ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԱՐՄԵՆ ՀՈՎՀԱՆՆԵՍԻ ՏԱՆԱՆՅԱՆ

ԲԱՐԴԱՑԱԾ ԿՈԼՈՌԵԿՏԱԼ ՔԱՂՑԿԵՂՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՀԱՄԱԼԻՐ ՎԻՐԱԲՈՒ ԺԱԿԱՆ ԵՎ ԻՄՈՒՆԱՇՏԿՈՂԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ՀԱՅԵՑԱԿԱՐԳԱՅԻՆ ՄՈՏԵՑՈՒՄԸ

ԺԴ.00.08 - «Ուռուցքաբանություն» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների դոկտորի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2016

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М. ГЕРАЦИ

ТАНАНЯН АРМЕН ОГАНЕСОВИЧ

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

14.00.08 – “Онкология”

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

ЕРЕВАН-2016

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԱՆ Վ.Ա. Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի գիտական խորհրդի նիստում՝ 2009թ.

Գիտական խորհրդատու՝ Ռուսաստանի Կառավարության մրցանակի դափնեկիր, բ.գ.դ., պրոֆ. Ս.Ա. Ֆրոլով

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ բ.գ.դ., պրոֆ. Ռ.Գ. Սարգսյան
բ.գ.դ., պրոֆ. Ա.Մ. Համբարձումյան
բ.գ.դ., պրոֆ. Ա.Ն. Կուզմինով

Առաջատար կազմակերպություն՝ Ռուսաստանի Առողջապահության Նախարարության Մոսկվայի Պ.Ա. Գերցենի անվան ուռուցքաբանության գիտահետազոտական ինստիտուտ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2016թ. դեկտեմբերի 26–ին ժամը 15^{00}–ին Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի 061 «Մանկաբարձագինեկոլոգիայի և ուռուցքաբանության» մասնագիտական խորհրդի նիստում
(հասցեն՝ ՀՀ, 0025, ք. Երևան, Կորյունի 2)
Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ-ի գրադարանում:
Սեղմագիրն առաքված է 2016թ. նոյեմբերի 25–ին:

061 մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար՝ բ.գ.դ., պրոֆ. Տ.Գ. Ավագյան

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета Национального центра онкологии им. В.А. Фанарджяна МЗ РА, 2009г.

Научный консультант: Лауреат премии Правительства России, доктор медицинских наук, профессор Фролов Сергей Алексеевич

Официальные оппоненты: д.м.н., профессор Р.Г. Саргсян
д.м.н., профессор А.М. Амбарцумян
д.м.н., профессор А.Н. Кузьминов

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России

Защита диссертации состоится 26 декабря, 2016г. в 15.00. час. на заседании специализированного диссертационного совета ВАК 061 “Акушерство и гинекология, онкология” при ЕГМУ им. М. Гераци по адресу: (0025, г. Ереван, ул. Корюна, 2).
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ им. М. Гераци по адресу: (0025, г. Ереван, ул.Корюна, 2).

Автореферат разослан 25 ноября 2016г.

Ученый секретарь специализированного диссертационного совета д.м.н., профессор Авакян Т.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. Основной метод радикального лечения колоректального рака (КРР) - хирургический, направленный на удаление первичной опухоли и регионарных лимфатических коллекторов (Воробьёв 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 расширили показания к радикальному оперативному лечению 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 КРР сместился в онкорегистрах с 6 на 3 место. Количество больных КРР с 2005 по 2014 гг. увеличилось на 22,2%. Только за 2014г. среди заболевших мужчин КРР отмечен в 8,7% случаев, занимая 3-е 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., 2007; Помазкин, В.И., 2010; 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 КРР занимает второе место после рака легкого. Так, смертность от КРР в России с 2005 по 2014г. увеличилась на 18 %. Подобная картина с тенденцией увеличения смертности наблюдается и в других странах Европы и в США. (Давыдов М.И., 2015; Gallagher D., 2009; Robert C. et al. 2010; Limmer S., 2013).

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., Тананян А.О., 2015). Заболеваемость и смертность от КРР в Армении за последние 10 лет в динамике представлены на рисунке 1.

