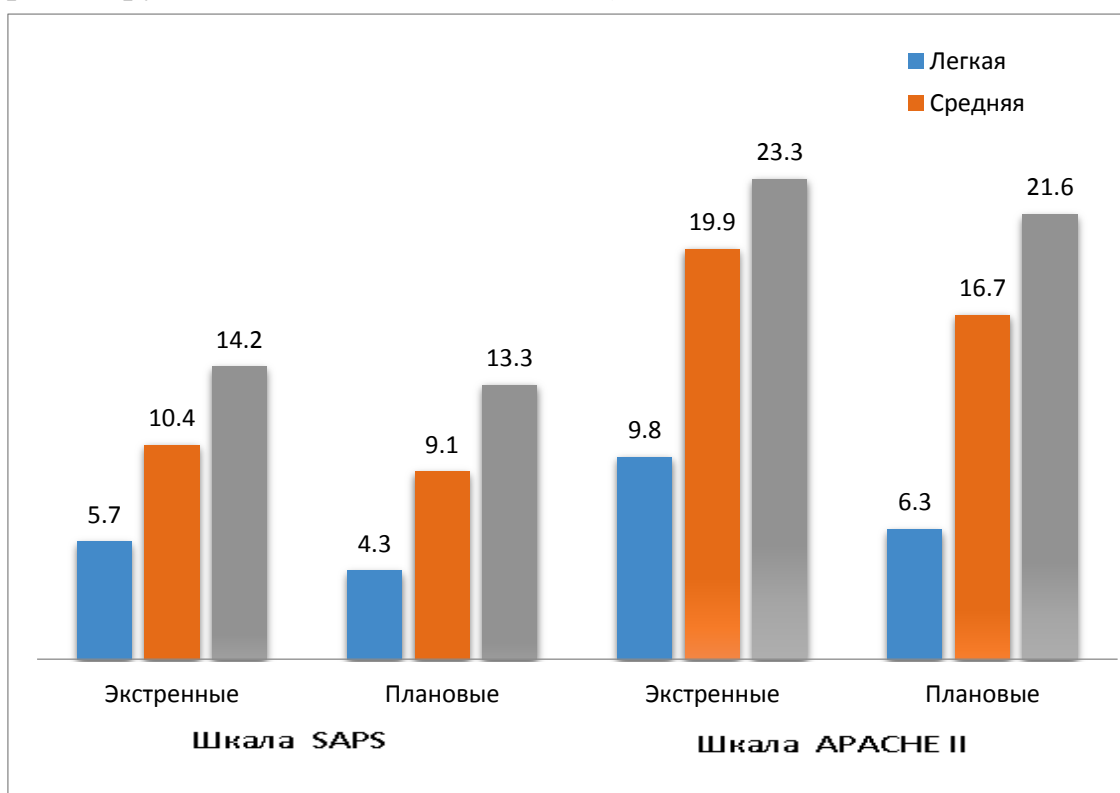


Рис. 7. Сравнительные показатели баллов по шкалам SAPS и APACHE II у пациентов, оперированных в экстренном и плановом порядке.

Установлено, что концентрация ИЛ-6 в крови больных с КРР превышала аналогичные показатели в контроле в 7-15 раз в зависимости от тяжести течения и периода заболевания. Выборочное изучение уровня ИЛ-6 у 125 больных КРР основной группы (90 плановых и 35 экстренных) показало, что при тяжелом течении опухолевого процесса имеет место дисбаланс в показателях врожденного и приобретенного неспецифического иммунитета, который характеризуется лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом, лимфопенией и снижением уровня показателей клеточного и гуморального иммунитета. Проведенные исследования позволили дополнить схему патогенеза осложнений и течения КРР. Развитие ПОН, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и других маркеров воспалительного процесса, стимуляция продукции макрофагов и развитие патологических иммунных реакций, а также метаболические расстройства способствуют развитию и прогрессированию ПОН. В таблице 24 и на рисунке 8 представлены выборочные усредненные показатели цитокинового профиля - уровня ИЛ-6 у больных экстренной и основной группы.

Таблица 24.

Показатели цитокинового профиля (уровень ИЛ-6, мг/мл) у больных основной группы с КРР в предоперационном периоде (n = 125).

Степень тяжести больных	Экстренные больные	Уровень ИЛ-6 (мг/мл) (M ± t)	Плановые больные n = 90	Уровень ИЛ-6 мг/мл) (M ± t)
1-я степень (легкая)	11(31,4%)	41,4±0,5	28 (31,1%)	32,3±0,2
2-я степень (средняя)	12 (34,3%)	88,3±0,6	32(35,6%)	54,1±0,8
3-я степень (тяжелая)	12 (34,3%)	138,7±0,6	30 (33,3%)	116,1±0,5

Как видно из таблицы 24 и рисунка 8, показатели ИЛ-6 в подгруппе экстренных пациентов на 1 сутки были значительно выше донорской группы и составляли: у больных первой степени тяжести (11 больных) - $41,4 \pm 0,5$ мг/мл; со средней степенью тяжести (12 больных) - $88,3 \pm 0,6$; и с тяжелой степенью (12 больных) - $138,7 \pm 0,6$. В плановой подгруппе эти показатели были относительно более благоприятнее и выглядели следующим образом: с легкой степенью

тяжести (28 больных) - $32,3 \pm 0,2$; со средней степенью тяжести (32 больных) - $54,1 \pm 0,8$; и с тяжелой степенью (30 больных) - $116,1 \pm 0,5$ ($p < 0,01$).

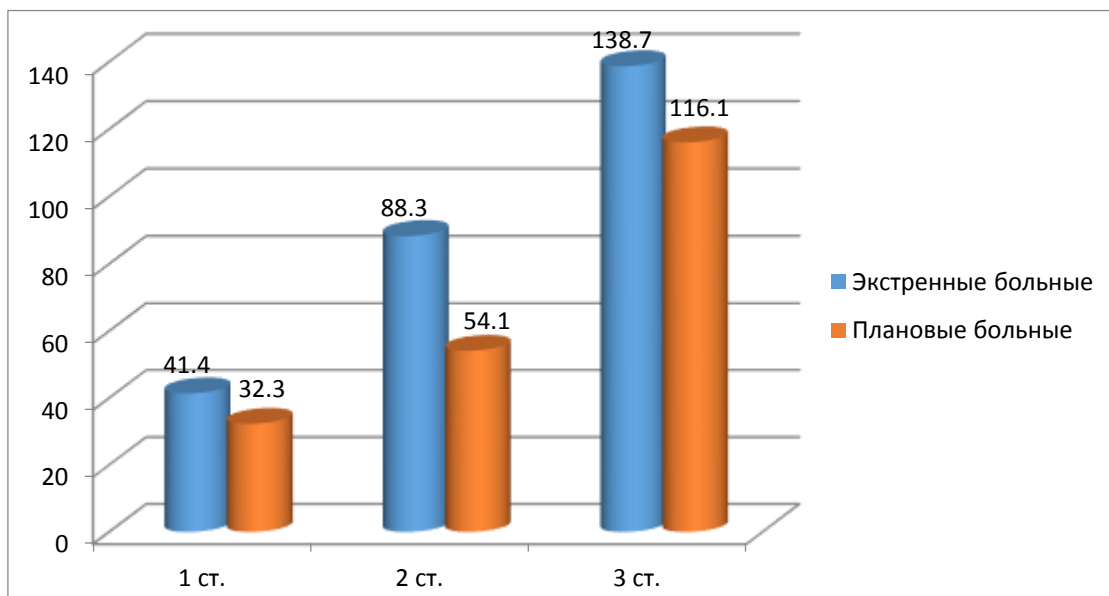


Рис. 8. Показатели уровня ИЛ-6 (мг/мл) у больных основной группы

4.5. Непосредственная подготовка больных основной группы к оперативному вмешательству

Как уже отмечалось выше (3-я глава) с первых часов поступления пациентов в стационар основное внимание уделялось предоперационной подготовке. В настоящее время практически не существует никаких противопоказаний к операциям, как по распространенности, так и по функциональным показателям. Поэтому интенсивная предоперационная терапия приобретает важнейшую роль в исходе оперативного лечения при различных хирургических вмешательствах, в особенности у онкологических больных.

Предстоящее оперативное вмешательство, особенно на органах грудной и брюшной полости - тяжелейшая травма с возможным нарушением функций жизненно важных органов и систем. Злокачественные новообразования сами по себе и сопутствующие хронические заболевания в значительной мере снижают адаптивные и функциональные возможности организма к хирургической травме.

В литературе описаны многочисленные случаи хронического стресса у онкологических больных. Системы, которые не способны к разрешению возникающих противоречий, считаются организационно-конечными, а процесс их нарастания в виде дестабилизации - гомеоплазией.

Процесс адаптации либо дисадаптации к хирургическому вмешательству и анестезиологическому обеспечению происходят на всех уровнях: органном, клеточном, и субклеточном. Поэтому требуется тщательная предоперационная подготовка, непосредственно направленная на устранение выявленных расстройств и отклонений от физиологической нормы.

Практически у всех онкологических больных отмечаются нарушения системы гомеостаза: белкового, углеводного, энергетического, витаминного, водно-электролитного. При этом чаще всего характерны в различной степени выраженности гипопроотеинемия как на фоне гиповолемии, так и без нее, с явлениями истощения, кахексии, с потерей массы тела. Эти отклонения усугубляются под влиянием операционной травмы, анестезии, гипоксии, послеоперационного болевого синдрома. Инфицирование и распад опухоли, а также эндогенная интоксикация организма в результате метаболических процессов онкогенного характера приводят к бурному росту условно-патогенной и патогенной флоры, что является причиной грозных гнойно-септических осложнений.

Вторичный иммунодефицит с дисбалансом всех соответствующих звеньев противоинфекционного иммунитета выявляется у большей части онкологических больных. Существенную роль в этом играет снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, уровня иммуноглобулинов различных классов, факторов клеточного и гуморального иммунитета, а также дисбаланс в системе цитокинов.

Высокий риск хирургических вмешательств на грудной и брюшной полостях требует тщательного исследования состояния жизненно важных органов и систем, а также проведения соответствующих методов коррекции. В

предоперационном периоде нами оценивалось общее состояние больных, с определением степени операционного риска, проводилась подготовка, заключающаяся в коррекции нарушений показателей гомеостаза и степени иммунной защиты организма .

Предоперационный период включал диагностику как основного, так и сопутствующих заболеваний и коррекцию выявленных нарушений по рекомендациям смежных специалистов. Опрос и осмотр проводили по общепринятой схеме: уточняли жалобы, анамнез основного и сопутствующих заболеваний, анамнез жизни, аллергический и трансфузионный анамнез, производили физикальное обследование по всем органам и системам. Обязательный минимум предоперационных исследований включал в себя общий анализ крови и мочи, определение мочевины, креатинина, сахара крови, рентгеноскопию грудной клетки, регистрацию ЭКГ, определение групповой и резус принадлежности крови.

Дыхательная система. Наиболее частыми причинами потенциальной несостоятельности дыхательной системы служили воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и легких, хронические обструктивные процессы. Хронический бронхит требовал специальных мер при обильном отделении мокроты. В этих случаях назначали физиотерапию (щелочные ингаляции), отхаркивающие средства, бронходилататоры, антибиотики. Умеренно выраженные эмфизема и пневмосклероз, часто наблюдаемые у больных в пожилом и старческом возрасте, требовали минимум коррекции.

Сердечно-сосудистая система. Обычно встречался определенный круг заболеваний и синдромов, наиболее часто увеличивающих операционный риск: недостаточность кровообращения (НК), ишемическая болезнь сердца (ИБС), различные аритмии, гипертоническая болезнь (ГБ). При подготовке больных с НК основное значение имели диуретики и сердечные гликозиды. В течение недели больные избавлялись от застойных явлений. Тщательно следили за содержанием электролитов в связи с опасностью гипокалиемии, гипохло-

ремии, гипонатриемии. Кроме того, таким больным назначали витамины, оксигенотерапию, препараты, улучшающие метаболизм, при отсутствии противопоказаний - антикоагулянты. При ИБС продолжали привычную для больного терапию: назначали нитраты в обычной дозе на протяжении недели перед операцией, седативные средства, антикоагулянты. Благоприятно действовало введение спазмолитиков, витаминов.

При тяжелых формах заболевания в процессе подготовки больных к операции назначали Р-блокаторы. Больных ГБ готовили к операции при помощи антигипертензивных средств различных групп (диуретики, ингибиторы АПФ, Р-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов) и спазмолитиков в обычных дозировках. Противогипертензивную терапию продолжали вплоть до начала операции.

Эндокринная система. Предоперационное обследование и подготовку больных с сопутствующими эндокринными заболеваниями проводили при активном участии эндокринолога. Чаще всего из эндокринных заболеваний встречался сахарный диабет нередко с хроническим поражением почек, сосудистыми и неврологическими нарушениями. Уровень сахара крови корригировали подкожным введением инсулина по схеме или пероральным приемом противодиабетических средств.

Гепатобилиарный тракт. Предоперационная подготовка включала определение состояния пигментной функции печени (билирубин), степени повреждения клеток печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза), синтетической функции (содержание протромбина, общего белка и его фракций, тимоловая и сулемовая пробы). Больные с хроническим поражением печени (гепатит, цирроз) получали витаминотерапию, гепатопротекторы.

Мочевыделительная система. При подготовке к операции обращали внимание на почечный анамнез и данные общего анализа мочи. По показаниям производили функциональные пробы (Зимницкого, Нечипоренко, Реберга). Дополнительные сведения получали при ультразвуковом исследовании почек,

мочевого пузыря и предстательной железы и внутривенной экскреторной урографии. Меры, направленные на улучшение выделительной функции почек, включали нормализацию водно-электролитного баланса, устранение анемии, ликвидацию обструкции мочевыводящих путей на любом уровне (чаще всего при аденоме предстательной железы), устранение воспалительных заболеваний мочевыводящих путей с использованием антибактериальной терапии.

Система крови. При наличии анемии различной степени в предоперационном периоде применяли препараты железа (перорально и парентерально), витамин В12, фолиевую кислоту, а при необходимости - переливание донорской эритроцитарной массы. При наличии заболеваний со стороны кровяной системы проводили коррекцию с участием гематолога. Выбор тактики лечения с учетом всех конкретных данных, которые были получены в предоперационном периоде, определялся при наличии комплекса показаний по иммунологическим и лабораторно-инструментальным данным. - Разработанная тактика выбора метода хирургического лечения отличалась от традиционной тем, что с момента поступления пациентов в стационар, параллельно с клинико-лабораторными исследованиями, производились определения некоторых показателей иммунной системы организма, наряду с определением цитокинового профиля, как факторов, ответственных за оценку общего состояния организма по системам APACHE II и SAPS. - При выборе тактики лечения больных учитывали степень непроходимости кишечника, стадию опухолевого поражения, степень эндогенной интоксикации, оцененной по шкалам тяжести состояния и показателями иммунной системы. Последовательность алгоритма по проводимым лечебно-диагностическим мероприятиям при КРР представлена на приводимой ниже схеме (рис.9). Как видно из представленной схемы (рис. 9), всем пациентам с КРР, после осмотра, проведения клинико-лабораторных и иммунологических исследований и оценки тяжести состояния по шкалам объективизации, проводилась предоперационная подготовка, после которой больные подвергались оперативному вмешательству.

Операция состояла из следующих последовательных этапов

- общее обезболивание;
- адекватный доступ в брюшную полость;
- ревизия брюшной полости, поиск, устранение или изоляция опухоли;
- интубация кишечника с адекватной декомпрессией;
- санация брюшной полости;
- установка неподвижных дренажей;
- завершение операции - зашивание лапаротомной раны.

Во всех случаях использовался широкий срединный доступ для обеспечения тщательной ревизии органов брюшной полости. Осторожно выделяли петли кишечника по периметру раны, разъединяли рыхлые спайки, затем производилась аспирация содержимого брюшной полости с оценкой его характера. Особое внимание уделялось традиционным местам скопления жидкости в брюшной полости - поддиафрагмальным, подпеченочному, межпетлевым, Дугласову пространствам.

В ходе оперативного вмешательства проводилось удаление опухоли или изоляция от свободной брюшной полости при помощи марлевых салфеток и установкой дренажных трубок с активной аспирацией. В ходе операции обязательным правилом являлась ревизия всех отделов брюшной полости. Выполнялась декомпрессия кишечника двухпросветными термопластичными зондами путем назоинтестинальной интубации с санацией брюшной полости обильными растворами 0,05% хлоргексидина с удалением фибринных пленок и дренированием силиконовыми трубками диаметром не менее 1,5см подпеченочного, диафрагмального пространств и малого таза. После этого накладывались швы на рану брюшной стенки. Сверху укладывались стерильные сухие салфетки.



Рис. 9. Схема последовательности алгоритма по проводимым лечебно-диагностическим мероприятиям у больных при КРР.

Необходимо отметить, что клиническое течение колоректального рака с осложнениями в сочетании декомпенсированной или субкомпенсированной

степенью кишечной непроходимости является абсолютным показанием для экстренного оперативного вмешательства, носящего паллиативный характер, направленного на снижение интоксикации и нормализацию гомеостаза и общего состояния организма больного. Выбор тактики лечения больных в зависимости от наличия тех или иных осложнений и степени выраженности кишечной непроходимости, общего состояния больного и клинического течения заболевания являются определяющими факторами при решении вопроса о плановом или экстренном оперативном вмешательстве. В связи с этим в сортировочной стадии нами определялись характер и вид оперативного вмешательства – радикальные одномоментные или двухмоментные, паллиативные или симптоматические. На приводимом графическом изображении представлены данные по количеству и виду проведенных комплексных хирургических вмешательств у больных КРР (рис.10).

При выборе тактики комплексного хирургического лечения больных с различными проявлениями и стадиями КРР нами учитывались все обстоятельства, связанные с осложнениями, участком и степенью непроходимости кишечника, общим состоянием больного, показаниями лабораторно-клинических данных и пр.

В представленной таблице 25 приводятся данные относительно показаний по выбору тактики оперативного вмешательства при КРР в зависимости от наличия или отсутствия осложнений. Из осложнений, требующих экстренного паллиативного оперативного вмешательства, следует отметить: острую обтурационную кишечную непроходимость; перитонит; кишечное кровотечение (табл. 25).

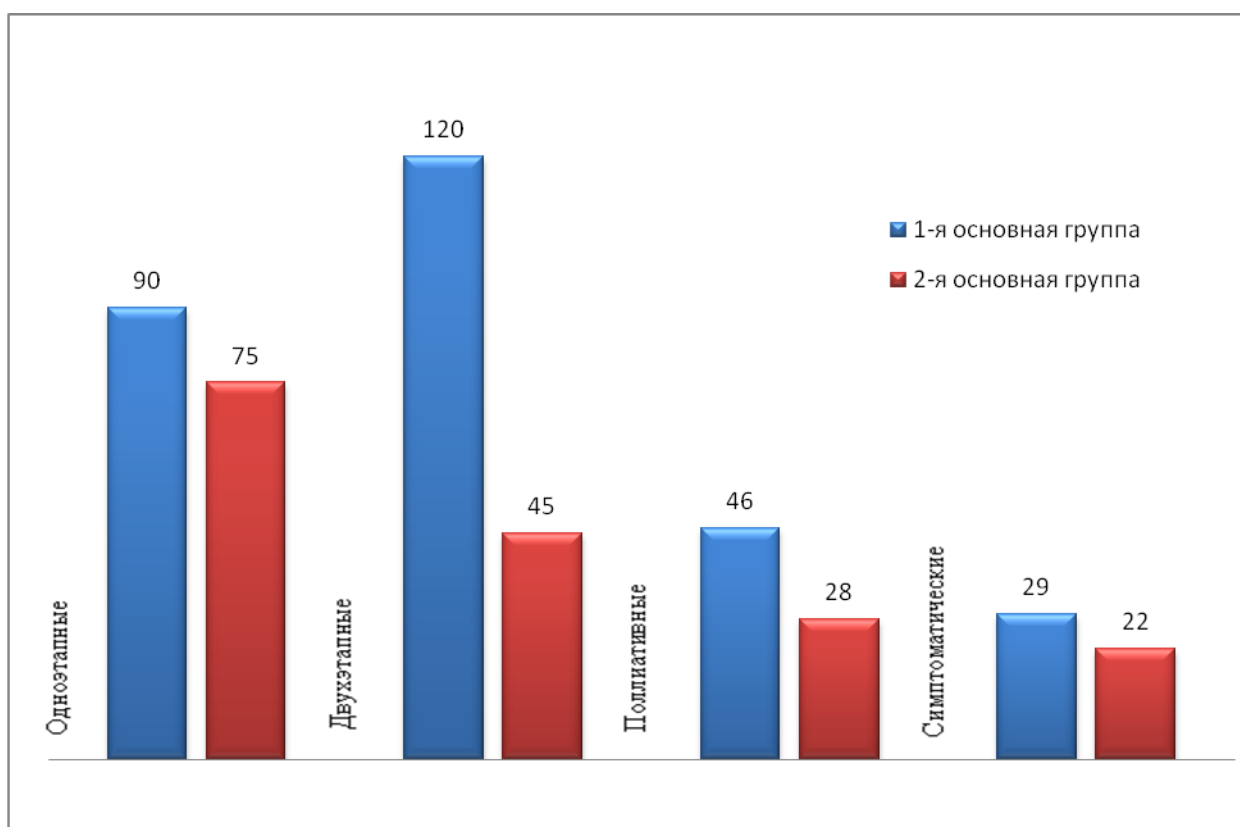


Рис. 10. Этапы оперативных вмешательств у больных КРР в сортировочных группах.

При клиническом течении КРР без осложнений, в сочетании с компенсированной степени кишечной непроходимости, нами осуществлялась плановая радикальная операция. При сочетании КРР без осложнений и кишечной непроходимости декомпенсированной и субкомпенсированной степени имеется достаточное время для адекватной предоперационной подготовки с проведением срочного оперативного вмешательства. Радикальная одноэтапная операция выполнялась больным при 1 и 2 степени тяжести состояния по шкалам объективизации APACHE II и SAPS, и при уровне интерлейкина - 6 в сыворотке крови от 26 до 100 мг/мл.

В то же время 3 степень тяжести состояния по шкалам объективизации APACHE II и SAPS, и уровень интерлейкина - 6 в сыворотке крови более 100 мг/мл - являлись показанием к экстренной операции как первый этап многоэтапного хирургического лечения.

Таблица 25.

Показатели по выбору тактики оперативного вмешательства при КРР в зависимости от наличия или отсутствия осложнений.

Клиническое течение	Степень кишечной непроходимости		
	Предоперационная подготовка 4-6 часов, срочная операция с удалением опухоли	Предоперационная подготовка 12 часов. Срочная радикальная операция	Плановая радикальная операция
Без осложнений	Предоперационная подготовка 2-4 часа, экстренная, паллиативная операция с удалением опухоли при наличии 2 и более осложнений*	Предоперационная подготовка 2-4 часа, экстренная паллиативная операция с удалением опухоли при наличии 1-2 осложнений*	Срочная паллиативная операция при наличии 1-2 осложнений*.

Примечание: * острая обтурационная кишечная непроходимость; перитонит; кишечное кровотечение

В зависимости от клинических показателей и общего состояния больных при различных стадиях КРР нами применялись избирательные подходы для оперативного вмешательства (рис. 11).

Как видно из представленного рисунка 11, среди всех оперированных больных основной группы радикальному хирургическому вмешательству были подвергнуты в общей сложности 330 пациентов (188 женщин и 142 мужчины). В 1-й основной группе радикальные операции проведены у 210

пациентов (120 женщин и 90 мужчин). Соотношение радикальных операций во второй основной группе составило 120 пациентов, среди которых женщин было 68, мужчин – 52 человека.

Паллиативные операции в 1-й основной группе было проведено у 46 больных (27 женщин и 19 мужчин). Во второй основной группе паллиативные операции были проведены у 28 больных (15 женщин и 13 мужчин). Среди оперированных больных первой основной группы мало травматичные симптоматические вмешательства были осуществлены всего у 29 больных (16 женщин и 13 мужчин). Во второй основной группе это соотношение составило 13 женщин и 9 мужчин (рис. 11).

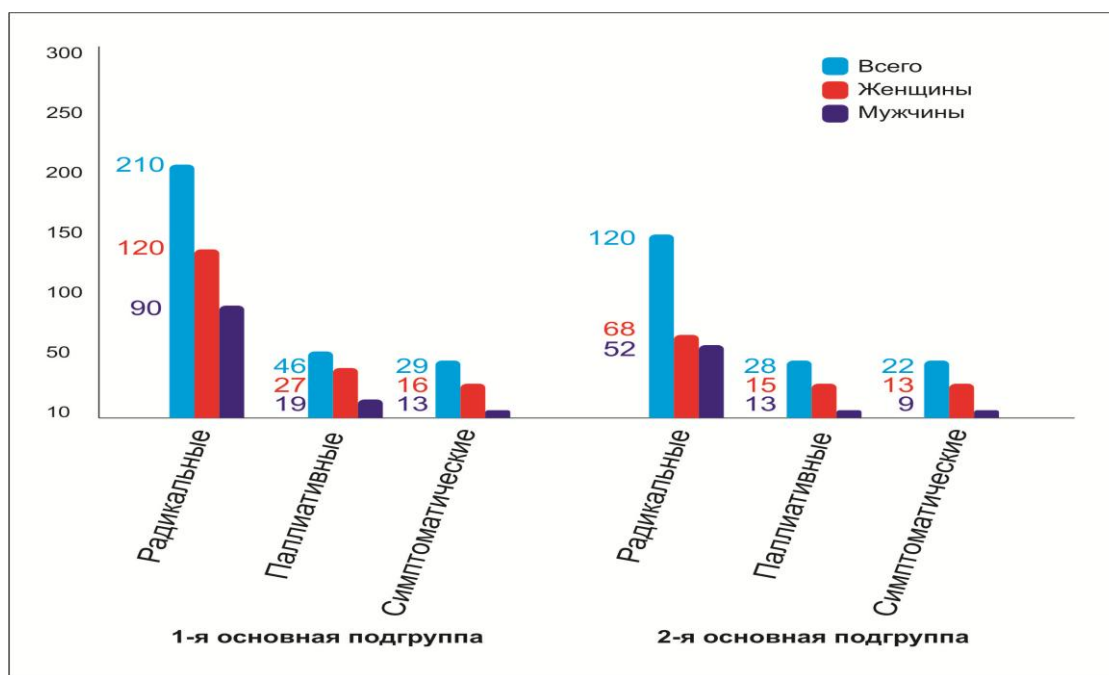


Рис.11. Виды проведенных оперативных вмешательств по поводу КРР у больных основной группы.