Рекомендации по рациональному лечению КРР весьма часто носят разнонаправленный характер. Одни авторы рекомендуют использовать многомоментные вмешательства. Другие авторы, наоборот, настаивают на выполнении одномоментных операций с созданием межкишечного анастомоза (Агавелян А.М., Энфенджян А.К., 2008; Чумаков А.А., Углев Н.Н., 2009; Эктов В.Н., и соавт., 2009; Бадальянц Д. А. 2011; Watanabe K. et al., 2009; Frank C., 2010; Carty N.J. et al., 2010).

Отсутствие объективной оценки физиологического состояния больного по шкалам объективизации при КРР, частые послеоперационные осложнения и высокая смертность диктуют необходимость поиска более оптимальных путей улучшения

результатов лечения данной патологии. Решению обсуждаемых вопросов и посвящено настоящее диссертационное исследование

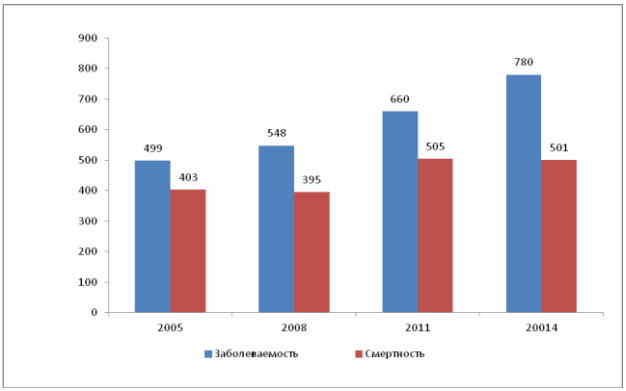


Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности КРР в республике Армения в период с 2005 по 2014гг.
Примечание: цифры над столбцами – показатели заболеваемости и смертности на 100000 населения

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 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 комплексном 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 иммунокорригирующих 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 «Превентивная 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 в общей сложности 29 научных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 253 страницах компьютерного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. ***В 1-й главе*** представлен современный обзор мировой литературы по обсуждаемой проблеме, с экскурсом в историю развития онкопроктологии, с использованием новейших достижений по комплексному хирургическому лечению КРР. ***2-я глава*** посвящена материалам и методам исследования с использованием в работе современных методов клинико-лабораторно-инструментальных достижений медико-технической науки. ***В 3-й главе*** представлены сведения по общей характеристике больных КРР с определением степени тяжести и стадий заболевания, предоперационной подготовкой и профилактикой возможных осложнений у больных после хирургических вмешательств. ***4-я глава*** посвящена результатам комплексного лечения больных, принципам подбора и одномоментного хирургического лечения больных КРР, с ретроспективным анализом результатов лечения больных контрольной группы в сравнительном плане. ***5-я глава*** представлена результатами сравнительной эффективности по комплексному хирургическому лечению различных форм и локализаций КРР. ***В 6-й заключительной главе*** обобщаются и обсуждаются результаты исследования в контексте с данными отечественных и зарубежных исследователей по данной проблеме. Выводы и практические рекомендации вытекают логически из основного содержания работы.

Список использованной литературы содержит 322 источника, среди которых 140 отечественных и 182 зарубежных автора.

Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 23 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика больных. 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.), полученных на базе Национального центра онкологии 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 2016 гг. Из общего числа пациентов в виде ретроспективного анализа изучены истории болезней 391 пациента, пролеченных в период с 2008 по 2013гг. 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 2016гг. по разработанной нами методике, составили основную группу. Средний возраст пациентов мужчин колебался в пределах 63,4±0,6 лет, женщин – 64,3±0,8 лет (табл.1).

Таблица 1.

Средний возраст обследованных больных основной группы по полу

Пол/абс. Число	Количество больных в %	Ср.возраст (M±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

Больные старше 50 лет составили 404 человека (89%), что свидетельствует о геронтологическом значении проблемы КРР. Преобладающей локализацией опухоли явились нисходящие отделы толстой кишки как в контрольной, так и в основной группе больных (табл.2).

Таблица 2.

Локализация опухоли у больных контрольной и основной группы

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%

Сопутствующие болезни и отягощающие факторы у больных КРР. Помимо опухолевого процесса, выявлялись наличие одного и более сопутствующих заболеваний: атеросклероз, ИБС, стенокардия (24,8%); гипертония (26,4%); простатит (39,1%); холецистит (21,1%); гастрит (29,2%); варикоз вен нижних конечностей (16,9%); диабет (18,9%); миома матки (17,8%); дефицит массы тела (22,2%); ожирение (10,3%). Практически у всех больных выявлены по несколько сопутствующих заболеваний различной степени выраженности с преобладанием двух и более нозологий.

Объем радикальных и паллиативных операций определяли стадией и распространенностью опухолевого процесса (согласно классификации TNM), а также выраженностью и степенью компенсации сопутствующей патологии. При распределении пациентов в зависимости от клинической стадии заболевания использовалась Международная классификация TNM (6 изд., 2002). Тяжесть опухолевого процесса оценивали по нескольким критериям: а) размер опухоли; б) метастазы в лимфатических узлах, в прилежащих и отдаленных органах – по общепринятой классификация TNM (Tumor, Nodulus, Metastasis). В основной группе с I стадией опухолевого процесса было 56 (12,3%) больных, со II – 133 (29,2%), с III - 200 (44,0%) и с IV стадией - 66 (14,5%) больных. В контрольной группе аналогичные показатели были следующимие: с I стадией было оперировано 35 (9,0%) больных, со II – 120 (30,7%), с III -170 (43,4%) и с IV стадией – 66 (16,9%) больных.

Патоморфология опухоли выявила аденокарциному различной степени дифференцировки: высокой – в 49,9% случаев; умеренной - в 26,6% случаев; средней – в 16,3% и в низкой степени – в 6,8% случаев. При этом высокодифференцированная аденокарцинома выявлена в большинстве случаев в обеих наблюдаемых группах, а дооперационные данные биопсии полностью совпадали с гистологическими исследованиями операционного материала.

Методы клинико-лабораторных исследований включали клинические, лабораторно-инструментальные, рентгенологические, биохимические, эндоскопические и иммунологические. Лабораторные исследования крови и мочи производились в клинико-биохимических лабораториях по стандартным методикам. Определялись содержание сахара в крови, креатинина, мочевины, коагулограммы, общего белка, билирубина, холестерина, уровня кальция, калия, натрия, хлора и фосфора. Определялась группа и резус-принадлежность крови. Выполнялись ЭКГ, измерение АД, ЧСС**,** частоты дыхания, аускультативное определение шумов кишечной перистальтики. Всем больным проводили катетеризацию подключичной вены по методу Сельдингера.

Иммуноферментные исследования проводились для выявления уровня фагоцитов, ИФ, Т- и В-лимфоцитов, ИЛ-6. Концентрацию иммуноглобулинов определяли с использованием моноспецифичных сывороток к IgA, IgM, IgG производства НИИ вакцин и сывороток им. Мечникова (Москва).

Методы инструментальных исследований: рентгенологические, в том числе компьютерная рентгеновская томография (КТ), УЗИ, эндоскопические исследования: гастроскопия, ректороманоскопия, фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия).

Гистологические исследования удаленных органов (как и биопсия) проводились в лаборатории патанатомии с использованием криостата Leica TP-1200. Для гистологической верификации диагноза биоптаты фиксировались и обрабатывались по общепринятой в гистологической практике методике и окрашивались гематоксилин-эозином (рис.2).

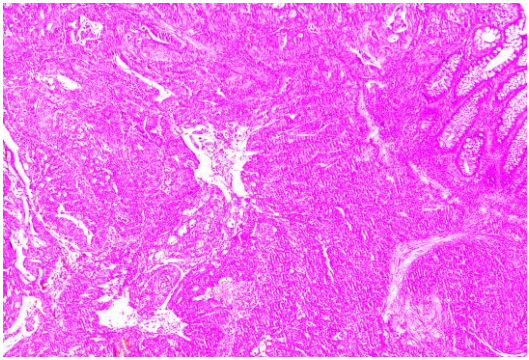


Рис. 2. Гистологический препарат аденокарциномы рака прямой кишки. (Больной Т., 70 лет, гематоксилин-эозин, ув. х 200).