В подавляющем большинстве случаев в ходе хирургического вмешательства у пациентов с КРР нами выполнялись симультантные операции, обусловленные вовлечением в опухолевый процесс как метастазов, так и двух и более органов. В таких случаях осуществлялось одномоментное удаление опухоли вместе с пораженными участками близлежащих органов и тканей единым блоком. Средняя длительность по времени оперативного вмешательства, как правило, составляла $165,9 \pm 4,68$ мин. За редким исключением, иногда при особо тяжелых формах опухолевого процесса и осложнениях, длительность оперативного вмешательства доходила до $195 \pm 6,33$ мин. При этом в неосложненных случаях КРР среднее время оперативного вмешательства колебалось в пределах $137,6 \pm 6,33$ мин., в то время как у больных с различного рода осложнениями среднее время составляло $174,1 \pm 6,81$ мин.

В ряде случаев, ввиду местной распространенности опухолевого процесса и наличия отдаленных метастазов, были выполнены минимальные оперативные вмешательства, направленные на ликвидацию явлений кишечной непроходимости и интоксикации, в объеме стентирования толстокишечной

непроходимости, сигмостомы, трансверзостомы, обходного илеотрансверзоанастомоза, цекостомии и пр.

4.6. Хирургическое лечение больных при острой кишечной непроходимости.

При выборе тактики лечения больных с острой кишечной непроходимостью при КРР учитывались степень непроходимости кишечника, стадия опухолевого поражения, степень эндогенной интоксикации, оцененной по шкалам тяжести состояния организма и, самое главное, наличие и ареал распространения метастазов. Характер выполненных хирургических вмешательств экстренным и плановым больным при острой кишечной непроходимости определяли индивидуально с учетом всего комплекса клинико-лабораторных исследований. Вместе с тем, тяжесть состояния пациентов не всегда позволяла произвести радикальную операцию. После установления диагноза и коррекции сопутствующих нарушений гомеостаза больные были прооперированы в ближайшие сроки от 2 до 12 часов с момента госпитализации.

Хирургические операции, выполненные экстренным и плановым больным, ввиду местной распространенности опухолевого процесса, были минимизированы с целью ликвидации явлений кишечной непроходимости и интоксикации организма. У больных при наличии компенсированной и субкомпенсированной кишечной непроходимости, а также тяжести состояния по APACHE II и SAPS менее 20 и 12 баллов соответственно, выполнялась первичная одномоментная резекция опухоли в локальном участке ободочной кишки. Хирургические вмешательства были выполнены в основном широким лапаротомным доступом.

В послеоперационном периоде основными задачами в отношении этих больных были: коррекция изменений в организме; контроль функционального состояния основных органов и систем; проведение мероприятий, направленных на предотвращение возможных осложнений и минимизация болевого синдрома. У большинства оперированных больных (в 264 случаях, 61,4%) при наличии компенсированной и субкомпенсированной кишечной непроходимости, а также

тяжести состояния по APACHE II и SAPS менее 20 и 12 баллов соответственно, а также при концентрации уровня ИЛ-6 менее 100 мг/мл, выполнялась первичная одномоментная резекция опухоли с наложением соответствующего анастомоза. На момент установления диагноза осложнения в виде метастазов, непроходимости кишечника и спаечных процессов были выявлены у большинства больных с КРР. Поэтому были предприняты соответствующие мероприятия, направленные на минимизацию указанных осложнений.

В настоящее время многими исследователями установлено, что предоперационная химиотерапия (ПХТ) способствует повышению эффективности радикальных операций при КРР за счет уменьшения размеров метастазов, эрадикации микрометастазов. Показано также уменьшение спаечных процессов с улучшением проходимости кишечной трубки (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2011; Pawlik T.M. et al., 2012).

В связи с изложенным с целью повышения эффективности хирургического лечения больных КРР в рамках настоящего исследования 69 больным (15,1%) с КРР, среди которых было 30 мужчин и 39 женщин, в возрасте от 54 до 76 лет (средний возраст $62,1 \pm 1,4$ лет), была проведена ПХТ с использованием классической методики, описанной в 3-й главе.

Эффективность ПХТ оценивали по результатам послеоперационной выживаемости пациентов в сроки от 12 месяцев до 5 лет. Была показана достаточно высокая эффективность и безопасность двухкомпонентных режимов ПХТ у больных КРР с изолированными метастазами в близлежащие органы и ткани, что позволило у большинства больных выполнить радикальную хирургическую операцию по одномоментному удалению опухоли с участками метастазированных органов и тканей.

Как уже отмечалось выше (глава 3), дистанционное облучение на соответствующий очаг-мишень с использованием укрупненных фракций в разовой дозе 4-6 Гр в течение 4-5 дней до суммарной дозы 20-25 Гр. Операция выполнялась в последний день облучения. Данную методику применяли исключительно у больных с опухолевым поражением верхнеампулярного отдела прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки. Для визуализации

опухоли и ее расположения относительно окружающих органов и тканей осуществляли контрастную рентгенографию таза пациентов в двух взаимоперпендикулярных проекциях. Для контрастирования прямой кишки использовали взвесь сульфата бария в объеме 100 мл. Истинные размеры опухоли определяли с помощью координатных меток по стандартной методике.

В облучаемый объем включали все отделы прямой кишки и клетчатку малого таза в параректальном направлении. При этом верхнюю и нижнюю границы полей облучения располагали таким образом, чтобы они отстояли от границ опухоли на 5 см. В тех случаях, когда локализация новообразования определялась в нижеампулярном отделе прямой кишки в объем облучения в обязательном порядке включали область промежности.

В случаях локализации опухоли в вышеампулярном и ректосигмоидном отделах прямой кишки из зоны лучевого воздействия исключали анальный канал, но в обязательном порядке проводили облучение общих подвздошных и поясничных лимфатических узлов. Контроль эффективности предоперационной лучевой терапии определяли с помощью фиброколоноскопии. При облучении оценивались протяженность опухолевого процесса по стенке прямой кишки и расстояние от дистального края новообразования до участка анального канала.

Степень лечебного патоморфоза отмечалась в виде умеренно выраженных дистрофических изменений опухолевых клеток, с наличием некробиотических участков, изменениями стромы опухоли в виде пролиферации фибробластов. При этом определяется лимфоидная инфильтрация опухоли.

При планировании хирургической операции основной нашей целью было достижение одномоментной резектабельности как самой опухоли, так и метастазов, что может служить залогом благоприятного исхода при комбинированном хирургическом лечении КРР. Эндохирургические методы лечения, направленные на нормализацию толстокишечного пассажа, при осложненном раке прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки устраняют противопоказания для проведения комбинированного лечения с применением различных режимов неoadъювантной лучевой терапии. Предоперационное облучение больных стенозирующим раком прямой кишки и ректосигмоидного

отдела толстой кишки, при купировании параканкрозных осложнений, сопровождается низким уровнем токсичности. В зависимости от режима лучевой терапии, частота лучевых реакций I-II степени составляла 0-9,6%, что во всех случаях не требовало перерывов курса облучения.

Лучевая терапия осложненного рака прямой кишки по методикам динамического фракционирования дозы вызывает частичную регрессию опухоли. При этом определяется уменьшение непосредственной протяженности опухолевого процесса с 6,95 см до 3,56 см с увеличением свободного расстояния от ануса до дистального края опухоли с 5,42 см до 7,15 см, что создает предпосылки для более успешного и частого выполнения реконструктивно-пластических сфинктерсохраняющих операций у больных КРР.

При морфометрическом анализе установлено, что предоперационная лучевая терапия рака прямой кишки в различных режимах приводит к существенным нарушениям ультраструктуры опухолевых клеток. Облучение по методике динамического фракционирования в дозе 46 Гр с радиомодификацией в большинстве случаев вызывает явления терапевтического патоморфоза III-IV степени, что способствовало достоверно уменьшению размеров опухоли. Программа комбинированного хирургического лечения КРР с предоперационным облучением осложненных форм рака прямой кишки II-III стадии достоверно улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с контрольной группой больных, перенесших радикальную хирургическую операцию без предоперационной лучевой терапией.

В ряде случаев по соответствующим показаниям динамическое фракционирование сочеталось введением радиомодификаторов. В качестве последних использовались цитостатики по следующей схеме: 5-фторурацил в разовой дозе - 750 мг в течение 5 дней перед лучевой терапией и платидиам (цисплатин) в разовой дозе - 30 мг в течение 3-х дней на фоне крупных фракций.

Таким образом, в результате проведенной предоперационной лучевой терапии в сочетании с ПХТ у больных КРР удастся более эффективно определить степень поражения органов и тканей опухолевым процессом, с определением конкретной локализации самой опухоли и объема пораженных

клеток. Применение двухкомпонентных режимов ПХТ у больных КРР с локальными метастазами в близлежащие органы и ткани продемонстрировала высокую частоту объективных эффектов (65%), стабилизация была отмечена в 28%, ухудшение было выявлено только в 7% случаев. После ПТХ одномоментное хирургическое вмешательство по удалению опухоли и метастазов не влияло на частоту послеоперационных осложнений. Случаи ранней послеоперационной летальности при этом были в максимальной степени минимизированы, в особенности у пациентов, оперированных в плановом порядке (рис. 12).

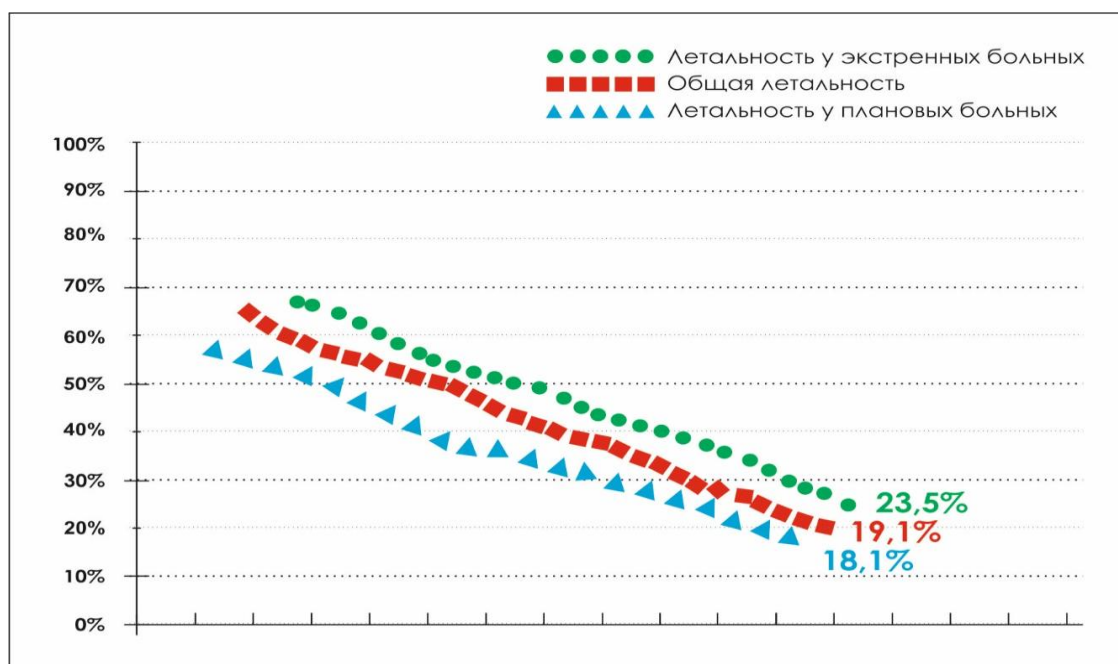


Рис. 12. Усредненные показатели ранней смертности у пациентов после радикальных оперативных вмешательств по поводу КРР.

Как видно из представленного рисунка, наибольший процент летальности (23,5%) был отмечен у пациентов, оперированных в экстренном порядке, в то время, как общая усредненная летальность колебалась в пределах 19,1%.

В то же время было отмечено, что медиана послеоперационной безрецидивной выживаемости пациентов в отдаленные сроки наблюдения составила 42,2 мес. При этом годовичная выживаемость у пациентов, оперированных в плановом порядке, составляла 81,9%, а у пациентов, оперированных в экстренном порядке годовичная выживаемость была в пределах 76,5%. При анализе дальнейшей летальности по годам было установлено, что трехлетняя

послеоперационная выживаемость пациентов составляла 67,5%, а пятилетняя - составила 42,7%.

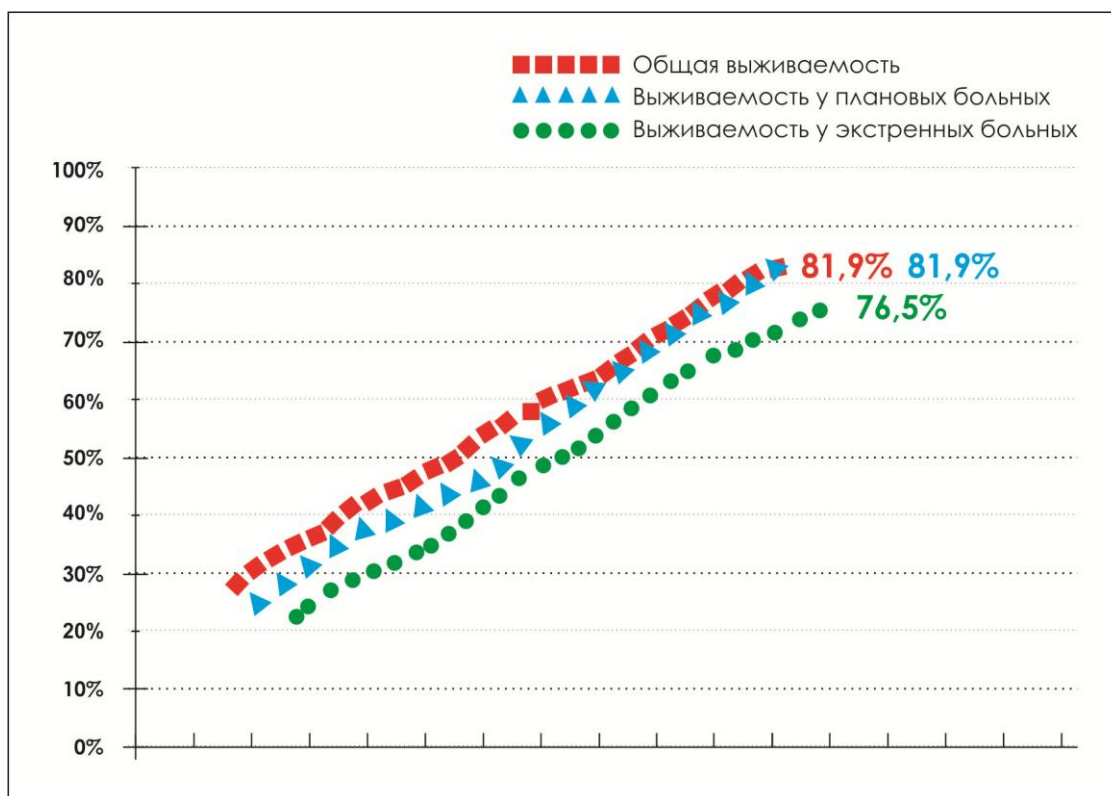


Рис. 13. Послеоперационная безрецидивная выживаемость пациентов после одномоментного хирургического вмешательства при КРР

На рисунке 13 представлены кривые безрецидивной выживаемости пациентов после одномоментной хирургической операции по удалению опухоли с метастазами в ближайшие органы и ткани единым блоком. Во всех случаях была использована комбинированная хирургическая методика по одномоментному удалению опухоли.

Таким образом, результаты полученных данных свидетельствуют об онкологической целесообразности комбинированного хирургического лечения КРР, сочетающего хирургическое вмешательство с химио- и лучевой терапией. При планировании хирургической операции основной целью было достижение одномоментной резектабельности как самой опухоли, так и метастазов, что может служить залогом благоприятного исхода при комбинированном хирургическом лечении КРР.

4.7. Тактика одномоментной операции при осложненных формах КРР

При планировании хирургической операции основной целью было достижение одномоментной резектабельности как самой опухоли, так и метастазов, что должно было служить залогом благоприятного исхода при комбинированном хирургическом лечении КРР. Как известно, сложность хирургического лечения КРР во многом определяется ранним развитием осложнений в виде метастазов в различные органы и ткани. Метастазы, развившиеся на фоне опухолевого процесса, как правило, на 3-й стадии заболевания, в значительной мере ухудшают непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения. До настоящего времени нет единого мнения в отношении хирургической тактики при лечении больных КРР с метастазами в различные органы и ткани (21, 74, 198).

Считается, что при плановых операциях в основном выполняется одномоментная резекция участка кишки с опухолью с восстановлением кишечной непрерывности. Однако при метастазах такие операции чреваты дальнейшим развитием опухолевого процесса с усугублением болезни и страданиями больного, с риском повторных оперативных вмешательств. Поэтому во многих клиниках используется одномоментная операция по удалению как самой опухоли, так и метастазированных участков близлежащих органов и тканей.

В связи с этим нами была определена возможность одномоментной хирургической операции у пациентов с КРР, осложненным метастазами в различные органы и ткани и толстокишечной непроходимостью.

В рамках настоящего исследования нами были обследованы и подготовлены к одномоментному оперативному вмешательству 96 больных (40 мужчин, 56 женщин) с колоректальным раком, осложненным метастазами в различные близлежащие органы и ткани, с непроходимостью кишечника с применением методики по хирургическому удалению как самой опухоли, так и участков метастазированных органов и тканей.

Возраст больных колебался в пределах от 59 до 77 лет (средний возраст составил $65,1 \pm 1,7$ лет). Среди оперированных больных в плановом порядке было

осуществлено одномоментное хирургическое вмешательство у 72 больных. В 17 случаях оперативное вмешательство проводилось в экстренном плане из-за тяжести ситуации и общего состояния больных ввиду острой кишечной непроходимости.

Локализация опухолевого процесса была определена в области ободочной и сигмовидной кишки (у 27 больных) и прямой кишки (у 35 больных). В 11 случаях первичная опухоль была инфильтрирована во все слои кишечной стенки с прорастанием в прилежащие органы и структуры. При этом метастазы в печень выявлены у 12 больных, в регионарные лимфатические узлы – у 17 больных и в другие органы и ткани – у 14 больных.

Одномоментному оперативному вмешательству как в плановом, так и в экстренном плане были подвергнуты 89 больных. В 7 случаях опухоли оказались неоперабельными и из-за тяжелого состояния больных им была оказана симптоматическая паллиативная помощь. В предоперационный период данной группе больных были осуществлены необходимые соответствующие мероприятия по описанной в 3-й главе программе (3-я глава).

Вопрос о первичном восстановлении кишечной непрерывности решался дифференцированно в зависимости от состояния и возраста больного, стадии опухолевого процесса, наличия и степени развития метастазов и сопутствующих заболеваний. Антибиотики широкого спектра действия использовались до операции, в процессе оперативного вмешательства и после операции с целью подавления патогенной микрофлоры и предотвращения гнойно-септических осложнений. Наряду с антибиотиками, больные получали соответствующую иммуностимулирующую терапию по разработанной схеме, изложенной в главах 2-3. Основываясь на клинических данных, нами была выполнена радикальная хирургическая операция по одномоментному удалению опухоли у больных с 2-й и 3-й стадиями КРР с метастазами и локализацией процесса в следующих областях. При выявлении опухоли в ободочной кишке определялись одиночные метастазы в печень (у 13 больных), которые иссекались с одновременным удалением опухолевого участка ободочной кишки. У 16 больных из этой группы

опухоль прорастала в петли тонкого кишечника, в результате чего производилась резекция пораженного участка тонкого кишечника единым блоком с опухолью ободочной кишки.

У больных с опухолью в области сигмовидной кишки (3-я стадия) отмечены метастазы в близлежащие лимфатические узлы (в 19 случаях), а также в тело матки и придатки у больных женского пола (у 9 больных). В этих случаях производилась одномоментная резекция опухоли с маткой и придатками, с удалением пораженных лимфатических узлов и с наложением колостомы или обходных анастомозов.

В 16 случаях локализация опухоли определялась в прямой кишке с метастазами в области брыжейки и в близлежащие лимфатические узлы (в 12 случаях), а также в матку и придатки больных женского пола (в 6 случаях). У этих больных была произведена резекция участка прямой кишки с удалением пораженных лимфатических узлов и части брыжейки, а также матки с придатками. Этим больным накладывались соответствующие колостомы или обходные анастомозы. У всех больных на последнем этапе производилось восстановление проходимости кишечной трубки.

В послеоперационном периоде все прооперированные больные получали соответствующее интенсивное восстановительное лечение, направленное на профилактику возможных гнойно-септических осложнений, используя противобактериальные препараты широкого спектра действия, с восстановлением и нормализацией водно-электролитного и белкового баланса, с активным поддержанием функций гомеостаза, иммунологического статуса и жизненно-важных органов и систем организма.

Таким образом, при разработке алгоритма диагностики и тактики одномоментного хирургического вмешательства при КРР, осложненном метастазами в ближайшие органы и ткани и непроходимостью кишечной трубки, нами учитывались не только степень распространенности опухолевого процесса и объективная оценка общесоматического и иммуно-цитокинового статуса, но и

оценивались состояние больного, его возраст и возможности комплексного подхода при одномоментном хирургическом лечении данной онкопатологии, что способствовало существенной эффективности лечения, снижению как количества койко-дней, так и числа послеоперационных осложнений и летальности.

При сравнительной оценке количества послеоперационных койко-дней у пациентов этой группы при сравнении с данными у больных контрольной (ретроспективной) группы было отмечено значительное сокращение количества койко-дней, в среднем на $3,08 \pm 0,28$ дней (табл. 26, рис. 14).

Таким образом, можно констатировать, что при одномоментном комплексном хирургическом лечении КРР, осложненного различными метастазами и непроходимостью кишечника, можно полагать правомерность избирательного и дифференцированного подхода к выбору алгоритма и тактики комплексного хирургического лечения.

В зависимости от сложности и стадии опухолевого процесса, степени и глубины ареала распространения метастазов, участков и степени непроходимости кишечника, возраста и состояния пациентов, может использоваться одномоментный подход по удалению опухоли с участками метастазированных органов и тканей единым блоком.

Таблица 26.

Продолжительность лечения больных при одномоментном хирургическом вмешательстве

Периоды лечения	Средние сроки лечения в койко-днях ($M \pm t$)	
	Основная гр.	Контрольная гр.
До хирургического вмешательства	$4,9 \pm 0,15$	$5,36 \pm 0,14$
После хирургического вмешательства	$20,14 \pm 0,13$	$22,76 \pm 0,11$
Всего койко-дней	$25,04 \pm 0,28$	$28,12 \pm 0,25$

Такой подход, по-видимому, может служить весьма успешным залогом высокой вероятности благоприятного исхода как непосредственных, так и отдаленных результатов хирургического лечения КРР, осложненного метастазами и непроходимостью кишечника. Кроме того, нами были определены характер и количество развившихся осложнений после проведенного одномоментного хирургического вмешательства при КРР. Послеоперационные осложнения у этой категории больных были отмечены в 19 случаях, среди которых несостоятельность анастомозов с перитонитом была отмечена у 7 больных, нагноение послеоперационной раны возникло у 3 больных, осложнившись параректальным абсцессом. У 4-х больных были отмечены тромбофлебиты. Полиорганная недостаточность была определена только в 2-х случаях у больных, оперированных в экстренном плане. Ранняя послеоперационная летальность отмечена в 4-х случаях.

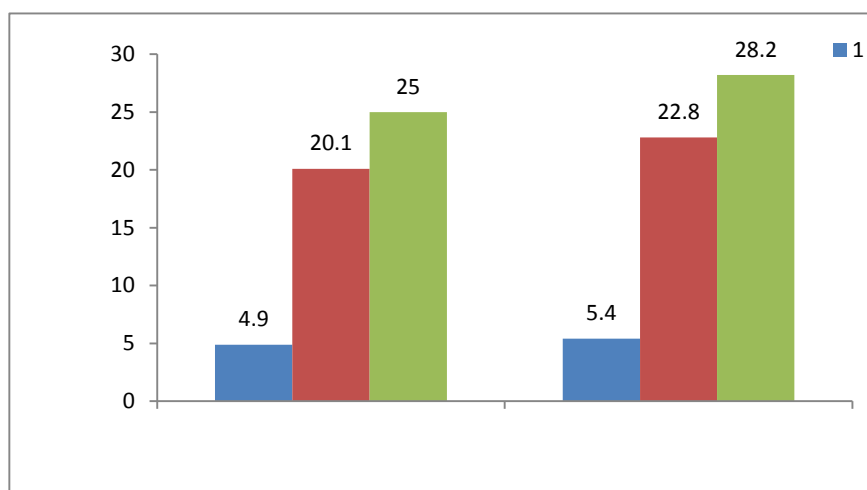


Рис.14. Графическое изображение сроков лечения больных основной (слева) и контрольной (справа) группы.

- 1 – количество койко-дней до операции;
- 2 – количество койко-дней после операции;
- 3 – количество койко-дней всего.

Кроме указанных осложнений, у послеоперационных пациентов были отмечены и единичного характера осложнения: параколотомическая флегмона (в одном случае у пациента, оперированного в экстренном порядке); желудочно-кишечное кровотечение (в одном случае у пациента, оперированного в экстренном порядке); острый инфаркт миокарда (в одном случае у пациента, оперированного в экстренном порядке).

Таблица 27.

Характер и количество послеоперационных осложнений
при одномоментном хирургическом вмешательстве у больных КРР

Виды осложнений/количество	Экстренные больные п = 17	Плановые больные п = 72	Всего п = 89
Тромбоэмболия	-	-	-
Полиорганная недостаточность	2 (11,8%)	-	2 (11,8%)
Тромбофлебиты	3 (17,6%)	1 (1,4%)	4 (4,5%)
Нагноение послеоперационной раны	2 (11,8%)	1 (1,4%)	3 (3,4%)
Несостоятельность анастомоза, перитонит	3 (17,6%)	4 (5,6%)	7 (7,9%)
Параколотомическая флегмона	1 (5,9%)		1 (5,9%)
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (5,9%)	-	1 (5,9%)
Острый инфаркт миокарда	1 (5,9%)	-	1 (5,9%)
Всего	13 (76,5%)	6 (8,3%)	19 (21,3%)
Летальность	4 (23,5)	13 (18,1)	17 (19,1%)

Все вышеуказанные осложнения были своевременно купированы с оказанием соответствующей профессиональной консультативно-лечебной помощи с привлечением необходимых специалистов по нозологическим показаниям. Сводные результаты исследования по характеру и количеству осложнений у больных, подвергнутых одномоментному оперативному вмешательству при КРР, представлены в таблице 27

Результаты наших клинических наблюдений не выявили различий в прогнозе, а также в конечном исходе проведенного одномоментного хирургического вмешательства при КРР среди больных мужского и женского пола. Кроме того, не были выявлены какие-либо отклонения или изменения в зависимости от размеров и локализации самого опухолевого процесса, степени распространения на близлежащие или отдаленные органы и ткани. Отдаленные результаты после проведенных хирургических вмешательств по одномоментному удалению опухолевого новообразования в едином блоке с близлежащими метастазами в сроки наблюдений от 12 месяцев до пяти лет были прослежены у 59 (66,3%) пациентов из 89 оперированных.