Методы определения тяжести состояния больных. Использовались шкалы оценки тяжести по APACHE II (Acute Physiological Chronic Health Evaluation) и SAPS (Simplified Acute Physiological Score), благодаря которым выявляются нарушения обменных процессов, водно-электролитного и белкового баланса. Оценка по шкалам проводилась по балльной системе на основании лабораторных анализов до и после операции. Степень тяжести и значимость сопутствующих заболеваний оценивались по пяти дополнительным критериям в зависимости от вовлечения основных систем организма в патологический процесс.

Методы комплексной профилактики и лечения осложнений у больных в до- и послеоперационном периоде включали общепринятые стандарты: антибиотики для профилактики и снижения частоты раневой инфекции (цефазолин, метронидазол; нормализация водно-солевого обмена; коррекция метаболизма (углеводы, аминокислоты, витамины); сбалансированное энтерально-парентерального питания; гормональная терапия по показаниям (инсулин, стероиды, глюкортикоиды);. коррекция сердечно-сосудистой и дыхательной системы; стимуляция кишечника; лечение синдрома эндогенной интоксикации (плазмаферез); селективная деконтами-нация толстого кишечника (ципрофлоксацин, эрсефурил, флюканазол); иммунопрофилактика накануне оперативного вмешательства (рекомбинантный ИЛ-2 в дозе 500000 Ед. в виде в/м введения по 1 мл. и иммуномодулятор циклоферон (ИЦ) в виде в/мышечных инъекций по 1 мл в дозе 125мг на курс 10-12 инъекций); антиоксидантная терапия (цитофлавин в дозе 30,0 мг на 5% растворе глюкозы по 200,0мл в/в); традиционная интенсивная трансфузионная терапия, принятая в хирургических клиниках.

Методы лучевой терапии. Предоперационная лучевая терапия опухолей в верхне-ампулярной области прямой кишки и ректо-сигмоидного отдела проводилась на аппаратах для дистанционного гамма-излучения «АГАТ-С» и «РОКУС». Источником излучения служил искусственный радиоактивный изотоп кобальта (60Co), период полураспада которого составляет 5,24г., с энергией излучения 1,25 МэВ. Топометрию выполняли рентгеновской компьютерной томографией (Томограф Simens).

Методы обезболивания и оперативных вмешательств. В соответствии с дизайном исследования и в зависимости от возраста больных, тяжести состояния, объема и локализации опухоли, наличия и степени распространения метастазов и сопутствующих заболеваний проведены различные виды обезболивания по индивидуальным показаниям: эндотрахеальный наркоз, эпидуральная анестезия, спинальная анестезия, сочетанная и комбинированная анестезия. Объем и характер хирургических вмешательств определялись по показаниям с учетом клинико-лабораторных и инструментальных данных. Были проведены следующие виды операций: гемиколэктомия справа и слева, резекция сигмовидной кишки, резекция поперечно-ободочной кишки, резекция слепой кишки, брюшно-промежностная экстирпация, передняя резекция прямой кишки, сигмостомия, трансверзостома, обходной анастомоз, цекостомия, пробная лапаротомия.

Методы статистической обработки результатов исследования. Обработка результатов исследования проведена с соблюдением современных принципов математического анализа, принятых в медико-биологических исследованиях, согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных (Царенко С.В., 2003; Воробьев К.П., 2007). Статистический анализ результатов проводился с помощью 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с поставленными задачами обследовано и пролечено 455 больных КРР, осложненным кишечной непроходимостью и метастазами в различные близлежащие органы и ткани. 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 пред- и послеоперационный периоды, с определением показателей иммунитета. Для достоверности эффективности результатов исследования больные основной группы были подразделены на 2 репрезентативные подгруппы: 1-ю основную (285 больных), получавшую комплексную хирургическую и иммунокорригирующую терапию, и 2-ю основную (170 больных), получавшую традиционную терапию. Изучаемые параметры заносились в анкету обследуемого больного с последующим составлением базы данных на персональном компьютере. С целью более эффективного хирургического лечения различных форм и проявлений КРР нами был разработан 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 у больных 1-й основной группы.

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 и иммунокорригирующем лечении осложненного КРР. Из основной группы (n=455) всего оперировано 430 больных, среди которых плановые операции выполнены у 345 больных (80,2%). По экстренным показаниям с явлениями острой толстокишечной непроходимости оперировано 85 больных (19,8%). В 25 случаях (5,5%) операции не были показаны вследствие неоперабильности и крайне тяжелого состояния больных. Сводные данные по выполненным операциям приведены в таблице 3. 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±4,68 мин. Первичные радикальные операции по Гартману проведены у 94 больных, из них в экстренном порядке оперировано 19 больных и плановых - 75. Гемиколэктомии справа и слева проведены у 16 и 42 больных соответственно. Наибольшее количество операций, наряду с операцией по Гартману, было проведено при резекции сигмовидной кишки передней резекция прямой кишки (71 плановых и 21 экстренных случаев) и при операциях по ректосигмостомии (62 плановые и 23 экстренные). Операции по резекции поперечно-ободочной кишки, слепой кишки и другие были проведены в значительно меньшем количестве (табл.3). Обязательным компонентом оперативного вмешательства при опухолевом процессе являлась ревизия брюшной полости с целью определения метастатического поражения париетальной и висцеральной брюшины, При брюшно-промежностной радикальной экстирпация прямой кишки тотально одномоментно удаляли параректальную клетчатку с лимфатическими коллекторами. После удаления пораженного сегмента прямой и части сигмовидной кишок формировали колоректальный анастомоз по типу конец в конец. 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.

Во всех рассматриваемых случаях при распространении опухолевой инфильтрации за пределы стенки толстой или прямой кишки осуществляли одномоментную резекцию заинтересованного смежного органа в пределах здоровых тканей. Больным с диссеминированным колоректальным раком с множеством метастазов осуществлялись паллиативные операции в объеме формирования

разгрузочной колостомы лапароскопически/ лапаротомным доступом. Исходя из объективных и субъективных показателей и крайней тяжести определенного контингента больных, проводились такие паллиативные и симптоматические операции, как ректосигмоидный анастамоз, обходной анастамоз 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. При клиническом течении КРР с осложнениями в виде декомпенсированной или субкомпенсированной кишечной непроходимости нами проводились экстренные операции, носящие паллиативный характер, направленные на снижение интоксикации и нормализацию гомеостаза и общего состояния организма больного с использованием временного стентирования кишечной трубки.

Таблица 3.

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 ПОК	-	28 (100%)	28 (6,5%)
Резекция слепой кишки	2 (15,4%)	11(84,6%)	13 (3,0%)
БПЭ сигмовидной кишки	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 (печеночный угол)	3 (23,1%)	10 (76,9%)	13 (3,0%)
Всего	n= 85 (100%)	n= 345 (100%)	n= 430

Выбор тактики лечения больных в зависимости от наличия тех или иных осложнений и степени выраженности кишечной непроходимости, общего состояния больного и клинического течения заболевания были 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 одноэтапные*** или ***двухэтапнные, паллиативные*** или ***симптоматические.*** Усредненные данные по количеству и виду хирургических операций представлены на рисунке 3.

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. При клиническом течении КРР без осложнений, при компенсированной степени кишечной непроходимости, нами осуществлялась плановая радикальная одноэтапная операция.

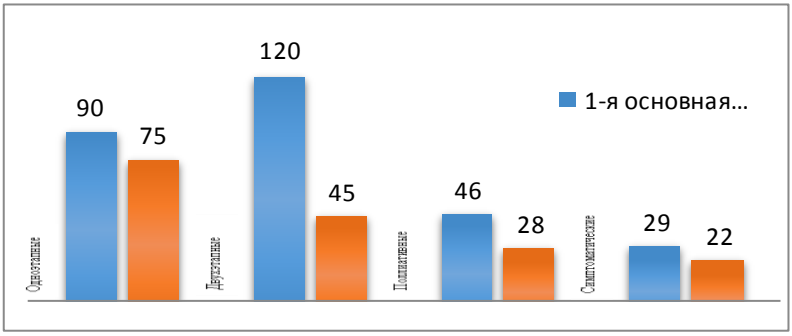
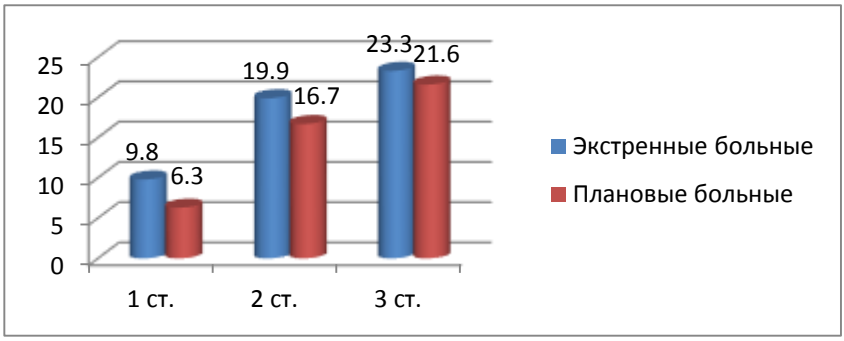