Остальные больные (30 человек – 33,7%) выбили из-под наблюдения в связи со сменой места жительства или неявкой на контрольные обследования. За этот период (наблюдение до 5 лет) умерло 13 человек. Общая послеоперационная летальность за указанный период составила 17 человек, что составило 19,1%. Общая выживаемость за пятилетний период наблюдения составила 81,9% (рис. 11).

Следует отметить, что основной причиной смерти пациентов в сравниваемых группах (пациентов, оперированных в плановом и экстренном порядке) при 3-й стадии КРР являлось прогрессирование основного заболевания в виде возникновения рецидива опухоли и/или развития отдаленных метастазов. Кроме того причиной смерти в одном случае явился острый обширный инфаркт миокарда в период с 1-го по 2-ой год динамического наблюдения.

Было также установлено, что применение предоперационной лучевой терапии у пациентов с КРР 3-й стадии не привело к ухудшению отдаленных результатов лечения, по сравнению с радикальным оперативным вмешательством без применения лучевой терапии. У этих пациентов максимальные показатели летальности в отдаленном периоде наблюдений приходятся на временной интервал между первым и третьим годами динамического наблюдения. В то же время наибольшее число случаев смертных случаев из-за рецидива заболевания зафиксировано в более поздние сроки, через 3-5 лет после

завершения комбинированного лечения у больных с КРР. Количество летальных случаев в процентном выражении превышало в группе пациентов, оперированных в экстренном порядке, по сравнению с группой больных, оперированных в плановом порядке (23,5% против 18,1%).

У большинства оперированных больных в этой группе (в 64 случаях, 71,9%) выполнялась первичная резекция опухоли с одномоментным удалением участков метастазов и наложением соответствующих межкишечных анастомозов.

В качестве одного из примеров по одномоментному оперативному вмешательству при осложненном КРР приводим следующее наблюдение.

Клинический пример № 1.

Больной М., 58 лет, поступил в 1-е хирургическое отделение онкологического научного центра им. В.А.Фанарджяна МЗ Армении 21.06.2012 г. Жалобы на спастические боли в левой половине живота, общую слабость, пониженный аппетит, нарушение стула. В анамнезе в течение последних 2 месяцев отмечает вышеуказанные жалобы.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное, пульс 80/мин., А/Д – 130/70 мм рт.ст. В общем анализе крови: показатели эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов без особых отклонений от нормы. СОЭ 57 мм/ч.

Во время эндоскопического исследования (ФКС) в сигмовидной кишке определяется опухоль размерами от 3,5 до 4,5 см. по продольной оси кишки с бугристой поверхностью.

Биопсия: аденокарцинома 3-я стадия. По данным УЗИ и КТ органов брюшной полости данных за отдаленные метастазы не выявлено. Однако определяются единичные метастазы в близлежащие лимфатические узлы.

Оценка степени тяжести по балльной системе APACHE II — менее 10 баллов, по шкале SAPS - менее 5 баллов, уровень ИЛ-6 — менее 50 мг/мл. Больному после соответствующей предоперационной подготовки, включающей иммуномодуляторы, под ЭТИ наркозом была выполнена операция по резекции опухолевого участка сигмовидной кишки с одномоментным удалением

пораженных лимфатических узлов единым блоком, с низведением сигмы к прямой кишке и наложением межкишечного анастомоза.

На рисунках 15-16 приводятся макрофото и гистологический срез резецированного участка сигмовидной кишки вместе с прилежащей клетчаткой и лимфоузлами.



Рис. 15. Макрофото резецированного участка сигмовидной кишки вместе с прилежащими лимфоузлами и клетчаткой (Больной М., 58 лет).

Гистологическое заключение: умеренно дифференцированная аденокарцинома T3N1M0.

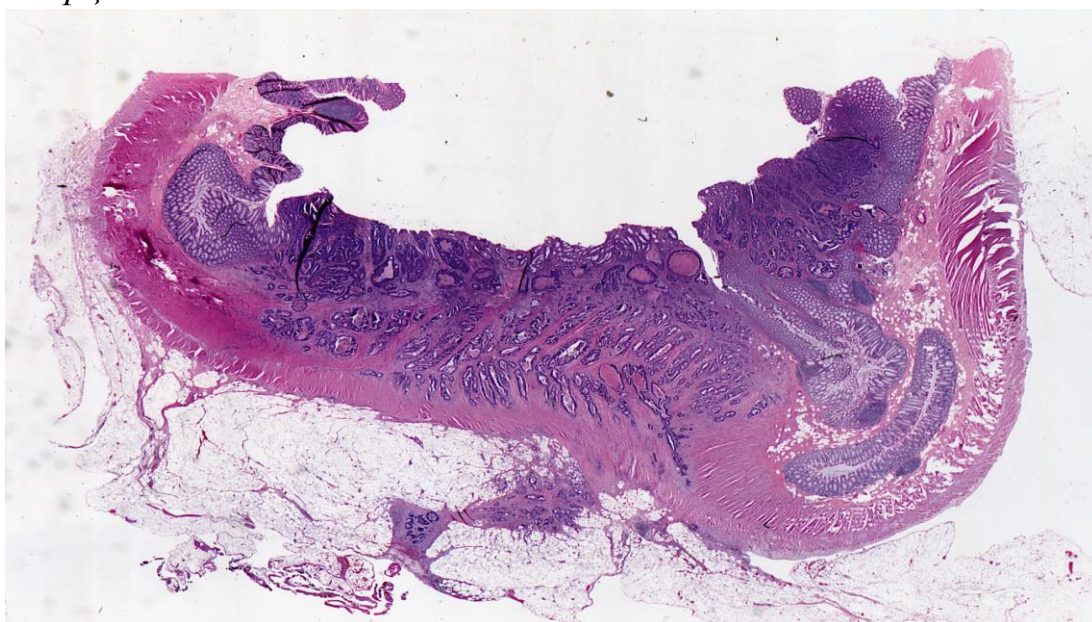


Рис. 16. Микрофото - гистологический препарат аденокарциномы при раке сигмовидной кишки (Больной М., 58 лет, гематоксилин-эозин x 300).

В послеоперационном периоде больному назначена комплексная интенсивная восстановительная терапия с включением инфузионной антикоагулянтной (клексан), кардиальной, противовоспалительной, антибактериальной, иммуностимулирующей и дезинтоксикационной терапии. Проводилась коррекция анемии (феррум лек) и иммунного статуса организма (циклоферон).

Перистальтика кишечника перкуторно стала отмечаться в конце вторых, в начале третьих суток после операции, газы начали отходить в конце третьих суток после оперативного вмешательства.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Через 8 суток послеоперационная рана стянулась и зажила, кожные швы сняты.

На 9-й день послеоперационного лечения пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга по месту жительства.

Приводим еще одну выписку из истории болезни наших наблюдений.

Клинический пример № 2.

Больная С., 61 год, поступила в 1-е хирургическое отделение онкологического научного центра им. В.А.Фанарджяна МЗ Армении 28.10.2013 г. с явлениями колоректального рака. У больной отмечалась общая слабость, боли в правой половине живота, жидкий стул, похудание. Состояние больной средней степени тяжести, пульс 100 в 1 минуту, А/Д - 140/80 мм рт. ст. Общий анализ крови: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты без особых отклонений от показателей нормы. СОЭ 55 мм/ч.

Во время эндоскопического исследования (ФКС) в печеночном углу толстой кишки определяется опухоль размерами до 5-5,5 см. с бугристой поверхностью, контактно кровоточит.

При биопсии определяются фрагменты аденокарциномы бугристого характера. По данным УЗИ и КТ органов брюшной полости определяются

метастазы в печени с увеличением забрюшинных лимфатических узлов. Оценка степени тяжести по балльной системе APACHE II — менее 20 баллов, по шкале SAPS — менее 10 баллов, уровень ИЛ-6 — менее 100 мг/мл.

После соответствующей предоперационной подготовки по разработанной нами методике (глава 3), под ЭТИ наркозом, больная была подвергнута операция по гемиколэктомии справа с одномоментным удалением пораженных лимфатических узлов с клетчаткой и пораженной доли печени единым блоком (рис. 17).

Гистологическое заключение: определяется низкодифференцированная аденокарцинома T3N1M0. Метастазы в близлежащих лимфатических узлах и клетчатке, с поражениями в печеночной ткани (рис.18)

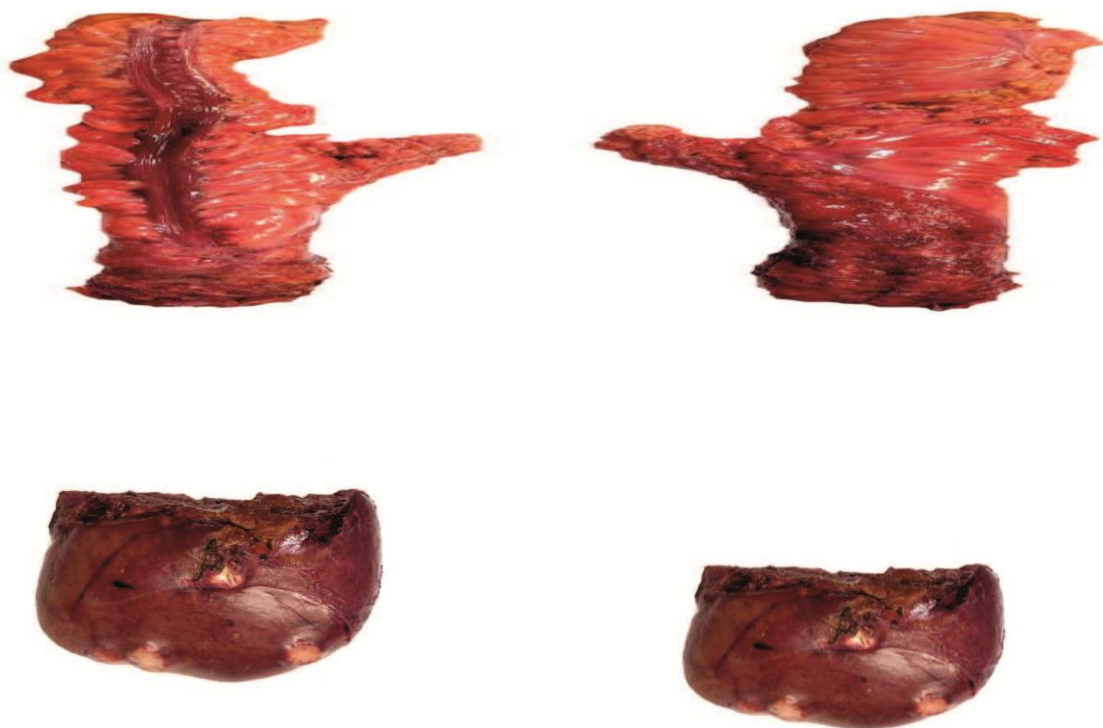


Рис. 17. Макрофото резецированного участка ободочной кишки после гемиколэктомии с одномоментным хирургическим удалением пораженной доли печени. (Больная С., 61 год).

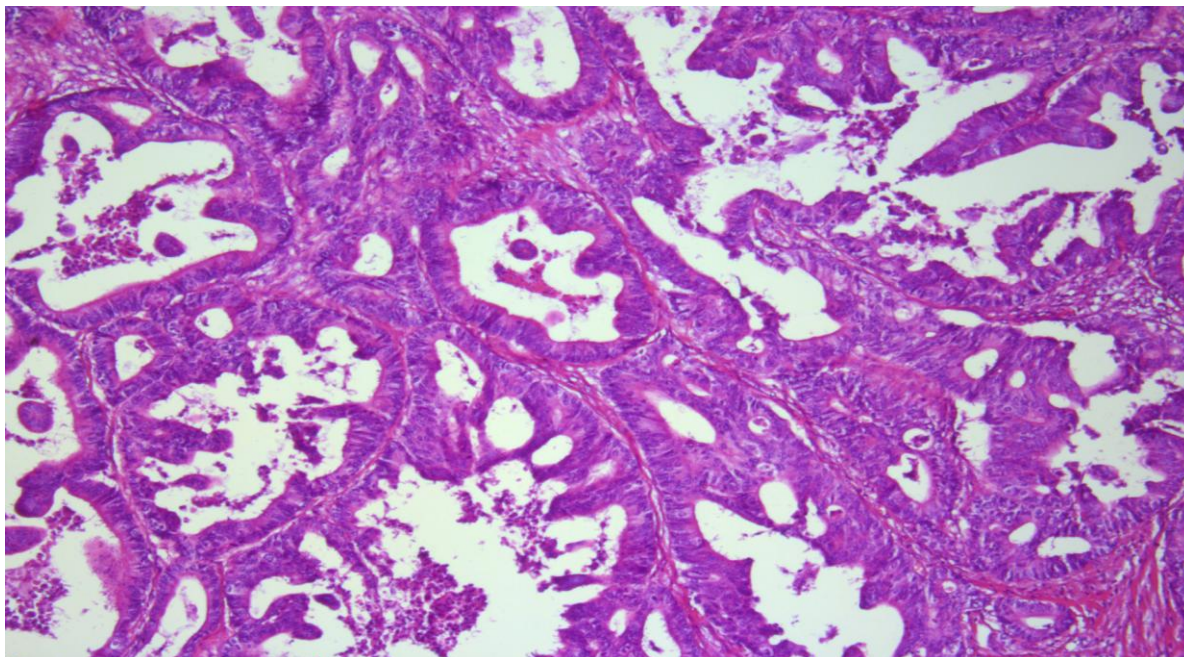


Рис. 18. Микрофото - гистологический препарат аденокарциномы при раке ободочной кишки. (Больная С., 61 лет, гематоксилин-эозин x300).

В послеоперационном периоде больной была назначена комплексная интенсивная восстановительная терапия с включением инфузионной антикоагулянтной (клексан), кардиальной, противовоспалительной, антибактериальной, иммуностимулирующей и дезинтоксикационной терапии. Проводилась коррекция анемии (феррум лек) и иммунного статуса организма (циклоферон).

Перистальтика кишечника перкуторно стала отмечаться в конце вторых суток после операции, газы начали отходить на третьи сутки после операции.

Через 10 суток после операции сняты швы. Осложнения у больной в послеоперационном периоде лечения отмечены в виде тромбоза, в связи с чем назначено соответствующее лечение по разработанной программе (главы 2 и 3).

На 12-й день послеоперационного лечения пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдением хирурга поликлиники по месту жительства.

Вышеприведенные примеры из клинической практики свидетельствуют об эффективности метода комплексной терапии осложненных вариантов КРР с включением иммунокорригирующих препаратов, что способствовало восстановлению и нормализации гомеостаза, системной гемодинамики с ликвидацией дисбаланса в антиоксидантной системе. Тактика лечения больных выбиралась нами с учетом результатов оценки общего состояния пациентов по системам APACHE II и SAPS, определения цитокинового профиля по уровню концентрации интерлейкина - 6 в сыворотке крови. Использование предложенной нами методики хирургического лечения осложненного КРР, включающего наружную назоинтестинальную декомпрессию верхних отделов ЖКТ (желудка и тонкой кишки), в сочетании с энтеральным зондовым питанием в раннем послеоперационном периоде, и интестинальной терапии раствором мафусола, улучшало состояние пациентов к пятым суткам после операции и нормализовала функции тонкой кишки и гемодинамические показатели крови.

У оперированных больных с КРР при использовании разработанного нами алгоритма последовательности проводимых лечебно-диагностических мероприятий отмечалась нормализация иммунного статуса и функционального состояния всех органов и систем организма. У большинства оперированных больных с осложненным КРР при оптимизации ИТ на фоне профилактики гнойно-воспалительных осложнений в периоперационном периоде уже на 6-7-ые сутки наступали улучшение всех показателей системной и периферической гемодинамики и кислородно-транспортной функции крови, активация общего состояния и качества жизни.

Таким образом, комплексное хирургическое лечение осложненного КРР, в сочетании с иммунокорригирующей терапией, позволило оптимизировать эффективность проводимых мероприятий у обследуемых больных, что в итоге позволило улучшить результаты лечения с уменьшением количества осложненных случаев, сокращением койко-дней и снижением процента летальности.

При анализе результатов исследования отмечена эффективность проводимой комплексной хирургической терапии осложненного КРР у больных основной группы: после операции наблюдалось восстановление перистальтики кишечника уже на третьи сутки, самостоятельный стул появлялся на пятые сутки, газы стали отходить вместе с появлением перистальтики кишечника на третьи сутки послеоперационного периода.

Активация больных в послеоперационном периоде, начало самостоятельного хождения по палате наблюдалось к концу пятых суток.

Разработанный алгоритм обследования пациентов с колоректальным раком и выбор тактики хирургического лечения с учетом результатов прогнозирования полиорганной недостаточности и органной дисфункции, а также острых физиологических и хронических расстройств, исследования цитокинового профиля по уровню интерлейкина-6 в сыворотке крови, позволило оказать дифференцированную хирургическую помощь, давая возможность отказаться от необоснованного радикального оперативного вмешательства в одних случаях, и не «упустить» время в других случаях для своевременного оперативного вмешательства. Тем самым, отмечено, снижение числа осложнений и общей летальности больных и продолжительности лечения пациентов в хирургическом стационаре.

При сравнительном анализе результатов лечения больных по поводу осложненного колоректального рака, нами учитывались, наряду с лабораторными тестами, следующие клинические показатели:

1. Клиническая эффективность лечения.
2. Послеоперационные осложнения.
3. Послеоперационная летальность.

В контрольной группе сроки появления перистальтики составляли у экстренных больных - $3,6 \pm 0,12$, плановых - $3,3 \pm 0,07$; отхождение газов – у экстренных - $4,3 \pm 0,02$, плановых - $4,0 \pm 0,04$; появление стула у экстренных - $4,5 \pm 0,02$, плановых - $4,12 \pm 0,04$; ранняя активация пациентов у экстренных -

6,5±0,01, плановых - 6,3±0,03; сроки стационарного лечения - у экстренных - 34,12±0,24, плановых - 29,0±0,22.

В основной группе сроки появления перистальтики составляли у экстренных больных - 3,4±0,01, плановых - 2,85±0,13; отхождение газов у экстренных - 3,3±0,2, плановых - 3,75±0,07; появление стула у экстренных - 4,3±0,01, плановых - 4,05±0,06; ранняя активация пациентов у экстренных - 5,8±0,012, плановых - 5,64±0,045; сроки стационарного лечения - у экстренных - 31,4±0,13, плановых - 28,15 ±0,26.

В контрольной группе осложнения - развились в экстренной подгруппе - 55 (14,1%), плановых - 16 (4,1%); летальность - в экстренной подгруппе - 29 (7,4 %), плановых - 12 (3,1%).

В основной группе осложнения - развились в экстренной подгруппе у 10 (7,4%), плановых - 2 (1,3%); летальность в экстренной подгруппе - 7 (4,5 %), плановых - 1 (0,6%).

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что разработанный алгоритм обследования и тактика лечения больных с КРР, способствуют значительному улучшению результатов хирургического лечения больных - снижает сроки стационарного лечения, количество послеоперационных осложнений и процент летальности.

ГЛАВА 5.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО КРР ПО ГРУППАМ

5.1. Дифференцированный подход при отборе больных с различными формами осложненного КРР

С целью объективного определения эффективности комплексного этиопатогенетического лечения КРР с использованием системы по тестированию степени тяжести и состояния больных по шкалам объективизации как в предоперационном периоде, так и в процессе динамического контроля основных показателей, с прогнозированием возможных осложнений в послеоперационном периоде нами был проведен дифференцированный подход по изучению различных форм и проявлений осложненного КРР.

Как уже отмечалось выше (глава 4), для объективной оценки тяжести состояния больных КРР исследованы клинико-лабораторные параметры по шкалам APACHE II, SAPS с балльной, в сочетании с определением уровня интерлейкина-6 и показателей гуморального и клеточного иммунитета в качестве диагностических критериев полиорганной недостаточности (ПОН), что позволило оптимизировать лечебную тактику при комплексном хирургическом лечении больных КРР. При этом, с использованием шкал объективизации общего физиологического статуса организма больных, нами обращалось особое внимание на показатели иммунологического и цитокинового статуса, что определяло выбор способа, объема и тактики оперативного вмешательства при различных формах проявления осложненного КРР. При этом обращалось особое внимание на функциональное состояние организма больного, в зависимости от которого определялись тактика, объем, а также выбор метода хирургического вмешательства при различных проявлениях осложненного КРР.

Общее количество обследованных и оперированных больных основной группы с КРР составило 455 больных, среди которых по неотложным

показаниям с явлениями острой толстокишечной непроходимости или перфорации опухоли, в виде экстренных случаев, оперировано 110 больных, что составило 24,2% от общего количества проведенных оперативных вмешательств.

Общее количество больных, оперированных в плановом порядке составило 345 человек, что составило 75,8%. В подавляющем большинстве случаев у пациентов имело место выполнение одномоментных - симультантных оперативных вмешательств, что было вызвано вовлечением в злокачественный процесс прилежащих органов и тканей.

Как уже отмечалось выше (3-я глава), предоперационная подготовка начиналась с момента поступления больных в стационар, которая заключалась в проведении комплексной инфузионной терапии, включающей коррекцию водно-белкового и электролитного баланса, нормализацию иммунологического фона и кислотно-щелочного равновесия, а также общего состояния организма больного. Особое внимание обращалось на наличие сопутствующих заболеваний, коррекцию и нормализацию которых считали обязательным условием перед началом хирургического вмешательства. В случае необходимости экстренной операции кратковременная интенсивная подготовка проводилась в ускоренном режиме, в течение ближайших 2-4 часов. Для коррекции анемии больным в обязательном порядке назначали гемотрансфузию.

Параллельно с указанными мероприятиями проводились соответствующие клинико-лабораторные и инструментальные исследования, направленные на выявление и коррекцию отклонений от физиологической нормы.

5.2. Сравнительная эффективность выполненных хирургических вмешательств по исследованным группам.

С целью определения достоверной эффективности результатов хирургического вмешательства с использованием разработанного нами комплексного метода лечения осложненного КРР были выделены группы больных, которые получали соответствующие методы лечения: 1-я группа контрольная

(репрезентативная $n=391$); 2-я группа основная, состоящая из двух подгрупп: 1-я основная подгруппа ($n=214$) и 2-я основная подгруппа ($n=140$).

Анализ результатов хирургического лечения больных КРР по изученным клиническим подгруппам позволил провести сравнительную характеристику в отношении эффективности выбранного нами метода комплексного лечения больных основной группы. О результатах хирургического лечения больных как в экстренных, так и в плановых случаях судили по срокам восстановления перистальтики кишечника и активации больных, частоте развития послеоперационных осложнений, по длительности нахождения больных в клинике, а также по количеству летальных случаев как в раннем послеоперационном периоде, так по результатам выживаемости больных в отдаленном периоде.

В раннем послеоперационном периоде, как уже отмечалось выше, у 78 больных, оперированных в экстренном порядке, и у 54 больных, оперированных в виде плановых хирургических вмешательств, были отмечены различного рода нарушения моторно-эвакуаторного характера со стороны желудочно-кишечного тракта. У таких больных были отмечены тошнота, рвота застойным содержимым желудочно-кишечного тракта, вздутие живота, задержка или плохое отхождение стула и газов. С целью нормализации и ликвидации моторно-эвакуаторных нарушений пациентам ставили кишечные трубки для отхода газов, назогастральные зонды с промыванием желудка раствором Рингера и физиологическим раствором. Кроме того, в ряде случаев нами осуществлялось внутримышечное введение растворов церукала, метоклопромида.

У остальной части пациентов было отмечено восстановление моторно-эвакуаторных функций и перистальтики кишечника в обычные сроки, характерные для операций подобного рода. Сроки восстановления моторики кишечника и активация пациентов носили различный характер в зависимости от вида и объема проведенной хирургической операции, общего состояния и возраста больных, наличия усугубляющих основное заболевание сопутствующих болезней и пр. Имело также значение тактика и способ хирургического

вмешательства в виде экстренного или планового порядка. Обобщенные сведения по срокам активации пациентов в двух основных подгруппах после хирургических вмешательств как в экстренном, так и в плановом порядке, представлены в таблице 28.

Как видно из представленной таблицы 28, в ранний послеоперационный период у плановых больных 1-й основной подгруппы (n=148) перистальтика кишечника появлялась уже к началу третьих суток ($2,6 \pm 0,07$) после проведенной операции, а отхождение газов наступало только после трех, трех с половиной суток после операции ($3,5 \pm 0,06$). Появление самостоятельного стула в этой подгруппе плановых больных отмечалось к началу пятых суток после операции ($4,1 \pm 0,05$), а начальные стадии активации пациентов, когда они могли вставать с постели и самостоятельно ходить и обслуживать себя определялись к концу пятых суток ($5,7 \pm 0,07$) после проведенного хирургического вмешательства.

У экстренных больных 1-й основной подгруппы (n=66) аналогичные показатели выглядели следующим образом: перистальтика кишечника - $3,4 \pm 0,12$; отхождение газов - $4,3 \pm 0,02$; появление самостоятельного стула - $4,5 \pm 0,02$; начальные стадии активации пациентов - $6,5 \pm 0,01$ (табл.28).

Таблица 28.

Сроки восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника и активация пациентов после хирургического вмешательства основных подгруппах (n = 354).

Клинические показатели после операции	Средние сроки в сутках ($M \pm t$)			
	1-я осн. подгруппа n= 214		2-я осн. подгруппа n= 140	
	Экстренные больные (n = 66)	Плановые больные (n = 148)	Экстренные больные (n =38)	Плановые больные (n =102)
Появление перистальтики кишечника	$3,4 \pm 0,12$	$2,6 \pm 0,07$	$4,3 \pm 0,07$	$3,3 \pm 0,07$
Начало отхож- дения газов	$4,3 \pm 0,02$	$3,5 \pm 0,06$	$4,9 \pm 0,06$	$4,1 \pm 0,04$
Начало появления стула	$4,5 \pm 0,02$	$4,1 \pm 0,05$	$4,9 \pm 0,05$	$4,6 \pm 0,04$
Начало активации пациентов	$6,5 \pm 0,01$	$5,7 \pm 0,07$	$6,9 \pm 0,07$	$6,3 \pm 0,03$

Что касается сроков восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника и активация пациентов после хирургического вмешательства во второй основной подгруппе ($n = 140$), следует отметить, что указанные процессы восстанавливаются менее эффективно. Так, у плановых больных 2-й основной подгруппы появление первых признаков перистальтики кишечника было выявлено на четвертые сутки после оперативного вмешательства ($3,3 \pm 0,07$), а отхождение газов наступало только после четырех суток после операции ($4,1 \pm 0,04$). Появление самостоятельного стула в этой подгруппе плановых больных отмечалось спустя четыре с половиной суток после операции ($4,6 \pm 0,04$), а начальные стадии активации пациентов, когда они могли вставать с постели и самостоятельно ходить и обслуживать себя определялись через шесть суток после проведенного хирургического вмешательства ($6,3 \pm 0,03$).

У экстренных больных 2-й основной подгруппы ($n=38$) аналогичные показатели были следующие: перистальтика кишечника - $4,3 \pm 0,07$; отхождение газов - $4,9 \pm 0,06$; появление самостоятельного стула - $4,9 \pm 0,05$; начальные стадии активации пациентов - $6,9 \pm 0,07$.

При сравнительной характеристике аналогичных показателей у пациентов контрольной (репрезентативной) группы были выявлены в значительной степени худшие данные. Так было установлено, что в контрольной группе пациентов как у экстренных, так и у плановых больных, перистальтика кишечника появлялась только на третьи сутки после проведенной операции ($3,6 \pm 0,12$ и $3,3 \pm 0,07$), а отхождение газов наступало только после четырех, четырех с половиной суток после операции ($4,3 \pm 0,02$ и $4,0 \pm 0,04$). Появление самостоятельного стула отмечалось лишь на 4-5 ($4,5 \pm 0,02$ и $4,2 \pm 0,04$) сутки после хирургического вмешательства. Начальные стадии активации пациентов, когда они могли вставать с постели и самостоятельно ходить и обслуживать себя определялись лишь на 6-7 сутки после операции (табл.18).

Нами был проведен также сравнительный анализ послеоперационных осложнений у пациентов по соответствующим группам. Было отмечено, что из

общего количества оперированных больных контрольной группы (n=391), получавших хирургическое лечение, послеоперационные осложнения были отмечены в общей сложности в 71 случае (18,2%). В том числе осложнения были отмечены у 55 пациентов (14,1 %), оперированных в экстренном порядке, и у 16 больных (10,3 %) в виде плановых оперативных вмешательств. При этом наиболее частым видом осложнений в послеоперационном периоде явились полиорганная недостаточность, несостоятельность межкишечного анастомоза и перитонит с нагноением послеоперационной раны (табл.29).

При анализе характера и количества развившихся осложнений после проведенного одномоментного хирургического вмешательства при осложненном КРР у больных основной группы были выявлены следующие показатели: всего осложнений у этой категории больных было отмечено в 19 случаях, среди которых несостоятельность межкишечных анастомозов с перитонитом была отмечена у 7 больных; нагноение послеоперационной раны возникло у 3 больных, осложнившись параректальным абсцессом; у 4-х больных были отмечены тромбофлебиты. Полиорганная недостаточность была определена только в 2-х случаях у больных, оперированных в экстренном порядке. Ранняя послеоперационная летальность отмечена в 4-х случаях.

Кроме указанных осложнений, у послеоперационных пациентов были отмечены и единичного характера осложнения: параколостомическая флегмона (в одном случае у пациента, оперированного в экстренном порядке); желудочно-кишечное кровотечение (в одном случае у пациента, оперированного в экстренном порядке); острый инфаркт миокарда (в одном случае у пациента, оперированного в экстренном порядке).

Все вышеуказанные осложнения были своевременно купированы с оказанием соответствующей профессиональной консультативно-лечебной помощи с привлечением необходимых специалистов по нозологическим показаниям.

Сводные результаты исследования по характеру и количеству осложнений у больных, подвергнутых одномоментному оперативному вмешательству при КРР, представлены в таблице 29.

Результаты наших клинических наблюдений не выявили различий в прогнозе, а также в конечном исходе проведенного одномоментного хирургического вмешательства при КРР среди больных мужского и женского пола. Кроме того, не были выявлены какие-либо отклонения или изменения в зависимости от размеров и локализации самого опухолевого процесса, степени распространения на близлежащие или отдаленные органы и ткани.

Таблица 29.

Характер и количество послеоперационных осложнений при одномоментном хирургическом вмешательстве у больных КРР

Виды осложнений/количество	Экстренные больные п = 17	Плановые больные п = 72	Всего п = 89
Тромбоэмболия	-	-	-
Полиорганная недостаточность	2 (11,8%)	-	2 (11,8%)
Тромбофлебиты	3 (17,6%)	1 (1,4%)	4 (4,5%)
Нагноение послеоперационной раны	2 (11,8%)	1 (1,4%)	3 (3,4%)
Несостоятельность анастомоза, перитонит	3 (17,6%)	4 (5,6%)	7 (7,9%)
Параколотомическая флегмона	1 (5,9%)		1 (5,9%)
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (5,9%)	-	1 (5,9%)
Острый инфаркт миокарда	1 (5,9%)	-	1 (5,9%)
Всего	13 (76,5%)	6 (8,3%)	19 (21,3%)
Летальность	4 (23,5)	13 (18,1)	17 (19,1%)

Отдаленные результаты после проведенных хирургических вмешательств по одномоментному удалению опухолевого новообразования в едином блоке с близлежащими метастазами в сроки наблюдений от 12 месяцев до пяти лет были прослежены у 59 (66,3%) пациентов из 89 оперированных. Остальные больные (30 человек – 33,7%) выбили из-под наблюдения в связи со сменой места жительства или неявкой на контрольные обследования. За этот период (наблюдение до 5 лет) умерло 13 человек. Общая послеоперационная летальность за указанный период составила 17 человек, что составило 19,1%. Общая выживаемость за пятилетний период наблюдения у пациентов этой группы составила 81,9% (рис. 13).

Следует отметить, что основной причиной смерти пациентов в сравниваемых группах (пациентов, оперированных в плановом и экстренном порядке) при 3-й стадии КРР являлось прогрессирование основного заболевания в виде возникновения рецидива опухоли и/или развития отдаленных метастазов. Кроме того, причиной смерти в одном случае явился острый обширный инфаркт миокарда в период с 1-го по 2-ой год динамического наблюдения.

Было также установлено, что применение предоперационной лучевой терапии у пациентов с КРР 3-й стадии не привело к ухудшению отдаленных результатов лечения, по сравнению с радикальным оперативным вмешательством без применения лучевой терапии. У этих пациентов максимальные показатели летальности в отдаленном периоде наблюдений приходятся на временной интервал между первым и третьим годами динамического наблюдения. В то же время наибольшее число случаев смертных случаев из-за рецидива заболевания зафиксировано в более поздние сроки, через 3-5 лет после завершения комбинированного лечения у больных с КРР. Количество летальных случаев в процентном выражении превышало в группе пациентов, оперированных в экстренном порядке, по сравнению с группой больных, оперированных в плановом порядке (23,5% против 18,1%).

У большинства оперированных больных в этой группе (в 64 случаях, 71,9%) выполнялась первичная резекция опухоли с одномоментным удалением

участков метастазов и наложением соответствующих межкишечных анастомозов и/или колостомий.

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

Клинический пример № 3.

Больная Д., 65 лет, поступила в хирургическое отделение НИИ проблем здоровья и медицинских технологий АМТН РФ г. Москвы 10.02.2011г. с диагнозом: "Рак сигмовидной кишки. Частичная обтурационная толстокишечная непроходимость". При поступлении пациентка предъявляла жалобы на боли по всему животу, тошноту, задержку стула. Считает себя больной последние 6 месяцев, с ухудшением общего состояния в течение последних 4-х суток.

При осмотре: общее состояние больной средней степени тяжести. Кожные покровы влажные, обычной окраски. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения 84 удара в минуту. Артериальное давление 110/80 мм.рт.ст. Язык сухой, обложен светло желтым налетом. Живот правильной формы, умеренно вздут, симметричный, участвует в акте дыхания. При пальпации слегка напряженный и болезненный во всех отделах. При перкуссии приглушенный тимпанит. Перистальтика кишечника сохранена. Симптом Щеткина-Блюмберга отрицательный.

Исследование прямой кишки: ампула прямой кишки расширена, следы кала. Произведена R-графия брюшной полости на наличие чаш Клойбера. На R-грамме брюшной полости чаши Клойбера не определяются. Проведена ирригография. Поставлен диагноз: "Рак сигмовидной кишки. Частичная обтурационная толстокишечная непроходимость"

С целью предоперационной подготовки больной проведена соответствующая комплексная патогенетическая терапия.

Операция: 12.02.2011г. Проведена средненижнесрединная лапаротомия длиной 20 см. В брюшной полости около 100 мл серозно выпота. Петли тонкого кишечника не расширены, петли толстого кишечника расширены до 45

мм. При ревизии брюшной полости выявлено опухолевидное образование ректосигмоидного отдела толстого кишечника, циркулярно обтурирующее просвет кишечника.

Проведена резекция пораженного участка ректосигмоидного отдела толстой кишки (рис.19).

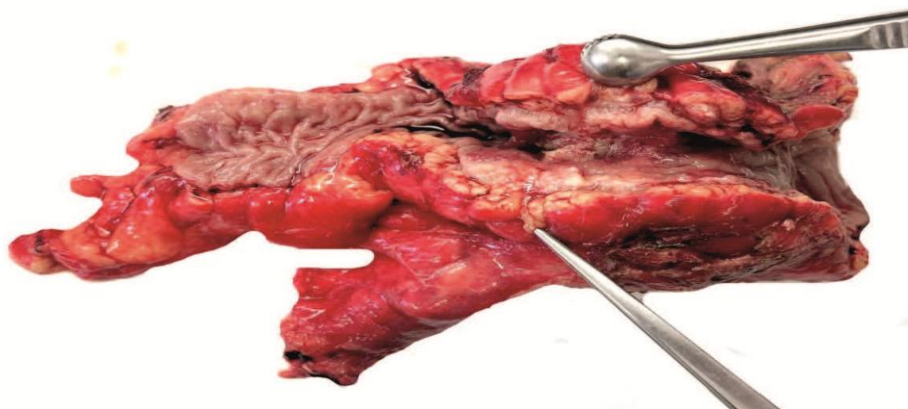


Рис. 19. Больная Д., 65 лет. Резецированный ректосигмоидный участок толстой кишки.Высокодифференцированная аденокарцинома, 3-я стадия.

Дистальный отдел резецированного кишечника ушит. Наложена традиционная колостома в левой подвздошной области. Проведена декомпрессия кишечника через колостому, осуществлена санация и дренирование брюшной полости.

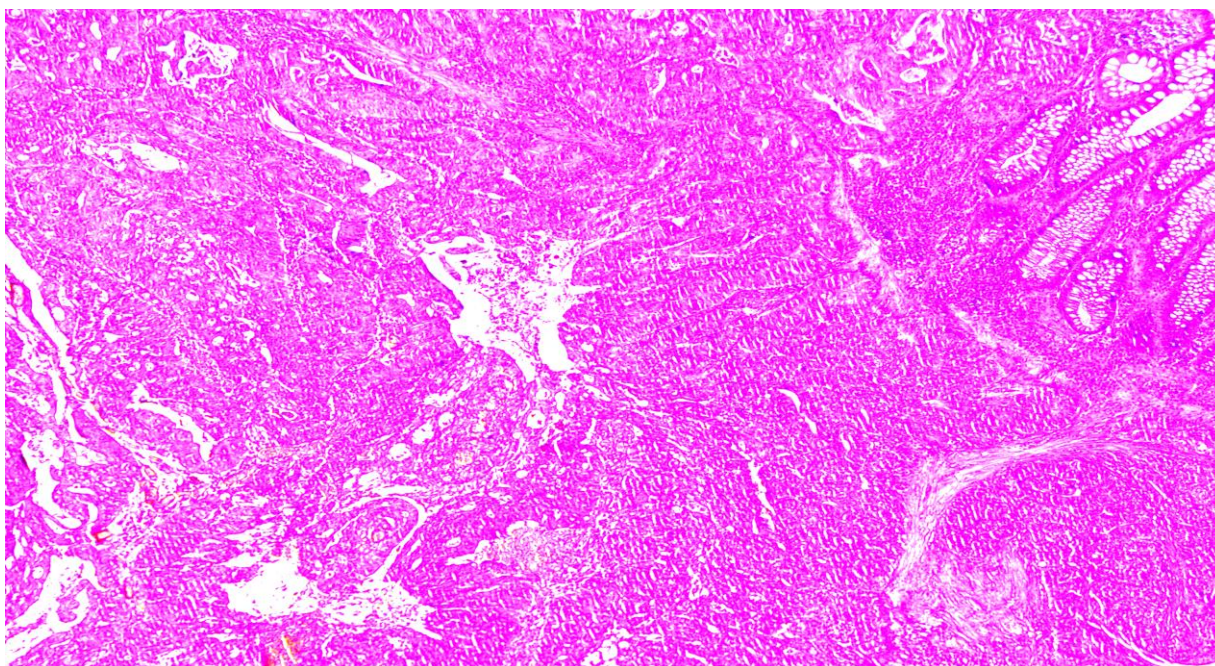


Рис. 20. Больная Д., 65 лет. Гистологический препарат.

Высокодифференцированная аденокарцинома ректосигмоидного отдела толстого кишечника

Гистологический диагноз: «Высокодифференцированная аденокарцинома ректосигмоидного отдела толстого кишечника» (рис. 20.).

Послеоперационный период протекал с нагноением послеоперационной раны, больная получала комплексную патогенетическую терапию.

Раны передней брюшной стенки зажили вторичным натяжением. Больная выписана из стационара в удовлетворительном состоянии 10.03.2011 г. под наблюдение хирурга в поликлинике по месту жительства.

20.04.2011 г. пациентка обратилась за медицинской помощью по поводу выпадения колостомы. Операция: 22.04.2011г. Выполнено наложение резервуарной колостомы. Послеоперационный период протекал без особенностей, гладко, больная получала комплексную патогенетическую терапию. Раны передней брюшной стенки зажили первичным натяжением. Больная выписана из стационара 2.05.2011г. в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга в поликлинике по месту жительства.

Обследована 20.09.2011г. Состояние хорошее. Жалоб не предъявляет. Специфических параколостомических осложнений не отмечено. Опорожнение колостомы в 1-2 приема с частотой 1-2 раза в сутки и продолжительностью от 15 до 20 мин с обязательным позывом.

Субъективные ощущения, предшествовавшие процессу опорожнения колостомы, наблюдались в среднем за 15-20 мин до дефекации и представляли собой чувство тяжести и распирания в проекции наружного конца колостомы, а произвольное напряжение мышц передней брюшной стенки, окружающих стому, позволяло удержать кал в забрюшинном участке колостомы. Состояние пациентки хорошее, жалоб не предъявляет.

Таким образом, комплексное хирургическое лечение больных КРР, осложненным спаечным процессом и непроходимостью кишечника, определяется явлениями этиопатогенетического характера со значительной активацией послеоперационного восстановительного периода, сокращением

сроков пребывания в стационаре и улучшением общего состояния и качества жизни пациентов. При сравнительном анализе сроков послеоперационного восстановительного процесса наилучшие результаты были определены у пациентов первой основной подгруппы, где проводились соответствующие предоперационные иммунокорректирующие и цитокинонормализующие мероприятия (табл.28).

5.3. Сравнительные показатели иммунологического статуса больных по исследованным группам в динамике.

Согласно многочисленным исследованиям последних лет воспалительно-спаечные процессы в малом тазу больных раком толстого кишечника, приводящие к осложнениям в виде непроходимости кишечника, развитию эндогенной токсичности и иммунодефицита вторичного (приобретенного) типа, являются, как правило, следствием, как самого злокачественного процесса, так и проведенных радикальных оперативных вмешательств. По тяжести течения и медикосоциальным последствиям подобные осложнения у таких больных протекают весьма болезненно, длительно и занимают одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний. Частота осложненных случаев КРР по данным отечественных и зарубежных авторов на современном этапе колеблется в пределах 18-22% и имеет тенденцию к росту (4, 7, 156, 211).

В этой связи разработка новейших диагностических и лечебно--корректирующих технологий, направленных на восстановление функциональных резервов организма, с последующей послеоперационной реабилитацией больных является основной стратегией современной онкологии и восстановительной медицины. Исследования в этом направлении своевременны, актуальны и ориентированы, в основном, на не медикаментозных методах реабилитации, направленных на повышение функциональных резервов организма, восстановление его оптимальной работоспособности и психологического состояния больного. Медико-социальный и экономический аспекты проблемы, равно как и

необходимость широкого внедрения принципов доказательной медицины, подчеркиваются результатами многочисленных исследований, проведенных в ведущих онкологических научных центрах как у нас в стране, так и за рубежом.

Анализ современных достижений в области восстановительной медицины в онкологической практике свидетельствует о преимущественном использовании физических, не медикаментозных средств при лечении спаечных процессов в области малого таза, направленных на восстановление функциональной состоятельности самого организма больного.

За последние годы широкое распространение в клинической практике получило применение иммуномодуляторов различного типа, способствующих эффективному действию на организм в виде противовоспалительного, обезболивающего, сосудорасширяющего эффектов с улучшением обменных процессов, регенерации тканей и нормализацией иммунного статуса организма.

В наших исследованиях с целью нормализации ряда показателей иммунитета, купирования спаечных процессов и реабилитации больных после проведенных хирургических операций по поводу КРР нами в комплексной восстановительной и реабилитационной терапии использовался иммуномодулятор циклоферон (ИЦ). Больным 1-й основной подгруппы в количестве 214 человек (96 мужчин и 118 женщин, средний возраст $66 \pm 5,7$ лет) на фоне базовой терапии назначали ИЦ в виде ежедневных в/мышечных введений по 1 мл в дозировке 125 мг активного вещества (меглумина акридонацетата) на курс 10-12 инъекций. Контрольная группа больных (2-я основная подгруппа из 140 человек (61 мужчина и 79 женщин, средний возраст $67 \pm 5,6$ лет) получала базовую традиционную терапию. Спаечный процесс в малом тазу у больных РТК, осложненным непроходимостью кишечника, характеризуется явлениями оксидативного стресса со значительным иммунным дисбалансом и активацией условно-патогенной микрофлоры в воспаленных участках организма. При этом степень тяжести процесса и сроки реабилитации зависели от возраста больных, тяжести и длительности заболевания. После проведенного комплексного

лечения у больных 1-й основной подгруппы отмечена более интенсивная нормализация показателей иммунитета по сравнению с контрольной группой больных (2-я основная подгруппа), получавших традиционное базовое лечение. Отклонения от нормы показателей изученных иммунологических фракций в крови больных свидетельствует о наличии эндогенной интоксикации, по-видимому, в ответ на воспалительный процесс из-за метаболизма злокачественных клеток, а также вследствие массивного оперативного вмешательства по поводу КРР. Кроме того стрессовая ситуация в свою очередь способствовала повышению возможности и степени отклонений иммунологических показателей от нормы. При этом очевидно, что проведение комплексных лечебных мероприятий с использованием ИЦ оказывает соответствующий корректирующий эффект в плане нормализации ряда показателей иммунитета.

В результате проведенных исследований были получены данные, свидетельствующие о том, что комплексная терапия с использованием ИЦ оказывает выраженный эффект на процессы нормализации таких информативных показателей воспалительного процесса в организме, какими являются фракции Т- и В-лимфоцитов (Табл. 29, 30).

Отклонения со стороны Т-клеточного звена иммунитета, выражались в уменьшении процентного и абсолютного содержания CD4-лимфоцитов, а также некоторое уменьшение процентного содержания CD3, CD25-клеток и клеток, экспрессирующих поздние маркеры активации (HLA-DR). При этом отмечено повышение количества NK-клеток (CD16), цитотоксических лимфоцитов (CD8) и клеток-индукторов фракции CD95 фактора апоптоза, что свидетельствует об интоксикации организма и активизации воспалительных процессов (Табл.30).

Из показателей, характеризующих В-систему иммунитета, отмечено уменьшение процентного и абсолютного содержания CD22-лимфоцитов, повышение в сыворотке крови концентрации IgM и IgA, однако, содержание IgG практически не изменилось (табл. 31).

Таблица 30.

Показатели иммунофенотипированных Т-лимфоцитов у больных КРР до и после лечения (усредненные данные $M \pm m$).

Показатели фракций Т-лимфоцитов	Больные по группам			
	Показатели в нрме	Показатели до лечения	2-я основная подгруппа	1-я основная подгруппа4
CD3	$60,0 \pm 5,7$	$55,8 \pm 4,7^{*1}$	$57,0 \pm 4,1^{*2}$	$59,0 \pm 4,1^{*2}$
CD4	$42,0 \pm 4,2$	$35,6 \pm 3,9^{*1}$	$38,1 \pm 2,3^{*2}$	$41,4 \pm 2,3^{*2}$
CD8	$21,6 \pm 2,4$	$23,1 \pm 2,2^{*1}$	$22,4 \pm 2,5^{*2}$	$21,3 \pm 2,3^{*2}$
CD16	$11,1 \pm 1,2$	$14,2 \pm 1,5^{*1}$	$13,1 \pm 0,9^{*2}$	$12,2 \pm 0,7^{*2}$
CD25	$6,3 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,3^{*1}$	$5,7 \pm 0,4^{*2}$	$6,0 \pm 0,3^{*2}$
CD95	$9,9 \pm 1,3$	$14,3 \pm 2,2^{*1}$	$11,9 \pm 1,7^{*2}$	$10,4 \pm 1,5^{*2}$
HLA-DR	$29,9 \pm 3,0$	$23,2 \pm 1,8^{*}$	$26,8 \pm 1,6^{*2}$	$28,4 \pm 1,4^{*2}$

Примечание: * отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < ,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к какой группы эти различия.

При сравнительном анализе показателей В-системы иммунитета после комплексного лечения было установлено существенное улучшение уровня абсолютного содержания показателей у пациентов 1-й основной подгруппы (рис. 21).

Полученные данные могут служить, по нашему мнению, одной из весомых предпосылок снижения вероятности усугубления спаечно- воспалительных процессов и кишечной непроходимости у пациентов после проведенных радикальных хирургических вмешательств по поводу КРР.

Кроме того, у больных со спаечно-воспалительными процессами и непроходимостью кишечника в малом тазу было выявлено снижение индекса активности фагоцитов (ИАФ), фагоцитарного числа (ФЧ), макрофагов, интерферона и лизоцима, которые являются мощными факторами противобактериальной активности, способствующие более активным восстановительным процессам организма после проведенных обширных оперативных вмешательств.

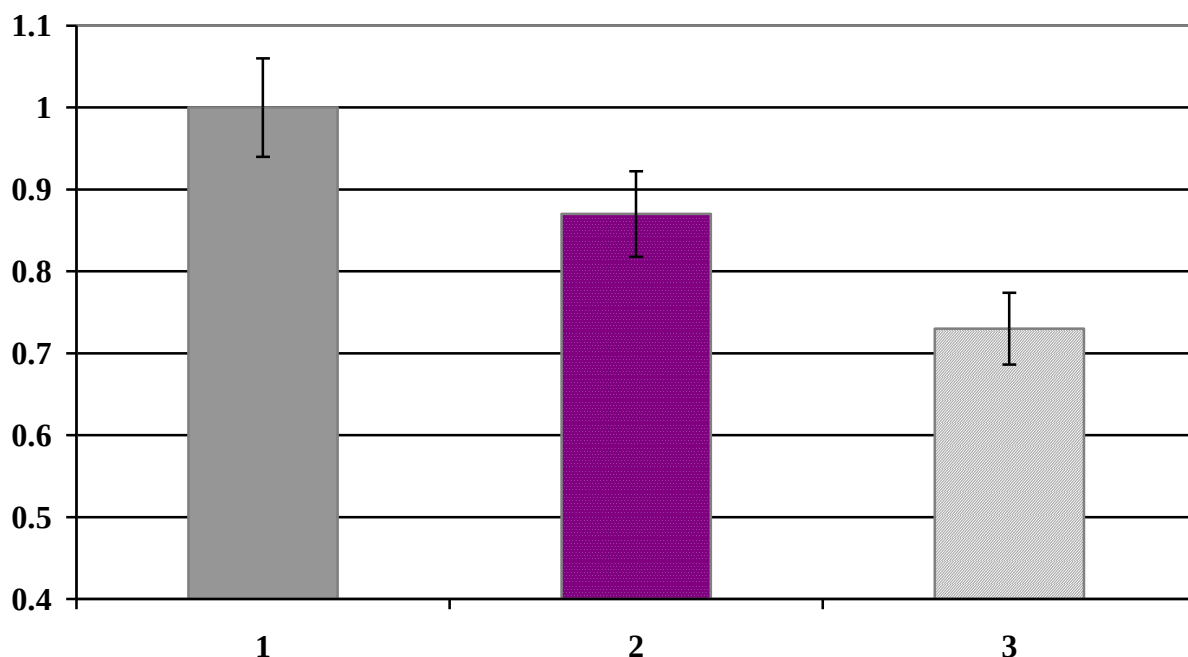


Рис.21. Усредненные показатели уровня В-лимфоцитов у больных КРР.

Примечание: слева направо: 1-я основная подгруппа (1);
2-я основная подгруппа (2); контроль (3)

Таблица 31.

Показатели В-системы иммунитета у больных с КРР до и после лечения
(усредненные данные $M \pm m$).

Показатели фракций В-лимфоцитов	Больные по группам			
	Показатели в норме	Показатели до лечения	2-я основная подгруппа	1-я основная подгруппа
CD22	$14,0 \pm 1,4$	$8,3 \pm 1,0^{*1}$	$10,1 \pm 1,2^{*2}$	$13,1 \pm 1,3^{*2}$
IgA	$2,00 \pm 0,10$	$2,60 \pm 0,09^{*1}$	$2,80 \pm 0,08^{*2}$	$2,82 \pm 0,07^{*2}$
IgM	$1,21 \pm 0,12$	$1,32 \pm 0,04^{*1}$	$1,32 \pm 0,10^{*2}$	$1,34 \pm 0,20^{*2}$
IgG	$9,5 \pm 0,2$	$9,3 \pm 0,3^{*1}$	$9,7 \pm 0,4^{*2}$	$9,6 \pm 0,3^{*2}$

Примечание: * отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к какой группы эти различия.

В результате проведенных иммунокорректирующих мероприятий нам удалось скорректировать и частично приблизить иммунологические показатели к показателям физиологической нормы. Так, у больных 1-й основной подгруппы ИАФ составлял $4,3 \pm 0,05$ ед. (при норме $5,0 \pm 0,2$), в то время как во 2-й основной

контрольной подгруппе показатели ИАФ составляли лишь $3,6 \pm 0,07$ ед. Аналогичная картина была отмечена и в случае с ФЧ: $6,5 \pm 0,3$ и $5,7 \pm 0,2$ при норме $7,1 \pm 0,2$ (Табл.32).

Таким образом, результаты этой серии исследования выявили более успешную коррекцию фагоцитарной активности у больных первой основной подгруппы, в отличие от контроля -2-й основной подгруппы.

Таблица 32.

Показатели фагоцитарной активности у больных РТК до и после лечения (усредненные данные $M \pm m$).