Рис. 3. Этапы операций при КРР в сортировочных группах.
Примечание: цифры над столбцами – количество больных.

Для профилактики полиорганной недостаточности (ПОН), являющейся одной из основных причин смерти больных при КРР, у которых развиваются различного рода осложнения, оценивали общее состояние по интегральным шкалам. Поэтому одной из основных задач при лечении КРР мы считали своевременную профилактику развития ПОН.



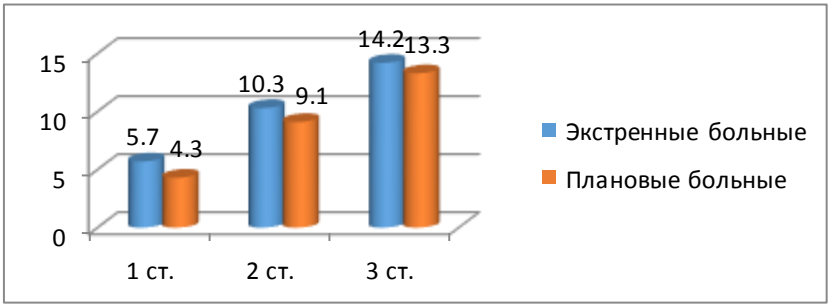


Рис. 4. Показатели усредненных баллов по шкалам APACHE II (верхний график) и SAPS (нижний график) у больных экстренной и плановой группы.
Примечание: цифры над столбцами – показатели баллов

Для выявления показателей ПОН использованы системы шкал APACHE II и SAPS для объективной оценки тяжести состояния больных по балльной системе, что позволило применить показатели по шкалам для разработки лечебно-диагностического алгоритма по тяжести общего состояния больных на 3 степени (группы) по балльной системе: 1) легкая степень - 0-10 баллов; 2) средняя–11-20 баллов; 3) тяжелая - 21 и более баллов. По шкале SAPS: 1)легкая степень – 0-6 баллов; 2) средняя – 7-11 баллов; 3) тяжелая - 12 и более баллов.

Проведена оценка тяжести состояния плановых и экстренных больных до операции и после с анализом исхода ближайших и отдаленных результатов лечения. Согласно полученным данным определены и выделены 3 группы по степени тяжести общего состояния больных. Как видно из рисунка 3, среди экстренных больных с легкой 1-й степенью тяжести сумма баллов по шкале APACHE II составляла 9,8 баллов; 2-й степенью – 19,9 баллов; 3-й степенью – 23,3 баллов. Среди плановых больных показатели составили 6,3; 16,7 и 21,6 баллов соответственно. Аналогичные тесты получены при анализе показателей по системе SAPS: у экстренных больных с легкой 1-й степенью тяжести сумма баллов составляла 5,7 баллов; 2-й степенью – 10,3 баллов; 3-й степенью – 14,2 баллов. У плановых больных аналогичные показатели составили: 4,3; 9,1 и 13,3 балла соответственно (рис.4). Таким образом, анализ полученных данных по обеим шкалам выявил более благоприятные показатели у плановых больных по сравнению с экстренными, что явилось веским аргументом для профилактики ПОН с использованием методики более тщательной подготовки больных к оперативному вмешательству, в отличие от экстренных случаев.