Показатели фагоцитарной активности	Больные по группам			
	Показатели в норме	Показатели до лечения	2-я основная подгруппа	1-я основная подгруппа 4
ФЧ	$7,1 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,3^*1$	$5,7 \pm 0,2^*2$	$6,5 \pm 0,3^*2$
ИАФ	$5,0 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,6^*1$	$3,6 \pm 0,07^*2$	$4,3 \pm 0,05^*2$

*Примечание: * отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к какой группы эти различия.*

Результаты наших исследований соответствуют данным, полученным рядом авторов относительно нормализации иммунного дисбаланса при комплексной терапии воспалительных и спечных процессов различного генеза с использованием иммуномодуляторов (56, 99, 186).

Уже на 5-6 день после начала комплексной терапии была отмечена активация лизосомальной реакции в сыворотке больных первой основной подгруппы. Однако наилучшие показатели лизоцимной активности определены у больных основной группы после завершения курса восстановительной терапии. При этом активность фермента возрастала в 1,8-2 раза по сравнению с контрольной группой больных - 2-й основной подгруппой.

Известно, что интерфероновый фон играет важную репаративную, антибактериальную и противовоспалительную роль в организме человека, в

связи с чем нами изучался уровень интерферона в сыворотке больных со спаечно-воспалительными процессами и непроходимостью кишечника в малом тазу до и после лечения. Установлено повышение титров интерферона в сыворотке после проведенного курса лечения, причем высокие титры препарата (1:32) определялись у больных 1-й основной подгруппы, в то время, как в контроле, во 2-й основной подгруппе максимальные титры не превышали показателей уровня 1:4 – 1:8. На представленном рисунке приводятся сводные усредненные графические данные показателей интерферона, макрофагов и лизоцима в сыворотке больных двух основных подгрупп в сравнительном плане (рис. 22).

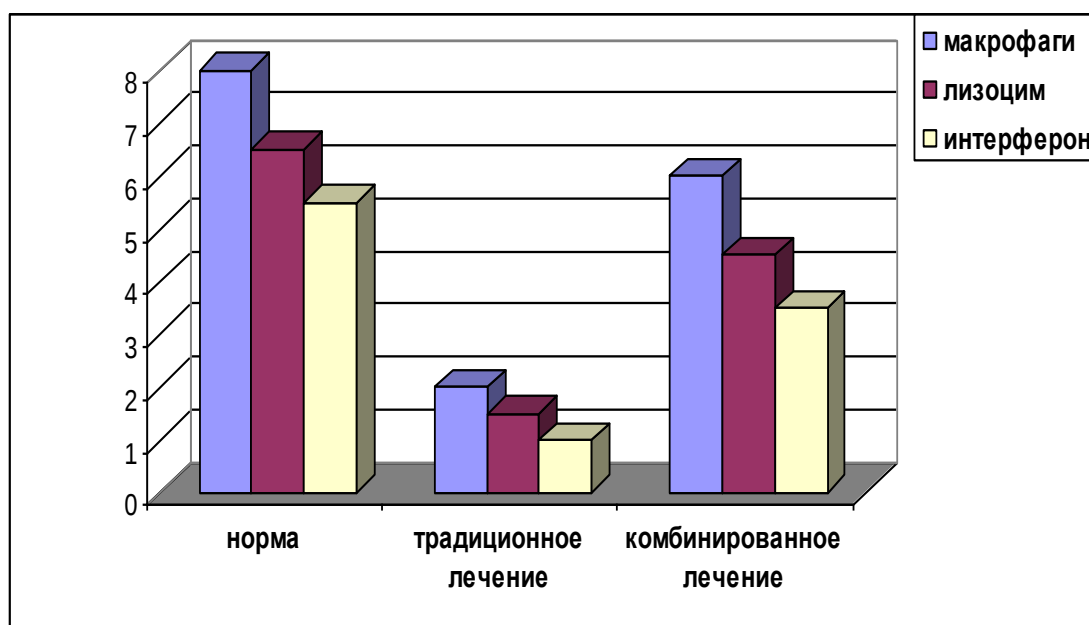


Рис. 22. Усредненные показатели иммунологической реактивности (в условных Ед) в сыворотке больных КРР при традиционном (2-я основная подгруппа) и комбинированном (1-я основная подгруппа) лечении.

Примечание: столбики слева направо: макрофаги, лизоцим, интерферон.

Таким образом, анализ результатов исследования выявил существенное улучшение рассмотренных показателей иммунного статуса организма больных при осложненных формах КРР под влиянием комплексной хирургической терапии с использованием иммуномодуляторов. Результаты клинических исследований больных до и после комплексного лечения установили, что все основные проявления спаечно-воспалительного характера и кишечной

непроходимости значительно уменьшались по сравнению с аналогичными показателями у больных контрольной - второй основной подгруппы.

Эффективность постоперационной реабилитации больных со спаечно-воспалительными процессами в малом тазу с явлениями непроходимости кишечника при различных методах лечения определяется своевременностью выбора соответствующего, патогенетически обоснованного метода, направленного на коррекцию ряда показателей неспецифической реактивности организма, что способствует нормализации иммунного дисбаланса в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. При этом повышается функция иммунной защиты организма, усиливаются процессы элиминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов из воспаленных участков организма с одновременным купированием токсических и воспалительных процессов.

На представленном рисунке приводятся сводные усредненные графические показатели, свидетельствующие о более активной элиминации микрофлоры из воспаленных очагов организма больных КРР после комбинированного хирургического лечения больных основной группы в сравнительном плане (рис. 23).

Как видно из представленного графика, после комбинированного хирургического лечения отмечалось резкое уменьшение всех популяций микроорганизмов, представителей аэробной и анаэробной флоры, а также грибов. Причем, более резкое угнетение отмечено у представителей аэробной микрофлоры (рис. 23).

Таким образом, комплексное хирургическое лечение больных КРР, осложненным спаечным процессом и непроходимостью кишечника, определяется явлениями этиопатогенетического характера со значительной активацией микробного фона и угнетением некоторых показателей иммунитета и белковых фракций крови, что в свою очередь может сопровождаться нарушениями в свойствах биологических мембран, функционировании клеток, с обострением симптомов основного заболевания.

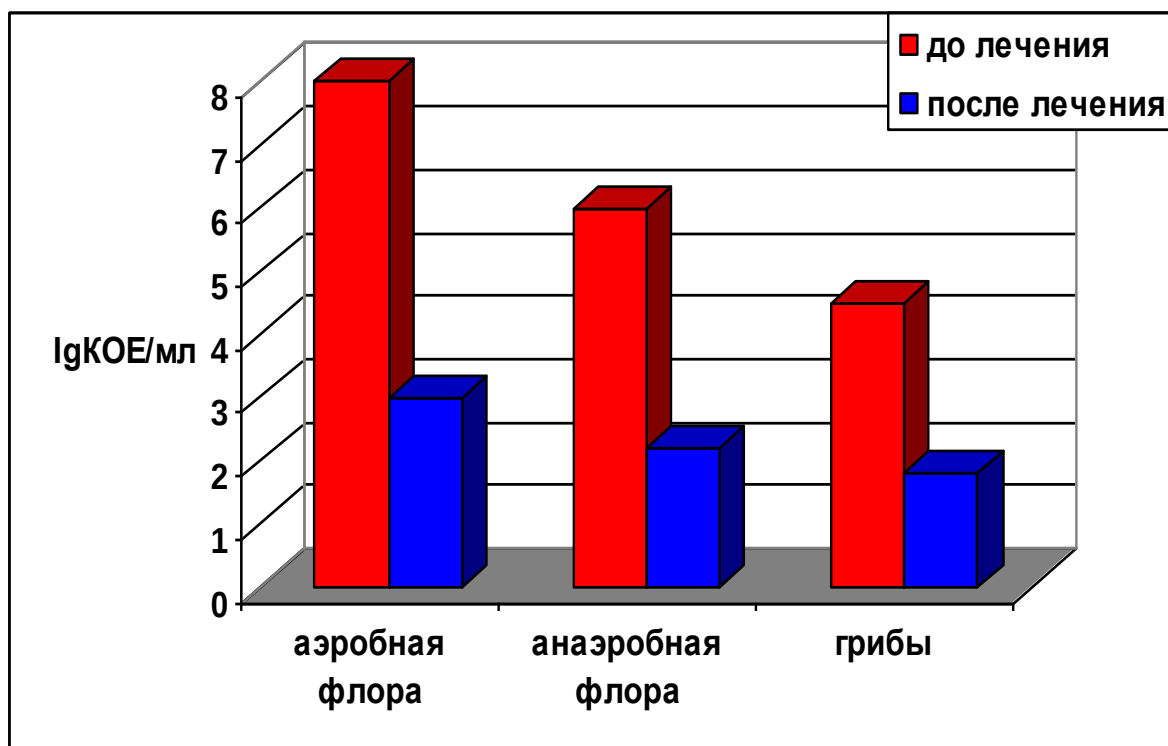


Рис. 23. Бактериальная обсемененность при КРР до и после комбинированного лечения (количество в УЕ колониеобразующих ед. бактерий в 1 мл.).

Анализ результатов исследования позволил заключить, что стимуляция иммунной системы повышает эффективность восстановительной терапии, стимулирует неспецифические механизмы защиты организма, ускоряет элиминацию патогенной микрофлоры из воспаленных участков организма больных и, в целом, способствует купированию спаечного процесса с восстановлением проходимости кишечника.

При этом отмечено, что в значительной мере эффективнее восстанавливается психо-эмоциональный статус больных, что подтверждается устранением личностной и ситуационной тревожности (по тесту Спилберга-Ханина), а также улучшением самочувствия, активности и настроения (САН) на основании опросника. Комплексная терапия больных КРР, осложненным спаечным процессом и непроходимостью кишечника в малом тазу, с использованием ИЦ может быть использована в качестве дополнительного

прогностического критерия при определении эффективности метода по реабилитации больных после проведенных радикальных хирургических вмешательств.

5.4.Послеоперационное введение больных основной группы

В послеоперационном периоде основными задачами были:

- коррекция нарушенных изменений в организме;
- контроль функционального состояния основных органов и систем;
- проведение мероприятий, направленных на предотвращение

возможных осложнений;

- борьба с болевым синдромом.

Для уменьшения болевого синдрома применяли наркотические средства, а также препараты ненаркотического характера, различного рода анальгетики. Для профилактики кровотечения на рану накладывали пузырь со льдом. Периодически следили за гемодинамикой, показателями общего анализа крови.

С целью предупреждения раневой инфекции наблюдали за нормальным функционированием дренажных трубок, производили ежедневные перевязки, с профилактической целью использовали антибиотики. При соответствующих показаниях использовали бандажи, больным в кровати придавали удобное положение.

Как в основной, так и в контрольной группе большое значение в послеоперационном периоде придавали профилактике различных осложнений, связанных с сопутствующими заболеваниями.

Для профилактики у больных осложнений со стороны дыхательной системы и застойных явлений в бронхах и легких использовали раннюю активизацию больных путем назначения дыхательной гимнастики, а также препаратов бронхолитического ряда.

С целью исключения осложнений со стороны органов пищеварения использовали назогастральное зондирование, по соответствующим показаниям

проводили очистительные клизмы с оставлением газоотводной трубки, применяли стимуляторы моторики кишечника (прозерин, церукал).

В связи с частым развитием тромбозов в послеоперационном периоде, особенно у пожилых тучных больных с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы и варикозной болезнью нижних конечностей, применяли искусственно создаваемую гемодилюцию путем введения растворов кристаллоидов, препаратов, улучшающих реологию крови (реоХЕС, трентал, антикоагулянты), использовали эластическое бинтование конечностей, подкожное введение препарата Клексан.

Для профилактики воспалительных заболеваний мочевых путей после операции тщательно следили за диурезом, при этом дважды в первые сутки после оперативного вмешательства, с целью предотвращения восходящей инфекции проводили промывание мочевого пузыря антисептическими растворами (хлоргексидин, мирамистин, анолит нейтральный АНК, фурацилин).

Для профилактики гипостатических пневмоний всегда стремились к ранней мобилизации пациентов (раннее вставание), проводились массаж грудной клетки, дыхательная гимнастика (надувание шаров), щелочные ингаляции.

Антибактериальная терапия назначалась при поступлении больного и носила постоянно эмпирический характер (цефалоспорины II-го и III-го поколений, аминогликозиды + метронидазол, тиенам, ванкомицин) с обязательным определением качественного состава патогенной микрофлоры, с определением чувствительности к антибиотикам. В ряде случаев антибактериальная терапия принимала целенаправленный характер с преимущественным внутривенным введением, если наблюдались явления генерализованного бактериального сепсиса.

При благоприятном течении послеоперационного периода дренажные трубки из брюшной полости удалялись на 5-6 сутки после операции, после прекращения выделения из них отделяемого.

С целью правильной организации питания пациентов в послеоперационном периоде, придерживались следующего рациона:

1-й день – голодная диета;

2-й день - разрешается пить чистую воду малыми порциями по 50-60 мл, не более 500 мл за сутки; назначается также пить вазелиновое масло по 30,0 мл 2 раза в день;

3-й день - разрешается пить воду дробно в неограниченном количестве, в рацион добавляется бульон до 600 мл, кисели до 300 мл.

4-й день - рацион расширяется за счет мясного бульона, мясного фарша на пару, творога, яичного белка и пр.

5-й день - разрешается механическая, щадящая бесшлаковая диета - супы, паровые котлеты, жидкая манная каша. Все блюда малыми порциями до 5-6 раз в день.

Анализируя уровень послеоперационных осложнений в сравниваемых группах, следует отметить достоверно меньшее их количество у пациентов 1-й основной группы, несмотря на исходно более выраженную степень сужения просвета толстой кишки у основной части больных, что является неблагоприятным и отягощающим фактором в процессе течения послеоперационного периода (что также подтверждается по данным ряда исследователей, 79, 145, 279). Кроме того, более адекватная подготовка просвета толстой кишки при формировании соответствующего лаважа, благоприятно отражается на течение и продолжительность послеоперационного периода, что позволило раньше перейти к этапу адьювантной цитостатической терапии при III стадии заболевания. К тому же, как отмечалось выше, в 1-й основной группе после радикальной операции средний койко-день составил значительно меньше по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, представленный в данной главе сравнительный анализ результатов лечения пациентов с осложненным КРР по наблюдаемым группам

свидетельствует о целесообразности использования комплексного хирургического подхода с наложением колостомии в сочетании с иммунокорригирующей терапией. Наложение колостомы лапаротомическим доступом позволяет выполнить на первом этапе адекватную декомпрессию ободочной кишки и провести лаваж просвета ободочной кишки. Последствием этого является достоверное снижение интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений более чем в 2 раза по сравнению с традиционными подходами к предоперационной подготовке и последующего хирургического лечения стенозирующего рака ободочной кишки.

Всем пациентам основной группы через 2-3 месяца после радикально проведенных оперативных вмешательств выполнялся реконструктивный пластический этап хирургического лечения - закрытие петлевой колостомы местным доступом. Такой подход способствовал минимизации осложнений в послеоперационном периоде. При этом учитывались результаты полученных данных о месте и роли иммуннологического профиля организма в патогенезе различного вида осложнений у больных с КРР в динамике заболевания. Важную роль отводили также изучению предиктов возникновения синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) у больных с осложненным КРР с использованием шкал объективизации состояния тяжести больных по балльной системе.

Разработанная концепция по комплексному исследованию клинико-лабораторных параметров с оценкой тяжести состояния больного по шкалам объективизации APACHE II и SAPS, с одновременным определением информативных показателей функциональной активности организма: интерлейкин-6, интерферон, фагоцитарная активность, система клеточного и гуморального иммунитета (Т- и В-лимфоциты), выступающих в качестве основных диагностических критериев и предиктов при ПОН, являющейся одной из основных причин смерти при КРР, позволила оптимизировать лечебную

тактику при осложненном КРР, способствовало сокращению летальных исходов при проведении обширных оперативных вмешательств.

Перед хирургической операцией использовалась предоперационная лучевая терапия на очаг-мишень у больных с опухолью ректосигмоидного и верхнеампулярного отделов прямой кишки. При этом отмечена частичная регрессия опухоли, уменьшение непосредственной протяженности с 6,95 см до 3,56 см. Удаление опухоли в границах пораженных участков, с одномоментной резекцией единым блоком прилежащих органов и тканей, пораженных метастазами, способствовало уменьшению количества осложнений, сокращению койко-дней в среднем на 3,1 дня ($25,04 \pm 0,28$ против $28,12 \pm 0,25$ в контроле) и снижению % летальности: 18,1% против 23,5% в контроле.

Определена эффективность иммунокорректирующей терапии в комплексном хирургическом лечении осложненного КРР. Наряду с повышением функции иммунитета, усиливаются процессы элиминации микрофлоры из воспаленных участков организма с одновременным купированием токсических и воспалительных процессов, улучшением психо-эмоционального статуса, подтвержденного устранением личностной и ситуационной тревожности (тест Спилберга-Ханина), с улучшением самочувствия, активности и настроения (САН) на основании опросника.

Таким образом, концептуальный подход предлагаемого комплексного лечения осложненного КРР с использованием иммуностимулирующей терапии может быть использован в качестве прогностического критерия для проведения более эффективных лечебно-реабилитационных мероприятий при КРР, направленных на повышение качества и экономической эффективности при лечении пациентов с этой тяжёлой патологией как в неотложной, так и в плановой онкохирургии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение колоректального рака до настоящего времени представляет собой одну из наиболее сложных и далеко нерешенных проблем в онкологии, что подтверждается значительным числом серьезных послеоперационных осложнений и высоким уровнем послеоперационной летальности. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы свидетельствует, что лечение больных с КРР представляет сложную проблему, решение которой имеет клинически важное значение для онкологии и хирургии, а в целом и для всего практического здравоохранения. Улучшение результатов лечения больных с данной патологией связано с решением таких вопросов, как выработка алгоритма обследования, дифференциальной диагностики, определения четких показаний и противопоказаний к хирургическому лечению, применения рационального выбора тактики хирургического вмешательства, совершенствование методов активного ведения больных после оперативного вмешательства. Поэтому каждому из этих вопросов в нашей работе уделено пристальное внимание, разработаны и предложены новые научно обоснованные приемы комплексного лечения больных с КРР в хирургическом стационаре.

В структуре послеоперационных осложнений при хирургическом лечении рака прямой и ободочной кишки гнойно-воспалительные осложнения в брюшной полости и операционных ранах составляют 16,9 - 40% случаев с летальностью 11-16% (Аксель Е.М. и соавт., 2001; Rossi H.L. et al., 2002; Leester B. Et al., 2002; Голуб В. и соавт., 2007).

Улучшение результатов лечения больных раком ободочной и прямой кишок - одна из актуальных проблем современной абдоминальной хирургии и онкологии. Численность контингента больных опухолями толстой кишки неуклонно возрастает во многих странах мира (Мартынюк В.В., 2004; Давыдов М.И., 2008; Воробьев Г.И., 2009; Чиссов В.И., 2010).

Заболеваемость колоректальным раком неуклонно растет как во всех странах, так и в Армении. В 2005 году по Армении этот показатель составлял 11,2 человек на 100 тысяч населения. За 10 лет заболеваемость колоректальным раком выросла и составила по республике 18,5 человек. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения колоректального рака во многом обусловлены нерешенностью ряда вопросов хирургической тактики, а также нерациональной профилактикой гнойно-воспалительных осложнений, для которых важен выбор наиболее оптимальной: комплексной интенсивной послеоперационной терапии в сочетании с иммунокоррекцией (Останин А.А. и соавт., 2009; Женило В.М., Попова Н.Н., 2009; Оганесян М.Г., 2015).

Диссертационная работа основана на результатах клинического анализа, обследования и лечения 846 пациентов (включая пациентов репрезентативной группы) с осложненными формами КРР (кишечная непроходимость и метастазы различной степени выраженности, перифокальный воспалительный процесс, спаечные образования, перитонит и пр.) на базе Национального онкологического центра Армении им. В.А. Фанарджяна Минздрава республики Армения и клиники эндоскопической хирургии Московского НИИ проблем здоровья и новых медицинских технологий Академии медико-технических наук РФ в период с 2008 по 2016 гг. Из общего числа пациентов в виде ретроспективного анализа изучены истории болезней 391 пациента, пролеченных в период с 2008 по 2013 гг. в клиниках Москвы и Еревана. Данная группа ретроспективного анализа составила 1-ю контрольную (сравниваемую) группу.

Больные в количестве 455 человек, обследование и лечение которых проводилось с 2008 по 2016 гг. по разработанной нами методике, составили основную группу. Средний возраст пациентов основной группы колебался в пределах $63,4 \pm 0,6$ лет у мужчин и $64,3 \pm 0,8$ лет у женщин. Как известно, многие исследователи в своих работах придают большое значение иммунологическим показателям (Т- и В-клетки) и цитокиновой системе у онкологических больных, в том числе и у больных с КРР, нарушенных в результате злокачественного

процесса и отклонений со стороны метаболизма ряда органов и систем организма. Применение интерлейкина-2 с целью стимуляции Т-клеточного иммунитета известно многим исследователям. А эффективность цитофлавина показана во многих исследованиях при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях, включая онкологические заболевания, лечении перитонита и других гнойно-септических заболеваний (Фатуллаева К.Ф. и соавт., 2009; Gordon J. et al., 1965; Beadling C. et al., 2002; Thornton A.M., et al., 2004).

В наших исследованиях мы также рассматривали возможность иммунологической коррекции ряда показателей цитокиново-иммунной системы, что могло способствовать предотвращению развития осложнений в операционный и послеоперационный периоды у *больных КРР*.

Для получения достоверных результатов исследования по сравнительной эффективности разработанного нами метода комплексного хирургического лечения осложненного КРР с использованием иммуномодуляторов больные основной группы (n=455) были подразделены на две подгруппы в процессе подготовки к предстоящему оперативному вмешательству. Больным 1-й подгруппы в количестве 285 человек (175 женщин и 110 мужчин), накануне оперативного вмешательства назначался рекомбинантный ИЛ-2 человека (Ронколейкин) в дозе 500000 Ед. в виде в/м введения по 1 мл. (на протяжении 3-4-х дней до операции и в течение 5-7 дни после операции). Одновременно с ронколейкином для потенцирования иммунного статуса назначался иммуномодулятор циклоферон (ИЦ) в виде ежедневных в/мышечных инъекций по 1 мл в дозировке 125 мг активного вещества (меглумина акридонацетата) на курс 10-12 инъекций. Препарат ИЦ также вводился на протяжении 3-4-х дней до операции и в течение 5-7 дни после оперативного вмешательства по поводу КРР. Кроме того, применение антиоксидантной и антигипоксантажной терапии с применением цитофлавина в дозе 30,0 мг. на 5% растворе глюкозы по 200,0 мл в виде ежедневных в/в инъекций в течение трех-четырех предоперационных суток

способствовало нормализации цитокинового фона на достаточно длительный период, вплоть до 8-10 дня после проведенного оперативного вмешательства.

Все указанные мероприятия явились основанием для выдвинутой нами концепции-постулата относительно важной роли иммунно-цитокиновой системы в процессах онкогенеза и послеоперационного восстановительно-реабилитационного периода у больных КРР.

Больные 2-й подгруппы, состоящей из 170 человек, в состав которой входило 96 женщин и 74 мужчин, получали традиционную терапию, принятую в онкологических клиниках соответствующего профиля, без назначения иммуномодуляторов.

Эффективность действия указанных иммуномодуляторов по срокам определялась с использованием иммунологических тестов в динамике наблюдения как в предоперационный период, так и после проведенного хирургического вмешательства у больных по поводу КРР.

Все больные, поступившие в стационар с верифицированным диагнозом «Колоректальный рак», нуждались в интенсивной и целенаправленной предоперационной подготовке в соответствии с общепринятыми принципами, принятыми во многих онкологических клиниках как у нас в стране, так и за рубежом (22, 59, 176, 211).

Продолжительность, интенсивность, содержание и направленность такой подготовки определяются, как правило, видом и степенью (стадией) опухолевого процесса, наличием обструкционных явлений, касающихся непроходимости толстого отдела кишечника, наличием метастазов и степенью их распространенности, состоянием и возрастом больного, а также показаниями к операции и срочном порядке.

Предоперационная подготовка всех пациентов основной группы, как 1-й, так и 2-й подгруппы, как уже отмечалось выше, начиналась с момента поступления их в стационар.

Все больные оперированы по поводу злокачественных новообразований с гистологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстого кишечника. Органная локализация солидных опухолевых образований были определены в слепой кишке, восходящей, поперечно-ободочной и нисходящей отделах толстого кишечника, в сигмовидной кишке, в ректосигмоидном отделе и в прямой кишке. По существу во всех отделах толстого кишечника были определены опухолевые новообразования в той или иной степени выраженности. В обеих группах преобладающую часть по локализации составили больные с опухолевым поражением прямой кишки (21,4%), а также сигмовидной кишки (21,9%) и ректосигмоидного отдела (19,8%) соответственно. Объем радикальных и паллиативных оперативных вмешательств определялся распространенностью основного процесса (TNM) и выраженностью сопутствующей патологии. Принципиальные различия в хирургическом лечении пациентов основной группы заключались в выборе тактики с учетом степени тяжести по объективным шкалам оценки общего состояния и показателей иммунной системы, проведении иммунокорригирующей терапии в предоперационный и послеоперационный периоды ведения пациентов, с определением уровня ряда показателей иммунитета и концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови, определявшихся иммуноферментным методом.

Различия в хирургическом лечении пациентов заключались также в том, что больным основной исследуемой группы выбор тактики лечения осуществлялся с учетом степени тяжести по объективным шкалам оценки тяжести общего состояния и показателей иммунной системы, исследованной по иммунно-цитокиновому профилю, определением уровня ряда показателей иммунитета и концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови, определявшееся иммуноферментным методом. При этом важное значение придавалось профилактике полиорганной недостаточности (ПОН), являющейся, как известно, одной из основных причин смерти больных при КРР. Поэтому одной

из основных задач при лечении КРР мы считали своевременную профилактику развития ПОН. Для выявления показателей ПОН использованы системы интегральных шкал APACHE II и SAPS для объективной оценки тяжести состояния больных по балльной системе. Это позволило нам применить показатели по шкалам для разработки лечебно-диагностического алгоритма по степени тяжести общего состояния больных на 3 группы по балльной системе, что способствовало профилактике развитию ПОН путем выбора соответствующего подхода и тактики оперативного вмешательства в каждом конкретном случае.

Кроме того, в течение 2-3 суток после оперативного вмешательства осуществляли наружное интестинальное декомпрессионно-детоксикационное дренирование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с одновременным энтеральным зондовым питанием и внутрикишечным введением полифункционального солевого раствора мафусола в верхние отделы тонкой кишки. На фоне наружной декомпрессии верхних отделов ЖКТ, пациентам через интестинальный зонд спустя 1-3 часа после окончания операции вводили раствор мафусола по 150-200 мл (по методике Мизиева И.А., Абдуллаева З.М., 2008), обладающего дезинтоксикационными, гемодинамическими, реологическими, и антигипоксантами свойствами. На фоне введения мафусола, проводили энтеральное зондовое питание питательными смесями в объеме до 0,5-1,0 литра, а также солевыми растворами (Рингера, Ацесоль, Дисоль и др.). При восстановлении перистальтики кишечника объем питательных смесей и энпитов увеличивали до 1,5-2,0 литров.

Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что одними из основных причин развития несостоятельности кишечного шва при толстокишечной непроходимости являются нарушения биоэнергетики и микроциркуляции с развитием гипоксии тканей кишечной стенки в зоне межкишечного анастомоза.

Энтеральная антигипоксанта́ная терапия раствором мафусола в сочетании с декомпрессией кишечника в режиме программированной аспирации значительно улучшило микроциркуляцию, повысило парциальное давление кислорода и его утилизацию тканями кишечной стенки, сократило сроки заживления анастомоза, восстановления функциональной активности тонкой кишки и деконтаминации её просвета, обеспечило благоприятное течение послеоперационного периода, снизило частоту послеоперационных осложнений и риск развития несостоятельности кишечных анастомозов у больных основной группы.

Как показали наши исследования, декомпрессионно-детоксикационная терапия внутрикишечным введением антисептиков и энтеросорбентов способствовало выраженному детоксикационному эффекту. Эти результаты наших наблюдений соответствуют данным, полученным другими исследователями (Мизиев И.А., Абдуллаев З.М. 2008; Jackman A. et al., 2005).

В основной группе больных за счёт улучшения метаболизма кишечной стенки удалось добиться улучшения общего состояния больных и нормализации клинико-лабораторных показателей значительно быстрее, чем это имело место у больных контрольной группы (по данным историй болезней). В контрольной группе больных (n=391), где проводился внутрикишечный диализ энтеросорбентами, но не проводилась иммунокоррекция и интестинальная антигипоксанта́ная терапия мафусолом, несостоятельность межкишечных анастомозов наблюдалась у 38 (9,7 %) больных. В основной группе (n=455) после внутрикишечного диализа мафусолом несостоятельность межкишечных анастомозов была отмечена только в 14 (3,1 %) случаях. Эффективность при этом отмечена более чем в 3 раза.

Так как по современным представлениям одним из основных факторов, приводящих к усилению эндогенной интоксикации у больных КРР в основном связано с развитием кишечной непроходимости, то такое разделение больных по группам, позволило провести сравнительный и корреляционный анализ данных

в зависимости как от стадии опухолевого процесса, так и степени выраженности кишечной непроходимости, что предопределяло тактику и метод оперативного вмешательства.

При каждой стадии опухолевого процесса проведен также сравнительный и корреляционный анализ динамики изменения вышеотмеченных показателей в зависимости от степени выраженности кишечной непроходимости. Результаты анализа объективных данных и клинических показателей показали, что определяются как общие закономерности, характерные для обследованных групп в целом, так и некоторые особенности, связанные со стадией и местом локализации опухоли и степенью выраженности кишечной непроходимости.

Результаты исследования динамики изменения степени выраженности эндогенной интоксикации, состояния метаболического и иммунологического статуса организма больных, в зависимости от типа проведенной операции (радикальной, паллиативной или симптоматической), позволили провести оценку зависимости частоты послеоперационных осложнений от степени выраженности эндогенной интоксикации и от активности иммунно-циткиновой системы организма больных КРР.

У больных в абсолютном большинстве случаев были выявлены клинико-лабораторные проявления органных расстройств. При этом ЧСС повышалась на 36% и составляла $110,9 \pm 4,1$ мин⁻¹ ($p < 0,05$), значение САД - на $49,8 \pm 7,68\%$ ($p < 0,05$), что в 1,5 раза превышало данный показатель контрольной группы. У больных с наибольшей тяжестью общего состояния отмечалось повышение уровня креатинина в плазме крови к 7-ым суткам на $48,2 \pm 2,76\%$ до $114 \pm 3,55$ мкмоль/л по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы ($p < 0,05$). Достоверное повышение уровня лейкоцитов к 7-ым суткам более, чем в 2 раза, по сравнению с показателями нормы, может свидетельствовать о формировании системной воспалительной реакции, а также о снижении реактивного противовоспалительного потенциала у онкологических больных при увеличении тяжести состояния за счет прогрессирования сопутствующей

патологии, а также за счет перенесенной предоперационной химио- или лучевой терапии.

Исследование состояния иммунного статуса у больных при КРР на этапе поступления пациентов в хирургический стационар выявило дисфункцию иммунной системы, в основе которой лежит угнетение активности цитотоксических супрессорных клеток и гуморального звена иммунитета с уменьшением концентрации IgM и IgG ($p < 0,05$), что могло быть характерным признаком развития нарушения иммунного статуса в виде вторичного иммунодефицитного состояния.

При анализе причин послеоперационных осложнений у больных КРР нами были выделены следующие осложнения: в основной группе ($n = 455$) - полиорганная недостаточность - у 14, параколотомическая флегмона - 13, нагноение послеоперационной раны - у 22 больных, несостоятельность межкишечного анастомоза и перитонит - 12, пневмония - 11, тромбофлебит - у 7 больных. В контрольной группе ($n = 391$) - полиорганная недостаточность - 21, нагноение послеоперационной раны - 31, несостоятельность межкишечного анастомоза и перитонит - 28, ТЭЛА - 9, ОИМ - 3, параколотомическая флегмона - 7, тромбофлебит - 5. Все вышеуказанные осложнения были наиболее выражены у больных контрольной группы. У пациентов основной группы, благодаря проведению ряда профилактических мероприятий, наряду с внутрикишечным диализом раствором мафусола и иммунокоррекцией показателей иммунитета, удалось значительно снизить количество осложнений в послеоперационном периоде. Эти наши данные коррелируют с сообщениями ряда авторов, проводивших исследования по обсуждаемой проблеме (Мизиев И.А., Абдуллаев З.М 2008, Iversen L., Rasmussen P., 2013).

Одним из наиболее распространённых видов осложнений у больных с КРР, оперированных нами, являлся разлитой гнойный перитонит, развившийся в результате несостоятельности межкишечных анастомозов. Наиболее часто

послеоперационные осложнения наблюдались у лиц пожилого и старческого возраста с пониженными показателями иммунитета.

Для профилактики послеоперационных легочных осложнений проводили ингаляции амброгексалом, благодаря чему ни в одном случае пневмония у пациентов основной группы не развилась. С целью предупреждения образования язв желудочно-кишечного тракта ежедневно подтягивали зонд на 3-5 см, а также давали перорально раствор облепихового масла, что способствовало предотвращению образования острых язв в ЖКТ.

С целью профилактики осложнений, связанных с дренированием и интубацией тонкой кишки, мы соблюдали следующие правила: интубацию кишечника проводили только при устойчивых показателях гемодинамики; - перед проведением интубации в корень брыжейки тонкой кишки вводили 80-100 мл 0,25% раствора новокаина; дренирование тонкой кишки проводили после углубления наркоза; стремились интубировать всю тонкую кишку; продвижение зонда осуществляли за счёт давления по его оси, а не путём ручного протягивания по просвету кишки; опорожнение тонкой кишки от содержимого проводили только после окончания интубации. Придерживаясь указанных правил, нам удалось избежать травматизации тонкой кишки и таких осложнений, как некроз стенки тонкой кишки и её перфорация у больных основной группы. Сравнительный анализ клинической эффективности применявшегося нами выбора метода хирургического лечения пациентов с КРР и традиционной методики в контрольной группе представлен в таблице 29.

После проведенных радикальных операций у больных первой основной подгруппы изучение динамики изменений показателей, характеризующих состояние эндогенной интоксикации и иммунной системы, выявило существенный сдвиг показателей в сторону физиологической нормы. При проведении сравнительного анализа с аналогичными данными у больных контрольной группы и показателями больных второй основной подгруппы была выявлена

существенная разница в эффективности полученных результатов лечения у пациентов первой основной подгруппы.

При анализе причин послеоперационной летальности у больных с колоректальным раком было выявлено, что основными причинами летальности в обеих исследованных группах являлись: полиорганная недостаточность (ПОН), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острая сердечно-легочная недостаточность (ОСЛН). В контрольной группе больных из-за ПОН отмечен 21 случай смерти (5,4%), в то время как в основной группе процент смертельных случаев составил лишь 3,1% (14 смертельных случаев). Процент смертельных случаев в основной группе был в 1,7 раза меньше по сравнению с контрольной группой больных. Подобная же разница в плане уменьшения смертельных случаев у больных основной группы отмечена и при осложнениях в случае тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и острой сердечно-легочной недостаточности (ОСЛН). В представленной ниже таблице приводятся соотношения в причинах смертельных случаев из-за видов послеоперационных осложнений, по соответствующим исследованным группам (табл.33).

Таблица 33.

Причины послеоперационной летальности у больных по исследованным группам

Причина летальности	Основная группа n= 455	Контрольная группа n = 391
Полиорганная недостаточность	14 (3,1 %)	21 (5,4%)
Тромбоэмболия легочной артерии	7(1,5%)	9 (2,3%)
Острая сердечно-легочная недостаточность	6 (1,3 %)	11 (2,8%)
Всего	27 (5,9 %)	41 (10,5%)

Снизить послеоперационную летальность у больных основной группы удалось достичь за счет дифференцированного подхода к выбору тактики хирургического лечения с оценкой тяжести состояния пациентов по шкалам объективизации в предоперационном периоде. Это позволило своевременно

прогнозировать возможность развития ПОН и предотвратить осложнения как во время оперативного вмешательства, так и в послеоперационном периоде. Благодаря нормализации уровня ряда показателей иммунитета и концентрации интерлейкина-6, как индикаторов состояния иммунной системы организма, удалось компенсировать и минимизировать возможные осложнения как до, так и после проведенных операций по поводу осложненного КРР.

Преимущества методов комплексного хирургического лечения больных основной группы заключались в сокращении сроков госпитализации, в уменьшении процента послеоперационных осложнений и летальности, в улучшении всех клинико-лабораторных показателей.

Результаты комплексного хирургического лечения с использованием иммунокорригирующей терапии имеют важное значение для решения проблемы повышения качества и экономической эффективности при лечении пациентов с КРР.

Таким образом, проводимая комплексная хирургическая терапия, включающая иммунокоррекцию, позволила у обследуемых больных основной группы нормализовать гомеостаз, восстановить системную гемодинамику и иммунный статус, а также ликвидировать дисбаланс в системе антиоксидантного статуса, что в итоге позволило уменьшить количество послеоперационных осложнений и снизить процент летальности.

В отдаленном периоде всем пациентам основной группы был выполнен реконструктивно-пластический этап, который заключался в восстановлении толстокишечного пассажа естественным путем. В том числе выполнялась петлевая колостома, наложенная через 2-3 месяца после основного оперативного вмешательства. Больным, перенесшим обструктивные оперативные вмешательства, были сформированы отсроченные колоректальные анастомозы. При таких операциях осложнений не отмечалось.

В наших исследованиях показано, что предоперационная лучевая терапия (ПЛТ) способствовала повышению эффективности радикальных операций при

KPP за счет уменьшения размеров метастазов, эрадикации микрометастазов. Показано также уменьшение спаечных процессов с улучшением проходимости кишечной трубки. Эти данные коррелируют с работами ряда исследователей (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2011; Pawlik T.M. et al., 2012).

В рамках настоящего исследования нами была использована классическая методика дистанционного облучению на очаг-мишень с использованием укрупненных фракций в разовой дозе 4-6 Гр в течение 4-5 дней до суммарной дозы 20-25 Гр. Данную методику применяли исключительно у больных с опухолевым поражением верхнеампулярного отдела прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки. Эффективность ПЛТ оценивали по результатам послеоперационной выживаемости пациентов в сроки от 12 месяцев до 5 лет. Была показана достаточно высокая эффективность и безопасность двухкомпонентных режимов ПЛТ у больных KPP с изолированными метастазами в близлежащие органы и ткани, что позволило у большинства больных выполнить радикальную хирургическую операцию по одномоментному удалению опухоли с участками метастазированных органов и тканей. Для визуализации опухоли и ее расположения относительно окружающих органов и тканей осуществляли контрастную рентгенографию таза пациентов в двух взаимоперпендикулярных проекциях. Размеры опухоли определяли с помощью координатных меток по стандартной методике. Эффективность ПЛТ определяли с помощью фиброколоноскопии. Установлено, что ПЛТ вызывает частичную регрессию опухоли, уменьшение непосредственной протяженности с 6,95 см до 3,56 см, с увеличением свободного расстояния от ануса до дистального края опухоли с 5,42 см до 7,15 см, что создает условия для более успешного выполнения реконструктивно-пластических сфинктерсохраняющих операций у больных KPP. При этом достоверно улучшаются ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения осложненных форм KPP. Важно было отметить, что после ПЛТ одномоментная операция по удалению опухоли и метастазов не влияла на частоту послеоперационных осложнений. Ранняя

послеоперационная летальность была минимизирована в максимальной степени, составляя 18,1%, а безрецидивная ранняя выживаемость колебалась в пределах 81,9%, что особенно показательно было у пациентов, оперированных в плановом порядке.

При анализе безрецидивной пятилетней выживаемости методом построения таблиц дожития по S. Cutler, F. Ederer, установлено, что применение предоперационной лучевой терапии в сочетании с радикальным оперативным вмешательством способствовало статистически значимому улучшению как ближайших, так и отдаленных результатов лечения у больных раком прямой кишки. Показатели пятилетней безрецидивной выживаемости в основной группе составили 71,7%, против 50,2% в группе контроля ($p < 0,05$).

В обеих группах в отдаленные сроки наблюдения основной причиной смерти пациентов являлось прогрессирование опухолевого процесса с метастазами и ПОН. Однако было установлено, что сроки возникновения рецидива заболевания в группах больных существенно отличаются. В основной группе максимальная летальность зарегистрирована в период 3-4-го года наблюдения, тогда как в контрольной пик летальности от возврата заболевания приходится на более ранние сроки - на 1-2 год после окончания комбинированного хирургического лечения.

Однако в условиях опухолевого стеноза достаточно сложно адекватно оценить протяженность опухолевого поражения и дать однозначную интерпретацию о сроках летальности особенно в зависимости от состояния лимфатических коллекторов.

При анализе объема выполненных операций, в зависимости от способа предоперационной подготовки и метода лечения установлено, что в основной группе достоверно чаще выполнялись операции с одномоментным восстановлением непрерывности кишечной трубки по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). При восстановлении толстокишечного лаважа с применением эндохирургических технологий наиболее частым видом оперативного

вмешательства явились – передняя резекция прямой кишки и брюшно-анальная резекция прямой кишки.

Анализ особенностей течения послеоперационного периода также показал преимущества эндохирургического способа предоперационного восстановления толстокишечного лаважа. Благодаря проведенной ПЛТ в основной группе послеоперационные осложнения возникали достоверно реже, чем в группе контроля. Более того, при традиционных предоперационных методах, внутрибрюшные гнойные осложнения в совокупности возникали у каждого пятого больного, что достоверно чаще, чем при использовании перед операцией разработанной нами технологии.

Кроме того, интраоперационные повреждения мочевыносящих путей, которые наблюдались только в группе контроля, в определенной степени обусловлены недостаточно купированной перифокальной воспалительной инфильтрацией смежных органов при рутинных методах предоперационного восстановления толстокишечного лаважа.

Таким образом, проведенное исследование показывает, что разработанный алгоритм обследования и тактика лечения больных с осложненным КРР позволяет значительно улучшить результаты хирургического лечения больных: снижает сроки стационарного лечения, количество послеоперационных осложнений и летальность, что имеет существенное значение для решения проблемы повышения качества и экономической эффективности лечения пациентов с этой тяжёлой патологией в неотложной и плановой онкохирургии.

ВЫВОДЫ

1. Разработан принципиально новый, более оптимальный подход комплексного лечения осложненного КРР, основанный на дифференцированной тактике интегральной балльной оценке состояния больных с учётом клинико-лабораторных и иммунологических параметров, характера и вида осложнений, позволившие выбрать оптимальную тактику и объем оперативного вмешательства.
2. Важное значение имеет прогноз синдрома ПОН, тестируемый степенью ЭИ организма, иммунным статусом, характером осложненного КРР. Наиболее неблагоприятным сочетанием ЭИ высокой концентрацией ИЛ-6 в крови, определяющих высокую степень развития ПОН, являются ослабление иммунитета, наличие сопутствующих заболеваний, что полагает проведение паллиативной хирургической тактики.
3. Разработан концептуальный подход по комплексному исследованию клинико-лабораторных параметров с оценкой тяжести состояния больного по шкалам объективизации APACHE II и SAPS, с одновременным определением информативных показателей функциональной активности организма: ИЛ-6, ИФ, Т- и В-лимфоциты, являющимися диагностическими критериями и предиктами ПОН, что позволило оптимизировать лечебную тактику при КРР.
4. Впервые в онкопроктологии предложен принципиально новый подход к обследованию и лечению больных с осложненным КРР, основанный на предиктах физиологического статуса по инструментальным, лабораторным и иммунологическим параметрам, что способствовало уменьшению количества осложнений, сокращению койко-дней в среднем на 3,1 дня ($25,04 \pm 0,28$ против $28,12 \pm 0,25$ в контроле) и снижению % летальности: 18,1% против 23,5% в контроле.
5. Использование шкал объективизации и показателей иммунного статуса

позволило выбрать оптимальные сроки и объем оперативного вмешательства при КРР, в зависимости от функционального состояния организма больного, иммунитета, степени поражения и ареала распространения ближайших и отдаленных метастазов.

6. При КРР, осложненном полной или частичной обструкцией кишечного канала, выполнялись экстренные операции, а плановые - при отсутствии риска развития осложнений, выявляемого шкалами APACHE II и SAPS. Установлено, что при 1-й и 2-й стадии тяжести состояния по балльным шкалам объективизации (при APACHE II < 20; при SAPS < 11) и уровнем ИЛ-6 < 100 ng/ml в крови показаны расширенные, патогенетически обоснованные радикальные операции. При показателях, превышающих указанные шкалы, предпочтительнее было прибегать к паллиативным операциям.
7. При планировании хирургической операции основной целью было достижение одномоментной резектабельности опухоли с метастазами, что может служить залогом благоприятного исхода при лечении КРР. При оптимизации тактики одномоментного оперативного лечения КРР, осложненного метастазами и непроходимостью кишечника, удалялась опухоль в границах пораженных участков с одномоментной резекцией пораженных метастазами органов или отдельных участков или частей пораженных органов (по показаниям) единым блоком. В послеоперационном периоде осуществляется оптимизация раннего энтерального зондового питания для ускоренного восстановления жизненно важных функций организма.
8. Разработана комплексная методика с неоадьювантной ПЛТ что способствовало повышению эффективности радикальных оперативных вмешательств при КРР за счет уменьшения размеров метастазов, эрадикации микрометастазов, уменьшения спаечных процессов с улучшением проходимости кишечной трубки. Предоперационное

облучение на очаг-мишень укрупненными фракциями в разовой дозе 4-6 Гр в течение 4-5 дней до суммарной дозы 20-25 Гр. у больных с опухолью ректосигмоидного и верхнеампулярного отделов прямой кишки вызывает частичную регрессию опухоли, уменьшение непосредственной протяженности с 6,95 см до 3,56 см, с увеличением свободного расстояния от ануса до дистального края опухоли с 5,42 см до 7,15 см, что создает условия для более успешного выполнения реконструктивно-пластических сфинктерсохраняющих операций у больных КРР.

9. Показана высокая эффективность и безопасность двухкомпонентных режимов ПЛТ у больных КРР с изолированными метастазами в близлежащие органы и ткани, что позволило у большинства больных выполнить радикальную хирургическую операцию по одномоментному удалению опухоли с участками метастазированных органов и тканей. ПЛТ вызвала высокую частоту объективных эффектов (65%), со стабилизацией в 28% случаев, ухудшением - в 7% случаев. Послеоперационная выживаемость пациентов в сроки от 12 месяцев до 5 лет колебалась в пределах от 81,9% до 42,7%. случаев. После ПЛТ одномоментная операция по удалению опухоли и метастазов не влияла на частоту послеоперационных осложнений. Ранняя послеоперационная летальность минимизирована до 18,1% (в контроле 23,5%), что особенно была показательна у пациентов, оперированных в плановом порядке.
10. Определена эффективность иммунокорректирующей терапии с использованием ИЦ в комплексном хирургическом лечении больных КРР. Определен эффект по нормализации показателей Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарной активности, ИФ, лизоцима. При этом, с повышением функции иммунной защиты, усиливаются процессы элиминации микрофлоры из воспаленных участков организма с одновременным купированием токсических и воспалительных процессов.
11. Отмечено ускорение сроков восстановления моторно-эвакуаторной

функции кишечника (отхождение газов, появление стула) и активации больных, определявшееся патогенетическими факторами с нормализацией иммунитета и реакции организма, способствующих повышению эффективности восстановления психо-эмоционального статуса, подтвержденного устранением личностной и ситуационной тревожности (тест Спилберга-Ханина), с улучшением САН на основании опросника.

12. Разработанная методика комплексного лечения осложненного КРР может быть использована в качестве дополнительного прогностического критерия для проведения более эффективных лечебно-реабилитационных мероприятий при КРР. Алгоритм обследования и тактика лечения КРР позволяют значительно улучшить результаты хирургического лечения больных: сокращаются сроки стационарного лечения, уменьшается количество послеоперационных осложнений, снижается % летальности, что имеет важное медико-социальное значение для решения проблемы повышения качества и экономической эффективности при лечении пациентов с этой тяжёлой патологией как в неотложной, так и в плановой онкохирургии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Онкохирургам практического здравоохранения предложен алгоритм по ранней диагностике и оптимизации тактики хирургического лечения КРР и его осложнений с использованием иммунокорригирующих тестов.
2. Необходимым атрибутом является определение синдрома ПОН, тестируемого степенью ЭИ организма, иммунным статусом, характером осложненного КРР. При неблагоприятном фоне ЭИ, высокой концентрации ИЛ-6 в крови, определяющих развитие ПОН рекомендуется воздержаться от радикальных операций и прибегнуть к проведению паллиативной хирургической тактики.
3. Использование интегральных шкал объективизации состояния больных в диагностике и интерпретация полученных результатов позволит повысить эффективность лечения КРР, а также снизить процент общей и послеоперационной летальности как ближайшей, так и отдаленной, что существенно повысит экономическую эффективность проводимых лечебных мероприятий.
4. Показана целесообразность широкого применения в клинической практике определения объективности физиологического состояния по шкалам APACHE II, SAPS как критериев степени функциональной компенсации организма больных при КРР.
5. При комплексном подходе в случаях одномоментного удаления опухоли с участками метастазированных органов и тканей рекомендуется использовать двухкомпонентный режим ПЛТ у больных с опухолью ректосигмоидного и верхнеампулярного отделов прямой кишки, что способствует частичной регрессии опухоли и улучшению результатов оперативного вмешательства.
6. Иммунокорригирующая терапия с использованием ИЦ в комплексном хирургическом лечении больных КРР способствует нормализации показателей Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарной активности, ИФ, лизоцима,

что в значительной мере повышает защитно-компенсаторные функции организма и степень иммунитета. При этом ускоряются процессы элиминации микрофлоры из воспаленных участков организма с одновременным купированием токсических и воспалительных процессов и сокращением сроков госпитализации.

7. Предлагаемые рекомендации могут служить методом выбора в качестве дополнительного прогностического критерия для проведения более эффективных лечебно-реабилитационных мероприятий при осложненном КРР.
8. Для профилактики гнойно-воспалительных осложнений у пациентов, подвергающихся радикальному оперативному лечению по поводу колоректального рака, целесообразно проведение тщательного контроля нарушений иммунитета (клеточного и гуморального звена).
9. Оценку тяжести больных колоректальным раком необходимо осуществлять по шкалам клинико-лабораторных параметров (APACHE II и SAPS), которые в интегральной форме достоверно отражают функциональное состояние основных жизненно-важных физиологических систем и выраженность системной воспалительной реакции организма.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. Злокачественные показатели новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические, тенденции// Современная онкология. - 2001. -№4, Т. 3, С.141-145.
2. Александров В.Б., Сухов Б.С. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень// V Российская онкологическая конференция.М., 2001,С.23-24.
3. Алиев В.А. Циторедуктивные операции при диссеминированном колоректальном раке с использованием в комбинированном лечении дендритных клеток, премированных опухолевыми антигенами: дис.к.м.н.,М., 2007. - 127 с.
4. Алиев В.А.,Федянин М.Ю.и др. Нестандартные подходы к лечению больных метастатическим раком прямой кишки// Онкологическая колопроктология, 2011. - Т. №3, С.55-60.
5. Алиев В.А., Барсуков Ю.А. Современные тенденции в лечении колоректального рака// Современные медицинские технологии. М., 2013, №10, С.12-17.
6. Алиев В.А., Барсуков Ю.А., Расулов А.О. Непосредственные результаты комплексного лечения рака прямой кишки IV стадии// Вопросы онкологии, 2013, № 3(59),С.534-538.
7. Ананьев В.С., Голдобенко Г.В. и др. Рак ободочной кишки// М.,Медицина, 1997,С.101- 103.
8. Антонов А.К., Танаян А.О. К вопросу ранней диагностики колоректального рака// Евразийский онкологический журнал, 2016, Том 4, № 2,С. 543.
9. Асташов В.Л., Лысенко М.В. Радиочастотная термоабляция при раке печени.// Вестник московского онкол. общества. – 2005, №11. - С.4-7.

10. Багмет Н.Н., Беджанян А.Л., Полищук Л.О. и др. Понятие «резектабельность» в лечении метастатического колоректального рака печени: современная концепция// Современная онкология, 2013, №21(15), С.22-25.
11. Багненко С.Ф., Кабанов М.Ю., Яковлев Д.М. Тактика лечения метастазов колоректального рака в печень// Материалы пленума «Метастатический рак печени». - Сургут, 2010, С.32-33.
12. Базин И.С. Современные подходы к химиотерапии в лечении диссеминированного рака толстой кишки// Онкологическая проктология. 2011, №3, С.28-40.
13. Барсуков Ю.А., Кныш В.И. и др. Циторедуктивные операции при диссеминированном колоректальном раке // Материалы 2-съезда колопроктологов России с международным участием Уфа, 2007, С.219-220.
14. Барсуков Ю.А., Кныш В.И. Современные подходы к комбинированному лечению рака прямой кишки и др.// IV ежегодная российская онкологическая конференция. - М., 2000. - С.74-76.
15. Барсуков Ю.А. и др. Сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения больных операбельным раком прямой кишки // Практическая онкология. 2002, Т.3, №2, С.105-113.
16. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кузьмичев Д.В. Способ лечения рака прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами // Патент на изобретение № 2453345 (RU). - 20.06. 2012.
17. Белоконев В.И., Козлов С.В. и др. Метод радиочастотной абляции при циторедуктивном хирургическом лечении колоректального рака // Международный конгресс по онкохирургии: Сб. тезисов. - М., 2008. - С.31.
18. Бирюков, А.Ю. Двухэтапные операции при метастазах колоректального рака в печени// Автореф. дисс. к. м. н., М., 2012. - 34 с.
19. Бондарь Г.В., Ладур А.И. Радикальные и паллиативные комбинированные операции в хирургическом лечении рака прямой кишки // Хирургия, 1990, №4, С.58-61.