При определении уровня ИЛ-6, играющего важную роль в восстановлении жизненно важных функций организма после обширных хирургических вмешательств, установлено, что концентрация ИЛ-6 в крови больных КРР превышала в 7-15 раз физиологическую норму, в зависимости от тяжести течения и периода заболевания. Выборочное изучение уровня ИЛ-6 показало, что при тяжелом течении опухолевого процесса имеет место дисбаланс в показателях неспецифического иммунитета, характеризующийся снижением уровня клеточного и гуморального иммунитета. Полученные данные позволили дополнить схему патогенеза осложнений и течения КРР о роли гиперпродукции провоспалительных цитокинов и других маркеров воспалительного процесса в развитии патологических иммунных реакций и метаболических расстройств, способствующих прогрессированию ПОН. 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 APACHEII и SAPS, и уровень интерлейкина - 6 в сыворотке крови более 100 мг/мл - являлись показанием к экстренной операции, как первый этап многоэтапного хирургического лечения. В зависимости от клинико-лабораторных показателей и общего состояния больных при различных стадиях КРР нами применялись избирательные подходы для оперативного вмешательства (рис. 5).

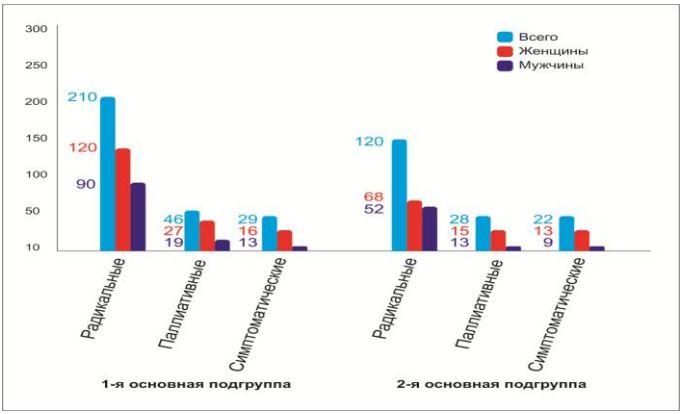


Рис. 5. Виды проведенных операций у больных основной группы.
Примечание: цифры рядом со столбцами – количество больных по группам.

Как видно из представленного рисунка 5, среди всех оперированных больных основной группы радикальные операции проведены в общей сложности у 330 больных (188 женщин, 142 мужчины), из них в 1-й группе было 210 больных (120 женщин, 90 мужчин), во 2-й группе - 120 больных (68 женщин, 52 мужчины).

Паллиативных операций проведено у 74 больных: в 1-й группе - 46 больных (27 женщин, 19 мужчин), во 2-й - 28 больных (15 женщин и 13 мужчин).

Симптоматические вмешательства проведены у 51 больного, из них в 1-й группе - 29 (16 женщин, 13 мужчин), во 2-й - 22 (13 женщин, 9 мужчин (рис.5).

В большинстве случаев в ходе хирургического вмешательства выполнялись симультантные операции, обусловленные вовлечением в опухолевый процесс метастазов и близлежащих органов. При этом осуществлялось одномоментное удаление опухоли вместе с пораженными участками близлежащих органов и тканей единым блоком, с изоляцией от свободной брюшной полости при помощи марлевых салфеток с ревизией всех отделов брюшной полости и установкой дренажных трубок с активной аспирацией. Выполнялась декомпрессия кишечника двухпросветными термопластичными зондами путем назоинтестинальной интубации с санацией брюшной полости обильными растворами 0,05% хлоргексидина с удалением фибринных пленок. После этого накладывались швы на рану брюшной стенки. Сверху укладывались стерильные сухие салфетки. В неосложненных случаях КРР среднее время оперативного вмешательства колебалось в пределах 137,6±6,33 мин, в то время как у больных с различного рода осложнениями среднее время составляло 174,1±6,81 мин.

В ряде случаев, ввиду местной распространенности опухолевого процесса и наличия отдаленных метастазов, выполнялись минимальные оперативные вмешательства, направленные на ликвидацию кишечной непроходимости и интоксикации, в объеме стентирования толстокишечной непроходимости, трансверзостомы, обходного илеотрансверзоанастомоза, сигмостомы, цекостомии и другие паллиативные и симптоматические мероприятия.