20. Бохман Я.В., Лившиц М.А. Новые подходы к лечению гинекологического рака // С.-Пб.: Гиппократ, 1993.-223 с.
21. Бредер В.В. Оксалиплатин в системной химиотерапии распространенного рака толстой и прямой кишки // Русский медицинский журнал. 2006, Т. 14, №14, С.23-24.
22. Булынин В.И., Эктов В.Н. Хирургическое лечение осложнённых форм опухолей правой половины ободочной кишки // Хирургия - 1997. - № 5. - С. 14-18.
23. Вашакмадзе Л.А., Трахтеберг А.Х., Сидоров Д.В.и др. Циторедуктивные операции в лечении метастатического колоректального рака // Материалы 4 Всероссийского съезда онкологов. - Ростов, 2005. - С. 279-280.
24. Верушкин, В.И., Ратманов А.М. и др. Опыт хирургического лечения рака толстой и прямой кишок// Вопросы онкологии, 1996, Т. 42, №2, С. 84-88.
25. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В. и др. Операции на печени// Руководство для хирургов, М., 2003. – 243 с.
26. Вишневский В.А., Ефанов М.Г. и др. Сравнение радикальности сегментарных и обширных резекций печени при метастатическом колоректальном раке печени// Материалы пленума «Метастатический рак печени». - Сургут, 2010, С.32-33.
27. Воробьев Ю.И. Лучевая терапия с паллиативной целью// Медицинская радиология.1993, №10, С.32- 35.
28. Воробьев Г.И., Кашников В.Н., Шелыгин Ю.А. и др. Атипичная резекция печени по поводу метастазов колоректального рака с использованием радиочастотной аппаратуры (первый опыт) // Международный конгресс по онкохирургии: Сб. тезисов. - М., 2008. С. 33.
29. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А. и др. Хирургическая тактика у больных раком толстой кишки с метастазами в печень// Колопроктология, 2002, №2. - С. 2-5.
30. Галимов О.В., Титов А.Р. и др. Наш опыт имплантации систем «порт-катетер» больным с первичным раком и метастическими

поражениями для проведения длительной регионарной химиотерапии//
Материалы пленума «Метастатический рак печени». - Сургут, 2010,
С.44-47.

31. Галстян А.М., Тананян А.О, Харченко В.П. Сравнительная оценка липидного спектра крови у больных колоректальным раком и пациентов с абдоминальным ожирением// Вестник хирургии Армении, 2007, № 1, С. 90-96.
32. Галстян А.М., Тананян А.О. Тактика хирургического лечения при острой кишечной непроходимости у больных колоректальным раком// Вестник хирургии Армении – 2007, № 1, С. 130-133.
33. Гарин А.М. Рак толстой кишки // - М., 1998. - 58 с.
34. Генералов, М.И. Роль селективной внутриартериальной химиотерапии с использованием имплантируемых инфузионных систем в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень// дисс. К.м.н., С.-Пб., 2012, 127 с.
35. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии // С.-Пб., Фолиант, 2007, 343 с.
36. Гребенкин Е.Н. Комбинированное и комплексное лечение больных с метастазами колоректального рака в печень: автореф. дисс. К.м.н., М., 2012. - 34 с.
37. Гринев, М.В. Оправдана ли циторедуктивная хирургия в лечении колоректального рака 4 ст. // Вопросы онкологии, 2000, Т.46, №1, С.107-111.
38. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г.// Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, 2011, №3(22),172 с.
39. Дарьялова С.Л., Чиссов В.И. Колоректальный рак. -М.: Медицина, 1993. - 256 с.

40. Дарьялова С.Л., Семенов Н.Н. Диагностика и лечение злокачественных опухолей // Санкт-Петербург, Онкологическая колопроктология. - 2013. - №4. - С.48-54.
41. Дизер И.А., Смолянинов Е.С. и др. Субпопуляция Т-лимфоцитов у больных раком желудка // Вопросы онкологии, 1991, Т.37, № 8, С. 800-805.
42. Жестков К.Г., Разбирин В.Н. и др. Одновременные эндоскопические операции на органах груди и живота при четвертой стадии рака толстой кишки// Международный конгресс по онкохирургии., М., 2008. С.70.
43. Земляной В.П., Непомнящих С.Л. Комплексное лечение метастатического рака печени// Материалы пленума «Метастатический рак печени». Сургут, 2010, С.55-56.
44. Каганов О.И. Результаты паллиативных операций при лечении колоректального рака с применением метода радиочастотной абляции // Креативная хирургия и онкология, 2011, №1, С. 53-57.
45. Кныш В.И. Местное распространение, метастазирование и причины смерти у больных раком прямой кишки, не подвергшихся радикальному лечению // Вестник АМН СССР, 1972, №10, С.81-83.
46. Кныш В.И. Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки// М., Медицина, 1990.-160 с.
47. Кныш В.И. Рак прямой и ободочной кишки // М., Медицина, 1997, 304 с.
48. Колосов, А.Е. Рецидивы злокачественных опухолей и прогноз для больных (Руководство для врачей) // Киров, 1995. - 448 с.
49. Колчерина А.А. Результаты предоперационного лучевого, комбинированного и комплексного лечения больных раком прямой кишки и их зависимость от ряда клинических факторов// Автореф. дисс. ... к.м.н., М., 1982, 26 с.
50. Копнин Б.П. Молекулярно-генетические изменения в злокачественных клетках. Канцерогенез. - М., 2000. - С. 79-90.
51. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии, М., 2006. - 503 с.

52. Корсакова Н.А. Иммунофенотипическая характеристика клеток эпителиальных новообразований толстой кишки: дисс. к.м. н., М., 2007.
53. Котив Б.Н. Одномоментная билатеральная резекция легкого в лечении метастазов колоректальной аденокарциномы у пациента с первично множественным метакромным раком прямой кишки и предстательной железы // Новости хирургии, 2012, №3 (20), С. 122-124.
54. Кулакеев О.К. Паллиативные операции при раке толстой и прямой кишок // Материалы 4 Всероссийского съезда онкологов., Ростов, 2005, С. 275-276.
55. Куликов Е.П. Результаты лечения больных распространенным раком толстой кишки // Российский онкологический журнал. -2001. - №6. - С. 8-10.
56. Кузикеев М.А. Результаты предоперационной химиолучевой терапии рака прямой кишки // Сибирский онкологический журнал, 2012. , №2 (50) С., 61-64.
57. Кушлинский Н.Е., Перовошиков А.Г., Делекторская В.В. и др. Иммуногистохимическое исследование экспрессии Е-кадгерина, бета-катенина и CD44v6 в клетках первичного рака толстой кишки и его метастазов // Архив патологии. - 2005. - № 6. - С. 34-38.
58. Лазарев А.Ф., Кобяков Д.С., Климачев В.В. и др. Особенности пролиферативной активности в аденомах и раке толстой кишки // Российский онкологический журнал. - 2005. - № 5. - С. 23-27.
59. Лунев, С.В. Современные подходы к хирургическому лечению опухолей печени//Русский медицинский журнал.- 2011-№2, С. 44-47.
60. Макаров О.Г. Выбор рациональной тактики лечения рака толстой кишки, осложненного кишечной непроходимостью, в условиях областного колопроктологического стационара // Новости колопроктологии., 2007. №2, С. 75-79.
61. Малиновский Н.Н. Циторедуктивная хирургия метастазов колоректального рака в печени: принципы и интраартериальная регионарная химиотерапия// Хирургия. - М., 2003. - Т. 3. - С. 14-21.

62. Малычева В.Н., Пустошилова Н.М., Даниленко Е.Д. Разработка препаратов на основе генно-инженерных цитокинов // Медицинская иммунология. - 2001. - Т. 3, № 3. - С. 369-378.
63. Мамедов Ф.Ф. Модификация токсического и противоопухолевого действия фторурацила: дисс.канд. мед. наук.- М., 1996. - С.145.
64. Мартынюк В. В., Фридман М. Х., Соболев А. А. и др. Современные тенденции в хирургическом лечении рака толстой кишки // Вестник хирургии. - 1992. -№ 1-3.-С. 101-105.
65. Мельников Р.А., Ковалев В.А., Правосудов И.В. Полипы и рак толстой кишки // Хирургия. - № 5 — С. 101-102.
66. Миракян С.С. Непосредственные результаты расширенных циторедуктивных операций по поводу рака толстой кишки // Научно-практическая конференция с международным участием совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа. 7 съезд онкологов России. М., 2009.- Том 2.- С.24-25.
67. Михайлова С.А. Сравнительный анализ различных схем лекарственной терапии метастатического колоректального рака // Метастатический рак печени: материалы пленума правления Междунар. обществ, орг. «Ассоциация хирургов-гепатологов».-2010.-С.65-66.
68. Молчанов О.Е., Попова И.А., Козлов В.К., Карелин М.И. Современные тенденции иммунотерапии злокачественных опухолей. - СПб., 2001. - 85 с.
69. Мусаева Н.Э. Качество жизни больных при колоректальном раке // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 2 (14). - С. 50-55.
70. Напалков Н.П., Бахман Я.В. Прогрессия и метастазирование опухолей // Общая онкология. - 1989. - С. 156-168. .
71. Немцова М.В., Пальцева Е.М., Бабаян А.Ю. и др. Молекулярно-генетический анализ клональной внутриопухолевой

гетерогенности в колоректальных карциномах // Молекулярная биология. - 2008. - Т. 42 (6). - С. 1040-1047.

72. Никифоров П.А. Применение препарата «дицетел» в терапии синдрома раздраженного кишечника и подготовке к колоноскопии // Российский журнал, гастрологии, гепатологии, колопроктологии: материалы 7-й Российской Гастроэнтерологической недели. - 2001. - № 5. - С. 56-58.
73. Никифоров П.А., Базарова М.А., Никитина С.А., Голубева С.В. Первый опыт применения препарата «Фортранс» в подготовке к колоноскопии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колоректологии: материалы 3-й Российской гастроэнтерологической недели. — 1997. - № 5. - С. 93.
74. Никифоров Н.Н., Виноградова Л.Н., Анохина А.И. и др. Возможности гастроинтестинальной эндоскопии в диагностике рака желудка и толстой кишки в условиях активной диспансеризации // Кремлевская медицина. - 2000. - № 1. - С. 57-60.
75. Новик А.А. Исследование качества жизни в медицине .М., «ГЕОТАР-МЕД», 2004. - 297 с.
76. Новиков Г.А., Чиссов В.И. Паллиативная помощь онкологическим больным // М., 2006 - 192 с.
77. Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р. Особенности нутритивной поддержки в лечении онкологических больных // Вестн. Моск. онколог, общ. — 2009, № 5. - С. 3-5.
78. Оганесян М.Г. Подходы к изучению онкологической заболеваемости как социально-гигиенической проблемы // Автореф.дисс. д.м.н., Ереван, 2015, 38с.
79. Оноприев В.И., Заболотских И.Б., Синьков С.В. Принципы тромбопрофилактики в абдоминальной хирургии // Кубанский науч. мед. Вестн., 2001.Т.56, № 2., С. 41-45.

80. Останин А.А., Черных Е.Р. Цитокинотерапия Ронколейкином в комплексном лечении и профилактике хирургических инфекций.// СПб., Альтер-Эго, 2009, 56 с.
81. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2003. - 288 с.
82. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В. Современные подходы к лечению при метастатическом поражении печени у больных колоректальным раком // Новое в терапии колоректального рака. -М., 2001.-С. 49-52.
83. Переводчикова Н.И. Новые подходы к терапии колоректального рака.//. - М., 2001. - С. 74-82.
84. Переходов С.Н. Гнойно-воспалительные осложнения раннего послеоперационного периода у больных раком прямой кишки.// дис.д.м.н., 2000. - 420 с.
85. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Варлан Г.В. Подходы к профилактике хирургических раневой инфекции у онкологических больных // Современная онкология. - 2001.Т. 3 - С. 5-9.
86. Пожарисский К.М. «Спорные» неясные вопросы морфогенеза рака толстой и прямой кишки //Архив патологии. -1978., Вып. 5. - С.76-84.
87. Поляков А.Н. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень// дис. к.м.н., М., 2009,149с.
89. Помазкин В. И. Исследование качества жизни при лечении колоректального рака // Российский онкологический журнал.- 2010.-№5.-С. 47-49.
90. Попова И.С. Сравнительная оценка методов подготовки толстой кишки к операции: автореф. дис.к.м.н., М., 1988., 24 с.
91. Попович А.М., Смирнов М.Н., Симбирцев А.С., Карелин М.И. Сочетанное применение Ронколейкина и Беталейкина в иммунотерапии онкологических заболеваний // Медицинская иммунология. - 1999. - Т. 1, № 4. - С. 129-130.

92. Потапнев М.П. Препараты интерлейкина-2. Биологическое действие in vitro и возможности применения в терапии онкологических больных// Современная фармакология: цитокины: матер, научно-практ. конф. - Минск, 2000. - С. 42-45.
93. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. - 2002. - № 4. - С. 237-243.
94. Прохач Н.Э., Сорочан П.П., Громакова И.А. Современный опыт и перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии онкологических больных// Междунар. мед. журн. – 2005, №4.-С. 86-93.
95. Пятакова И.Н., Женило В.Р. Влияние рекомбинантного интерлейкина-2 на процессы перекисного окисления липидов и состояние антиокислительной активности у гинекологических больных // Вестн. интенсивной терапии, 2008, - № 5. - С. 29-33.
96. Пятакова И.Н. Сравнительная оценка показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с миомой матки на фоне цитокинотерапии.// Всерос. конф. анестезиологов- реаниматологов: тез. докл. - Омск, 2009. - С. 45.
97. Рашкин Л.А., Бокань Ю.И., Новиков Ю.Ю. Предпосылки и методология современной теории и практики качества жизни // Медицина за качество жизни. 2006, №2, С.29-34.
98. Родионов С.Ю., Черешнев В.А., Орлова Е.Г. Содержание сывороточных цитокинов у онкологических больных при иммуно- и полихимиотерапии с применением альфа-фетопротеина. // Цитокины и воспаление. 2007, Т. 6, № 3, С. 36-39.
99. Ронколейкин в иммунопрофилактике постхирургических инфекций: пособие для врачей // А.А.Останин, Е.Р. Черных; НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск, 2005. 31 с.

100. Руднов В.А., Беляев С.В., Николаев Э.К. Оценка тяжести состояния при сепсисе и септическом шоке// Анестезия и реаниматология.1995, № 6, С. 9-11.
101. Румянцева С.А. Современные антиоксиданты в терапии рака.// Человек и лекарство: XII-й Рос. нац. конгр.: сб. тр. - М., 2006, С. 91.
102. Саакян А.М., Акунц А.Р., Асилбекян Г.С., Байрамян Э.Дж. Хирургия колоректального рака, осложненного острой кишечной непроходимостью.// Неотложная хирургия: Междунар. конгр. - Ереван,-Сб. 3(35).-С. 34-35.
103. Савельев В.С. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия // М.: Литтера, 2006. - 166 с.
104. Савельев В.С. Перитонит: практическое руководство.// М.: Литтера. - 2006. – 45 с.
105. Самородская И.В. Клинические исследования, контролируемые и рандомизированные // Новости науки и техники. Сер. Медицина. Реаниматология. Интенсивная терапия. Анестезиология. - 2002. -№ 2.-С. 19-22.
106. Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнёв С.Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных // Хирургия. -2002.- № 9.- С.51-57.
107. Сидоренко Ю.С., Туманян С.В., Иванова Л.Г. Этиология тяжёлых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей. // Антибиотики и химиотерапия. 2005.-Т.50, № 2-3.- С. 33-41.
108. Сидоренко Ю.С., Сидоренко, С.В. Окислительный стресс и антиоксидантная защита как компонент анестезиологического обеспечения у онкологических больных // Вестн. интенсивн. тер. - 2007.-№5.-С. 62-64.
109. Синьков С.В. Влияние цитофлавина на восстановление после общей анестезии при длительных абдоминальных операциях.// Сборник статей по применению препарата Цитофлавин. 2002-2006. - С. 98-104.

110. Скипенко О.Г., Полищук Л.О. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень.// Хирургия им. Н.И.Пирогова. - №5. - С.15-22.
111. Слепушкин В Д. Кабивен - новая технология в нутриционной поддержке у больных тяжелым сепсисом // Вестн. интенсив, терапии. -2008, № 5, С. 81-85.
112. Соколов Л.К., Никифоров П.А., Бивол Н.К., Гурьев П.В. Колоноскопия в диагностике и наблюдении за полипами толстой кишки // Клиническая медицина. - 1990. - № 6. - С. 36-39.
113. Соловьев И.А. Дифференцированный подход к комбинированному лечению рака прямой кишки: автореф. дис.д-ра мед. наук / СПб., 2009. — 21 с.
114. Справочник по онкологии .// Под ред. Н.Н. Трапезникова, И.В. Вып. 4. М., 1996. 256 с.
115. Стаканов А.В., Поцелуев Е.А. Гемодинамические аспекты и структура осложнений у больных с острой послеоперационной обтурационной толстокишечной непроходимостью. // Вестн. интенсивн. тер. 2010. № 5. С. 139-145.
116. Ступин В.А., Гридчик И.Е. Применение иммуномодуляторов в хирургической клинике: метод, пособие. М., 2005. - 54 с.
117. Сулейманов Н.М., Акмалов Ю.М., Аюпов Р.Т., Аглиуллин Р.Р. Результаты радиочастотной термоабляции метастазов в печень и циторедуктивных резекций при метастатическом раке прямой кишки. Материалы XVII международного Конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ: «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». - 2010. – С. 272-273.
118. Суховская О.А., Илькович М.М., Игнатьев В.А. Исследование качества жизни при онкологических заболеваниях.// Хирургия - 2003. - № 4. - С.96-100.

119. Тананян А.О., Харченко В.П., Галстян А.М., Делперо Ж.Р. - Сравнительная оценка липидного спектра крови у больных колоректальным раком и пациентов с абдоминальным ожирением// Вестник хирургии Армении – 2007, № 1, С. 90-96.
120. Тананян А.О. - Тактика хирургического лечения при острой кишечной непроходимости у больных колоректальным раком// Вестник хирургии Армении – 2007, № 1, С. 130-133.
121. Тананян А.О. - Диагностическая значимость лейкоцитарных индексов при раке толстой кишки// Вестник хирургии Армении – 2011, № 2, С. 1-7.
122. Тананян А.О., Машков О.А. - Малоинвазивная хирургическая тактика при комплексном лечении больных раком толстого кишечника// Symposium"International Scientific Events", Burgas,Bulgaria,21-22 November, 2015, P. 55-56.
123. Тананян А.О. - К вопросу о постоперационной иммунокорректирующей реабилитации больных с осложненным раком толстого отдела кишечника. Журнал «Здравоохранение Таджикистана».- 2015, № 4, С.34-37.
124. Тананян А.О. - Выбор рациональной тактики при одномоментном хирургическом лечении больных метастазизированным колоректальным раком// Евразийский онкологический журнал, 2016, Том 4, № 2, С. 274.
125. Таразов П.Г. Роль методов интервенционной радиологии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень. // Практическая онкологии. -Т.6.-№2.-2005. - С. 119-127.
126. Трапезников Н.И. - Основные итоги работы онкологической службы Медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации//Кремлевская медицина. - 1999. № 1.-С. 7-10.
127. Трякин А.А. Тактика ведения больного метастатическим колоректальным раком с изолированными метастазами в печень. // Современная онкология. - 2009. - N 3. - С.20-23.

128. Тюляндин С.А. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской онкологии (ESMO) //Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.-М.,- 2007,-146с.
129. Ушаков И.И. Роль функционального состояния желудочно-кишечного тракта в формировании и разрешении полиорганной недостаточности при разлитом гнойном перитоните. Автореф. дис. к.м.н., М.,1993. -20 с.
130. Файн С.Н. Паллиативная резекция при раке прямой кишки с метастазами в печень.// Вопросы онкологии. - 1972. - Т.8, №8. - С. 26-30.
131. Фатуллаева, К.Ф. Применение цитофлавина на этапе ранней реабилитации онкологических больных.СПб., 2009. - С. 16-19.
132. Федоров, В.Д. Рак прямой кишки / В.Д. Федоров. - М., 1987. - 320 с.
133. Фролов С.А., Тананян А.О., - Одномоментное хирургическое лечение больных колоректальным раком с метастазами// Журнал «Онкология и радиология Казахстана», 2016, № 1(39), С. 46-50.
134. Фролов С.А., Тананян А.О., Машков С.О. Рациональная тактика при одномоментном хирургическом лечении больных метастазированным колоректальным раком// Материалы 5-Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М.,2016, С.113-114.
135. Холдин С.А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки,М.Медицина, 1977, 290с.
136. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году.// - М., 2008. -182 с.
137. Чиссов В.И., Старинский В.В. Алгоритмы выявления онкологических заболеваний у населения Российской Федерации. - М., МНИОИ им. П.А. Герцена, 2009. - С.10-19.
138. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И.Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2012. - 260 с.

139. Щербенко О.И. Эффективность и факторы прогноза лучевой терапии метастазов злокачественных опухолей в печень.// Медицинская радиология, 2009, № 3, С.44-49.
140. Яицкий Н.А., Седов В.М., Васильев С.В. Опухоли толстой кишки //М., МЕДпрессинформ. - 2004. - 372 с.
141. Abad A., Anton A., Massuti B. et al. Resectability of liver metastases (LM) in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) after treatment with the combination of oxaliplatin (OXA), irinotecan (IRI) and 5FU. Final results of a phase II study. // J Clin Oncol. - 2005. - Vol. 23 (16).-P.3618.
142. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M. et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection ablation for colorectal liver metastases// Ann. Surg. - 2004. - Vol.239. - P.818-825.
143. Abitabile P., Hartl U., Lange J., Maurer C. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. //Eur. J. Surg. Oncol.- 2007.- №33.-P.67-71.
144. Adachi Y., Inomata M., Kakisako K., et al. Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis // Dis Colon Rectum. - 1999. -V. 42 (8)-P. 1053-1056.
145. Adachi Y., Yasuda K., Kakisako K. et al. Histopathologic criteria for local excision of colorectal cancer: multivariate analysis // Ann Surg Oncol. - 1999. -V. 6 (4).-P. 385-388.
146. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. // British Journal of Surgery. - 2007. - Vol. 94. - P. 129-131.
147. Adam R., Delvart V., Pascal G. et al. Resection of unresectable liver metastases after chemotherapy. Prognostic factors and long term results. // Am Soc. Clin. Oncol. - 2004. - Vol. 23. - P.3550-3559.
148. Adam R., Delvart V., Pascal G. et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. // Ann Surg. - 2004. Vol. 240, P.644-658.

149. Adam R. Impact of preoperative systemic chemotherapy on liver histology and outcome of hepatic resection for colorectal cancer liver metastases.// Proceedings of ASCO. - 2005. -359 p.
150. Adam R., Haas R., Wicherts D. et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement. // J Clin Oncol. - 2008. - Vol. 26. - P.3672-3680.
151. Adams R., Wilson R. Intermittent vs continuous oxaliplatin-based combination chemotherapy in first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer: first analysis of Quality of Life and updated efficacy results from the MRC COIN trial.// Gastrointestinal Cancers Symposium. - 2010. – Abstr., P.284-288.
152. Aguiar S. Jr., Lopes A., Soares F.A., et al. Prognostic and predictive value of the thymidylate synthase expression in patients with non-metastatic colorectal cancer// Eur. J. Surg Oncol. - 2005. - V. 31 (8). - P. 863-868.
153. Alberts S., Horvath W. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study.// J. Clin Oncol. - 2005. - Vol. 23(36). - P.9243- 9249.
154. Allegra C., Paik S., Colangelo L. Prognostic value of thymidylate synthase in patients with Dukes' B and C colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study // J. Clin Oncol. - 2003. - V. 21(2). - P. 241-250.
155. Aloia T. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. // J Clin Oncol. - 2006. - Vol. 24. - P. 4983-4990.
156. Analysis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer./ C. Li et al. // World J. Gastroenterol. - 2004. - Vol.10.- N 15. - P. 2201-2204.
157. Anderson D., Woeller C., Chiang E.P. et al. Serine hydroxymethyltransferase anchors de novo thymidylate synthesis pathway to nuclear lamina for DNA synthesis // J. Biol Chem. - 2012. - V. 287(10). - P. 7051-7062.

158. Andrea T., Boni C. et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/ Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 350(23). - P.2343-2351.
159. Andrew H. Radiofrequency Ablation (RFA) of Pulmonary Metastases: Technical Success vs. Actual Benefit. //Ann. Surg.Oncol. - 2010.- №17.- P.1215-1219.
160. Ansfield F., Schroeder J., Curreri A. Five years experience with 5-fluorouracil.//Jama. - 1962. - Vol. 181. - P.295.
161. Antoch G. et al. Assessment of liver tissue after radiofrequency ablation: findings with different imaging procedures. // J. Nucl. Med. - 2005.-Vol. 46.-P.520-525.
162. Ayhan A., Guvenal T., Salman M.et al. The role of cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries.// Gynecol Oncol. - 2005. - Vol.98(2). - P.235-241.
163. Arnold D., Schmoll H., Lang H et al. Specific treatment situations in metastatic colorectal cancer. // Onkologie. - 2010. - Vol. 33, Suppl 4. -P.8-18.
164. Artale, S., Nasti G. Interim Analysis results of ABOVE phase II study with bevacizumab in patients with initially not resectable/borderline resectable colorectal liver-limited metastases. // European journal of cancer, 2013, Vol. 49, P. 2162-2171.
165. Avital I., DeMatteo R. Combined resection of liver and lung metastases for colorectal cancer// Thorac Surg Clin.- 2006.- № 16.- P.145-155.
166. Azria D., Bibeau F., Barbier N. et al. Prognostic impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression on loco-regional recurrence after preoperative radiotherapy in rectal cancer // BMC Cancer. - 2005. - V. 5. - P. 62-67.
167. Backus H., Van Groenigen C., Vos W., et al. Differential expression of cell cycle and apoptosis related proteins in colorectal mucosa, primary colon tumours, and liver metastases // J. Clin Pathol. - 2002. V. 55 (3). - P. 206-211.

168. Balch G., De Meo A., Guillem J. Modern management of rectal cancer: A 2006 update // *World J. Gastroenterol.* 2006. - V. 12 (20). P. 3186-3195.
169. Barresi V., Di Gregorio C., Regiani-Bonetti L. et al. Stage I colorectal carcinoma: VEGF immunohistochemical expression, microvessel density, and their correlation with clinical outcome // *Virchows Arch.* - 2010. - V. 457 (1). - P. 11-19.
170. Batistatou A., Charalabopoulos A., Scopa C., et al. Expression patterns of dysadherin and E-cadherin in lymph node metastases of colorectal carcinoma // *Virchows Arch.* - 2006. - V. 448 (6). - P. 763-767.
171. Baxter N., Vimig D., Rothenberger A. et al. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study // *J. Natl Cancer Inst.* -2005. - V. 97 (3). - P. 219-235.
172. Bendardaf R., Buhmeida A., Hilska M., et al. VEGF-1 expression in colorectal cancer is associated with disease localization, stage, and long-term disease specific survival // *Anticancer Res.* 2008. V. 28, P. 3865-3870.
173. Bendardaf R., Elzagheid A., Lamlum H., Ristamaki R., Collan Y. E-cadherin, CD44s and CD44v6 correlate with tumour differentiation in colorectal cancer. // *Oncol. Rep.* - 2005. V. 13, P. 831-835.
174. Bendardaf R., Ristamaki R., Syrjanen K. et al. Bcl-2 expression significantly correlates with thymidylate synthase expression in colorectal cancer patients // *World J. Gastroenterol.* - 2008. - V. 14 (40). - P. 6218-6223.
175. Benoist S., Pautrat K., Mitry E. et al. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. // *Br. J. Surg.* - 2005. - Vol. 92. - P. 1155-1160.
176. Berri R., Abdalla E. Curable metastatic colorectal cancer: recommended paradigms. // *Curr Oncol Rep.* - 2009. - Vol. 11.- P. 200-208.
177. Biasco G. Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: many doubts, some certainties. // *Cancer Treat Rev.* - 2006. - Vol. 32. - P.214-228.

178. Bilchik A., Hoon D., Saha S. et al. Prospective impact of micrometastases in colon cancer: Interim results of a prospective multicenter trial // Ann Surgery, 2007. - V. 246. - P. 568-577.
179. Bismuth H., Adam R. Resection of non-resectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. // Ann Surg. - 1996. - Vol.224. - P.509-520.
180. Bismuth H., Castaing D., Garden O. Major hepatic resection under total vascular exclusion.// Ann Surg. - 1989. - Vol. 210. - P. 13-19.
181. Blumenthal S., Borgeat A., Pasch T. Ropivacaine decreases inflammation in experimental endotoxin-induced lung injury.//Anesthesiology. - 2006. - Vol. 104, № 5. - P. 961-969.
182. Bokemeyer C., Hartmann J. et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience.// J. Clin Oncol. - 2008. - Vol.26. - P.400-412.
183. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.// J. Clin Oncol., 2009. Vol.27.- P. 663-671.
184. Borowski D., Ratcliffe A., Ratcliffe B. Involvement of surgical trainees in surgery for colorectal cancer and their effect on outcome. // Colorectal Dis. - 2008. - Vol. 10, № 8. - P. 837-845.
185. Bouganim N., Kavan P., Eid M. et al. Perioperative chemotherapy with bevacizumab (BV) for liver metastases (LM) in colorectal cancer (CRC): McGill University pilot study.// J. Clin. Oncol., 2009. - Vol.27.-P.5027-5033.
186. Brabletz T., Jung A., Dag S. et al. Beta-Catenin induces invasive growth by activating matrix metalloproteinases in colorectal carcinoma // Verh.Dtsch. Ges. Pathol. -2000. -V. 84, P. 1775-1781.

187. Brabletz T., Jung A., Reu S. et al. Variable p-catenin expression on colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2001. - V. 98 (8). - P. 1031-1039.
188. Bridgewater J., Adam R., Chau I. et al. Updated efficacy/safety findings from a randomized, phase 2 study of bevacizumab plus mFOLFOX6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer (OLIVIA study) // European journal of cancer. - 2013. - Vol. 49 (2). - P.2159-2165.
189. Broil R., Busch P., Duchrow M., et al. Influence of thymidylate synthase and p53 protein expression on clinical outcome in patients with colorectal cancer // Int. J. Colorectal Dis. - 2005. - V. 20 (2). - P. 94-102.
190. Buhmeida A., Elzagheid Y., Collan et al. Expression of b-catenin in colorectal carcinomas and their corresponding metastatic lesions // Annals of Oncology. - 2007. - V. 18 (9). - P. 168-172.
191. Burke J. The effective period of antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. // Surgery. - 1961. - Vol. 50. - P. 161-169.
192. Cacheux W., Boisserie J. et al. Reversible tumor growth acceleration following bevacizumab interruption in metastatic colorectal cancer patients scheduled for surgery.// Ann. Oncol. 2008.Vol.19, 1659-1661.
193. Cals L., Rixe O. et al. Dose-finding study of weekly 24-h continuous infusion of 5- fluorouracil associated with alternating oxaliplatin or irinotecan in advanced colorectal cancer patients.// Ann Oncol.2004. Vol.15, P.1018-1024.
194. Canna K., McMillan D. et al. Evaluation of a cumulative prognostic score based on the systemic inflammatory response in patients undergoing potentially curative surgery for colorectal cancer. // Br. J. Cancer.2004. - Vol. 90, № 9. - P. 1707-1709.
195. Candiotti A. Cancer of the colon rectum and anus. Experience and results of 16 years // J. Int Coll Surg. - 1964. - V. 42. - P. 254-62.

196. Carli F. An integrated multidisciplinary approach to implementation of fast-track program for colorectal surgery. // *Can. J. Anaesth.* 2009, № 29, P. 837-842.
197. Carlomagno C., Pepe S., D'Armiento F. et al. Predictive factors of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer// *Oncology.* - 2010. - V. 78 (6). - P. 369-75.
198. Catena F., Pasqualini E., Tonini V. et al. Emergency surgery for patients with colorectal cancer over 90 years of age. // *Hepatogastroenterology.* - 2002. - Vol. 49, № 48. - P. 1533-1539.
199. Chang J., Rodriguez-Bigas M.A., Skibber J.M., et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review // *J. Nat. Cancer Inst.* - 2007. - V. 99 (6) - P. 433-441.
200. Chen S., Steele R., Eberhardt J., et al. Lymph node ratio as a quality and prognostic indicator in stage III colon cancer // *Ann Surg.* - 2011. - V. 253.-P. 82-87.
201. Chen X., Wang Y., Xia H. Loss of E-cadherin promotes the growth, invasion and drug resistance of colorectal cancer cells and is associated with liver metastasis // *Mol Biol Rep.* – 2012, № 2, P.542-555.
202. Chi P., Lin H. Comparison of surgical complication rate between laparoscopic and open radical resection for colorectal cancer.// *Zhonghua Wei Chang.* 2006. - Vol. 9, № 3. - P. 221-224.
203. Chin C., Wang J., Yeh C. et al. Metastatic lymph node ratios a more precise predictor of prognosis than number of lymph node metastases in stage III colon cancer // *Int. J. Colorectal Dis.* - 2009. - V. 24. - P. 1297-1302.
204. Chin K., Kallam R., O'Boyle C. Bacterial translocation may influence the long-term survival in colorectal cancer patients. // *Dis.Colon Rectum.* - 2007. - Vol. 50, № 3. - P. 323-330.
205. Choileain N. Cell response to surgery.//*Arch. surg.*-2006.-Vol.141.P. 1132-1140.
206. Chong G., Cunningham D., Adjuvant therapy for colorectal cancer.

- Colorectal cancer. Edited by Jim Cassidy, Patrick Johnston, Eric Van Cutsem // Informa Healthcare USA. - 2007. № 4 - P.185-186.
207. Chu E. A Multidisciplinary Approach to the Treatment of Early Colorectal Cancer. International Cancer Management: A Multidisciplinary Approach // Yale Cancer Center Yale University School of Medicine. - 2007. № 3 -P. 70-74.
 208. Coebergh J. Colorectal cancer screening in Europe: first things first // Eur. J. Cancer. - 2004. - Vol. 40, №5. - P. 638-642.
 209. Colotta F., Polentarutti N. et al. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. // Blood. - 2005. - Vol. 80. - P. 2012-2020.
 210. Compton C. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features // Mod Pathol. - 2003. - V. 16 (4). - P. 376-88.
 211. Conradi L., Bleckmann A., Schirmer M. et al. Thymidylate synthase as a prognostic biomarker for locally advanced rectal cancer after multimodal treatment // Ann Surg Oncol. - 2011. - V. 18 (9). - P. 2442-2452.
 212. Cooray P., Wong W. et al. Synchronised chemoradiation and systemic chemotherapy for patients presenting with simultaneously primary and metastatic rectal cancer.// European J.of cancer.2013. Vol. 49.P. 222-229. Costi R. et al. Impact of palliative chemotherapy and surgery on management of stage IV incurable colorectal cancer. // Ann Surg Oncol. - 2010. - Vol.17(2). - P.432-440.
 213. Couinaud C. Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts. // Anatomical and technical study. - Paris, 1981. -P.346-349.
 214. Crozier J., McKee R. et al. The presence of a systemic inflammatory response predicts poorer survival in patients receiving adjuvant 5-FU chemotherapy following potentially curative resection for colorectal cancer. // Br. J. Cancer. 2006. Vol. 94, № 12, P. 1833-1836.
 215. Crozier J., McMillan D. et al. Tumor size is associated with the systemic inflammatory response but not survival in patients with primary operable

- colorectal cancer. // J. Gastroenterol. Hepatol. 2005 - Vol. 22, № 12. - P. 2288-2291.
216. Cunningham D. et al. "Tomudex" a novel thymidylate synthetase inhibitor with clinical antitumor activity in a range of solid tumors. // Ann Oncol. – 1996 - Vol. 7. - P. 179-182.
 217. Curley S. et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. // Ann Surg. - 1999. -Vol. 230. - P.1-8.
 218. Dale P., Souza J., Brewer A. Cryosurgical ablation of unresectable hepatic metastases. // J. Surg. Oncol. - 1998. - Vol. 68. - P. 242-245.
 219. Devlin H. Stoma therapy review // Eur. J. Cancer. 2008, № 4, P. 321-325.
 220. De Baere T., Denys B. et al. Radiofrequency liver ablation: experimental comparative study of water-cooled versus expandable systems.//Am.J. Roentgenol. - 2001. - Vol. 176. - P. 187-192.
 221. De Gramont A., Buyse M. et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved in advanced colorectal cancer.// J. Clin.Oncol. 2007. - Vol.25 - P.324-329.
 222. De Santibanes E. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and long-term outcomes. // J. Am. Coll. Surg. - 2002. - Vol.195.-P.196-202.
 223. Delva E., Camus Y. et al. Vascular occlusions for liver resections: operative management and tolerance to hepatic ischemia. // Ann Surg. - 1989. - Vol. 209. - P.211-218.
 224. Denstman F. An approach to the newly diagnosed colorectal cancer patient with synchronous stage 4 disease. // Surg. Oncol. Clin. N.Am. - 2013. - Vol.23 - P.151-160.
 225. Dimou A., Syrigos K. et al. Is there a role for mitomycin C in metastatic colorectal cancer. // Expert Opin Investig Drugs. - 2010. - Vol.l9 (6).-P.723-735.

226. Doci R., Bignami P. et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants // Br. J. Surg. 1991. Vol. 78. - P.797- 801.
227. Doci R., Montalto F. et al. Prognostic factors for survival and disease-free survival in hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection. // Tumori. - 1995. - Vol. 81. - P.143-146.
228. Dodd G., Napier D., Schoolfield J. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors: Postablation Syndrome.// Am. J. Roentgenol. -2005. - Vol. 185. - P.51-57.
229. Dohmoto M. Palliative endoscopic therapy of rectal carcinoma. // Eur. J. Cancer. - 1996. - Vol.32. - P.25-29.
230. Douillard J., Cunningham D. et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. // Lancet.- 2000. -Vol.355 (9209). - P. 1041-1047.
231. Douillard J., Siena S. et al. Randomized phase 111 trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study.// J. Clin. Oncol. - 2010. - Vol. 28 (31). - P.4697-4705.
232. Dunst J., Reese T., Frings S. Phase I study of capecitabine combined with standard radiotherapy patients with rectal cancer.// ASCO. 2000. Vol. 19. - P. 256-259.
233. Dupre A., Chen Y. et al. Management of synchronous colorectal liver metastases. // Bull. Cancer. - 2013. - Vol. 100.- P. 363-371.
234. Elias D., Blot F., Otmany A. et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. // Cancer. - 2001. - Vol.92. - P. 71-76.

235. Ensminger W., Rosowsky A. et al. A clinical pharmacologic evaluation of hepatic arterial infusion of 5-fluoro-2'- deoxyuridine and 5-fluorouracil.// Cancer Res. - 1978. - Vol.38. - P. 3784-3790.
236. Ensminger W. Intrahepatic arterial infusion of chemotherapy: pharmacologic principles. // Semin. Oncol. 2002. №29.P. 119-125.
237. Falkenberg B., Lippert H. Enddtandidge Stomata // Chirurg. - 1999. Bd 70, H.6. - S. 643-649.
238. Franceschi S., Favero A., La Vecchia C. et al. Food groups and risk of colorectal cancer in Italy // Int. J. Cancer. - 1997. - Vol. 72. - P. 56-61.
239. Fiorentino F. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a systematic review and quantitative synthesis. // J. Soc Med. -2010. - Vol. 103. - P.60-66.
240. Folprecht G. Tumour response and secondary resectability of colorectal livermetastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial.// Lancet Oncol. -2010. - Vol.111. P. 38-47.
241. Folprecht G. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases. Correlation between tumor response and resection rate.// Gastrointestinal Cancers Symposium.Paris, 2005, P.214-216.
242. Fong Y., Blumgart L., Cohen A. Surgical treatment of colorectal metastases to the liver. // Clin. Cancer J. - 1995. - Vol. 45.-P.50-62.
243. Fong Y. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. // Ann. Surg. - 1999. - Vol.230 (3). - P.309-318.
244. Gall T., Frampton A.et al. Neo-adjuvant chemotherapy and primary-first approach for rectal cancer with synchronous liver metastases.// HPB Surgery & Cancer, 1982. - Vol. 68. - P.443-339.
245. Georghegan J. Treatment of colorectal liver metastasis: Review. // Brit. J. Surg. - 1999. - Vol. 86. - P. 158- 169.
246. Gerald D. Minimally Invasive Treatment of Malignant Hepatic Tumors: At the Threshold of a Major Breakthrough. // Radiographics. - 2000. - Vol. 20. - P. 9-27.

247.

Giantonio B., Catalano P. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for previously treated metastatic colorectal cancer. // J. Clin. Oncol. - 2007. - Vol. 25 (12) - P.1539-1544.

248. Gillams A., Lees P. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. // Eur. Radiol. - 2004. - Vol. 14, №12.-P.2261-2267.

249. Glynne-Jones R. Results of preoperative radiation and oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and leucovorin.// ASCO. - 2000. - Vol.19. - P.310-314.

250. Goere D. Adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: a comparative study between hepatic arterial infusion of oxaliplatin and modern systemic chemotherapy.//Ann Surg. - 2013. - Vol.257(1). - P. 114-120.

251. Goldberg R. Advances in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer.// The Oncologist. - 2005. № 10 (suppl 3). - P. 40-48.

252. Goldberg R., Morton R. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. // J. Clin. Oncol. - 2004. - Vol. 22. - P.23-30. 253. Haddad F. Clinical experience with cryosurgery for advanced hepatobiliary tumors// J. Surg Res. - 1998. - Vol.75. - P.103-108.

254. Haller D. New Approaches to Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer.// Abstr. Third International Conference Perspectives in Colorectal Cancer, a consensus meeting. - Dublin. - 2001. - P.107-111.

255. Heidelberger C., Danneberg D. et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds. // Nature. - 1957. - Vol. 179. - P.663-671.

256. Hsing A., Chow W. et al. Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among U.S. white men //Int. J. Cancer. - 1998. - Vol. 77. - P. 549-553.

257. Internullo E. et al. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. // J. Oncol. - 2008. - Vol. 3. - P. 1257-1266.

258. Iversen L., Rasmussen P. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: the Danish experience. // Colorectal Dis. - 2013. - Vol. 15(7). - P.365-372.
259. Jackman A. et al. ZD 1694 ("Tomudex"): a new Thymidylate synthetase inhibitor with activity in colorectal cancer. // Eur. J. Cancer. - 1995. - Vol.31. - P.1277-1282.
260. Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies.// Ann Surg Oncol. - 2003. - Vol. 10. - P.1007- 1011.
261. Jayne D., Fook S. et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer.// Br.J. Surg. - 2002. - Vol.89. - P.1545- 1550.
262. Jemal A., Ward E.et al. Cancer statistics. //Cancer J. Clin. - 2009. - Vol.59. - P.225-249.
263. Kabbinavar F., Schulz J.et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in firstline metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial.//J. Clin. Oncol. - 2005. - Vol. 23(16). -P.3697-3705.
264. Karoui M. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study.// Dis. Colon Rectum. - 2011. - Vol.54(8). - P.930-938.
265. Keiichiro I. Randomized phase II study of oxaliplatin reintroduction and biweekly XELOX in previously treated patients with metastatic colorectal cancer.// European J. Cancer.2013.Vol.49(2, P.2397-2402.
266. Kemeny N. et al. Combined-modality Treatment for Resectable Metastatic Colorectal Carcinoma to the Liver: Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy - an Intergroup study. // J. Clin. Oncol. - 2002. - Vol. 143. P.456-462.
267. Laufman L. A randomized , double-blind trial of fluorouracil plus placebo, versus fluorouracil plus oral leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer.// J. Clin. Oncol. - 1993. - Vol. 11.- P. 1888-1893.

268. Ligidakis N. Metastatic liver disease of colorectal origin: The value of locoregional immunochemotherapy combined with systemic chemotherapy following liver resection. // *Hepatogastroenterology*. - 2001. - Vol. 48. - P.1685-1691.
269. Ligidakis N. et al. Resection versus resection combined with pre and postoperative chemotherapy-immunotherapy for metastatic colorectal cancer. A new look at an old problem. // *Hepatogastroenterology*. - 1995. - Vol.42. - P.155-161.
270. Livraghi T., Marin G. et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection.// *Radiology*. - 1995. - Vol. 197. - P.101-108.
271. Lyass S., Matot I. et al. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases.// *J. Surg. Oncol.* - 2001.-Vol.78.- P.17-21.
272. Lorenc M. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion of 5-fluoracil plus folinic acid for liver metastases of colorectal cancer.// *Ann. Surg.* - 1998.-Vol.228.-P.756-762.
273. Masi G., Cupini S., Marcucci L. et al. Treatment with 5-fluorouracil/ folinic acid, oxaliplatin, and iri- notecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. // *Ann.Surg. Oncol.* -2006. - Vol. 13(1). - P.58-65.
274. Mathus-Vliegen E., Tytgat G. Laser ablation and palliation in colorectal malignancy. Results of a multicenter inquiry.// *Gastrointest Endosc.* - 1986. - Vol.32. - P.393-396.
275. Maughan T.S. Oxaliplatin and fluoropyrimidine chemotherapy plus or minus cetuximab. The effect of infusional 5-FU or capecitabine on the outcomes of the M RC COIN trial in advanced colorectal cancer (ACRC). // *Gastrointestinal Cancers Symposium*.- Paris - 2010. - Abstr. 402-405.

276. Maughan T., James R. et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. // Lancet. - 2003. - Vol.361.-P.457-464.
277. Maughan T. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based firstline combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. // Lancet. - 2011. - Vol. 377. - P.2103-2114.
278. Murakami S., Ishida K. Serum soluble interleukin-2 receptor in colorectal cancer.// Acta Oncol. - 1994. - Vol. 33. - P. 19-21.
279. Naredi P. Databases of hepatic resection for metastatic colorectal cancer-useful aids for clinical decisionmaking. // Surg. Oncol. - 2008-Vol.17 (1).-P.15-16.
280. Nash G., Kemeny N. et al. Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease.// Ann. Surg. Oncol. - 2002. - Vol. 9(10). - P.954-60.
- 281 .Nordlinger B., Guiguet M., Vaillant J. et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver.// Cancer. - 1996. - Vol. 77, №7. - P.1254-1262.
282. Nordlinger B., Penna C. et al. Complete radiological response of colorectal liver metastases after chemotherapy.// Ann Surg. - 1999. - Vol. 205. - P.256-263.
283. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial.// Lancet. - 2008. - Vol. 371(9617). - P.1007-1016.
284. Onik G., Rubinsky B., Zemel R. et al. Ultrasound-guided hepatic cryosurgery in the treatment of metastatic colon carcinoma. Preliminary results.// Cancer. - 1991. - Vol. 67. - P.901-907.
285. Ovaska J., Jarvinen F., Kujari H. Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma . // Am.J.Surg. -1990. -Vol.159., P.593-596.
286. Oussoultzoglou E., Romain B., Panaro F. et al. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph

- nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. // Ann Surg. - 2009. - Vol.249.-P.879-886.
287. Parker S., Tong T., Bolden S. et al. Cancer statistics.// Cancer J.Clin. - 1996. - Vol. 46. - №1. - P. 5-27.
 288. Pawlik T., Cohen D. et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients.// Ann. Surg. Oncol. - 2003. - Vol. 10, № 9. - P. 1059-1069.
 289. Peeters M., Price T. et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLF1 R1 alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer.//Eur.J.Cancer., 2009, №7, P.14-21.
 290. Riss S., Dayal S. et al. Peritoneal metastases from colorectal cancer: patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.// Eur.J.Surg. Oncol.- 2013. -Vol.39.-P.931-937.
 291. Rivoire M., Meeus P. et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma.// Cancer. - 2002. - Vol. 95 (11). - P.2283-2292.
 292. Rivoire M., Dupre A., Evrard S. et. al. Two-stage hepatectomy for non resectable colorectal cancer liver metastases: Results of the first prospective multicenter study. // European J.of cancer. 2013. -Vol. 49 (2) - P. 2175-2181.
 293. Robertson D., Stukel T., Gottlieb D. et. al. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience.// Cancer. - 2009. - Vol. 115. - P.752-759.
 294. Rotolo N., De Monte L. et al. Pulmonary resections of single metastases from colorectal cancer.// Surg Oncol. - 2007. - Vol.16. - P.141-144.
 295. Rougier P. Palliative and adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. // Eur. J. Cancer. - 2001. - Vol.37 (7). - P.189-212.
 296. Roviello F. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.//Arch. Surg.-2011.-Vol.32-P.

- 211-233. 297. Ruo L., Blumgart L. The role of adjuvant therapy after liver resection for colorectal cancer metastases.// Clin. Colorectal Cancer. -2001. - Vol. 1(3). - P.154-166.
298. Ruo L., Gougoutas C., Paty P. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients .// J. Am. Coll. Surg. - 2003. - Vol. 196(5). - P.722-728.
299. Saito Y., Omiya H., Kohno K. et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment.// J. Thorac Cardiovasc. Surg. - 2002. - Vol.124. - P.1007-1013.
300. Sakakura C., Yamazaki J. et al. Management of postoperative follow-up and surgical treatment for Krukenberg tumor from colorectal cancers.// Hepatogastroenterology - 2004. - Vol.51(59).-P.1350-1353
301. Saltz L., Clarke E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer:a randomized phase III study.//J. Clin. Oncol.- 2008.- Vol.26 (12). - P.2013-2019.
302. Scheele J. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries.// Surgery. - 1991.-Vol. 110.- P.13-29.
303. Scheele J. Resection of colorectal liver metastases.// World J. Surg. - 1995. - Vol. 19(1). - P.59-71.
304. Scheithauer W. Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer / W.Scheithauer et al. // Br. Med. J. - 1993. - Vol. 306-P.752-755.
305. Sclafani F., Cunningham D. Updated survival analysis of EXPERT-C, a randomized phase II trial of neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) and chemoradiotherapy (CRT) with or without cetuximab in MRI-defined high risk rectal cancer patients.// European J. of cancer. - 2013. - Vol. 49(2). -P.2168-2172.

306. Scoggins C., Meszoely I., Blanke C. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. // Ann. Surg. Oncol. - 1999. - Vol. 6. - P.651-657.
307. Scott-Pearson A., Francesco I., Fleming R. et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies.// The American Journal of Surgery. - 1999. - Vol. 178, № 6.-P.592-598.
308. Seifert J., Morris D. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer.// Ann Surg. - 1998. - Vol. 228.-P.201-208.
309. Seifert J., Bottger T., Weigel T. et al. Prognostic factors following liver resection for metastases from colorectal cancer.// Hepatogastroenterology. - 2000. - Vol. 47, № 31. - P.239-246.
310. Seium Y., Ruhstaller T. et al. Oxaliplatin combined with irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin (OCFL) in metastatic colorectal cancer: a phase I-II study.// Ann. Oncol. - 2005. - Vol. 16 (5).-P.762-776.
311. Taieb J., Artru P., Paye F. et al. Intensive systemic chemotherapy combined with surgery for metastatic colorectal cancer: results of a phase II study.// J. Clin Oncol. - 2005. - Vol. 23. - P.502-509.
312. Tan K., Sim R. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from data base of 754 patients over 4 years.//J. Gastrointest. Surg. - 2009. - Vol.13. - P.642- 648.
313. Tanaka K., Matsuo K. et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. // Surgery. - 2004. - Vol. 136 (3). - P.650- 659.
314. Tebbutt N., Norman A. et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases.// J. Clin. Oncol. - 2003. - Vol.52.-P.568-573.
315. Turnbull R., Watson F., Sprat J. – Cancer of the colon: the influence of isolation technic on survival rates // Ann.Surg.. 2007, № 3 (166), P.420-427.

316. Veronesi, G, P. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy / G.Veronesi, F.Petrella, F.Leo et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. - 2007. - Vol.133. - P.967-972.
317. Voest E., Snoeren N., Schouten S. et al. A randomized two-arm phase III study to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) versus CAPOX alone in post radical resection of patients with liver metastases of colorectal cancer. // J. Clin Oncol. - 2011. - Vol. 29. P.444-461.
318. Vogel I., Ruder C. et al. Disseminated tumor cells in the blood and/or bone marrow of patients with colorectal carcinoma are an independent prognostic factor.// Ann. Oncol. - 2000. - Vol. 11. - P. 43-51.
319. Votanopoulos K., Swett K., Blackham A. et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from rectal cancer.//Ann. Surg. Oncol. - 2013. - Vol.20 (4). - P.1088-1092.
320. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. Tritherapy with fluorouracil, leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. // Cancer Chemother Pharmacol. - 2008. - Vol.62 (2). - P.195-201.
321. Ychou M., Thezenas S. et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer.// Ann. Oncol. - 2009. - Vol. 20 (12). - P.1964-1970.
322. Zhao R., Zalcborg J. et al. A phase II study of irinotecan and capecitabine for patients with unresectable liver only metastases from colorectal cancer.// Jpn. J. Clin. Oncol. - 2010. - Vol. 40 (1). -P.10-16.