В настоящее время многими исследователями установлено, что предоперационная лучевая терапия (ПЛТ) 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 этим для повышения эффективности хирургического лечения больных КРР, в рамках настоящего исследования, 69 больным (15,1%) с КРР (30 мужчин, 39 женщин, в возрасте 54- 76 лет, средний возраст 62,1±1,4 лет), была проведена ПЛТ с использованием классической методики по дистанционному облучению 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. 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 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. Облучение на очаг-мишень укрупненными фракциями в разовой дозе 4-6 Гр в течение 4-5 дней до суммарной дозы 20-25 Гр. Операция выполнялась в последний день облучения. ПЛТ применяли только у больных с опухолью 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. 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 сфинтерсохраняющих операций у больных КРР. При этом достоверно улучшаются ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения осложненных форм КРР.

Таким образом, ПЛТ у больных 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 ПЛТ одномоментная операция по удалению опухоли и метастазов не влияла на частоту послеоперационных осложнений. Ранняя послеоперационная летальность была минимизирована в максимальной степени, особенно у пациентов, оперированных в плановом порядке (рис. 6).

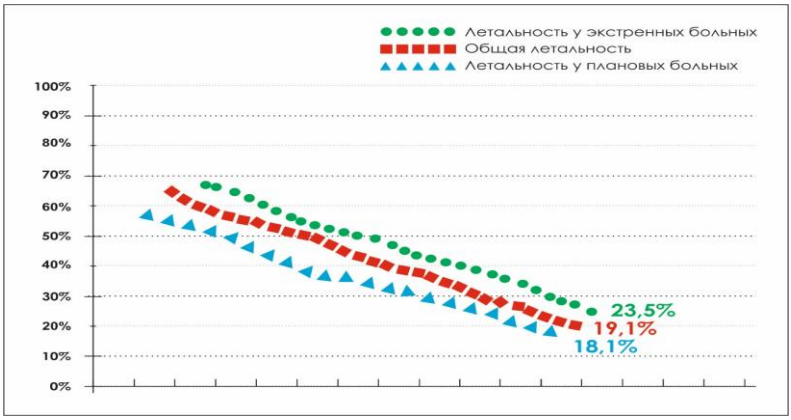


Рис. 6. Усредненные показатели ранней летальности у пациентов после радикальных оперативных вмешательств по поводу КРР.

Установлено, что при послеоперационной ранней летальности у больных экстренной группы в 23,5%, этот показатель был минимизирован до 18,1% у больных плановой группы (рис.6).

Наряду с этим отмечено, что медиана послеоперационной безрецидивной выживаемости пациентов в отдаленные сроки наблюдения составила 42,2 мес. При этом годичная выживаемость у пациентов, оперированных в плановом порядке, составляла 81,9%, а в экстренном - 76,5% (рис.7).

На рисунке 7 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 комплексная хирургическая методика с ПЛТ по одномоментному удалению опухоли. При анализе дальнейшей летальности по годам было установлено, что трехлетняя послеоперационная выживаемость пациентов составляла 67,5%, а пятилетняя - 42,7%.

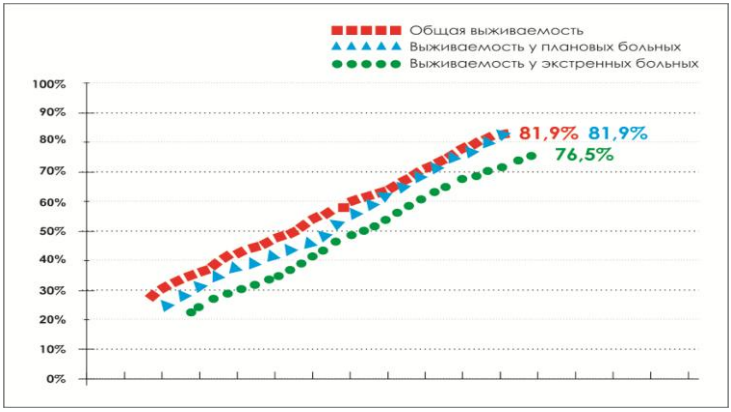


Рис. 7. Послеоперационная безрецидивная выживаемость пациентов после одномоментного хирургического вмешательства при КРР

Результаты полученных данных свидетельствуют об онкологической целесообразности комбинированного хирургического лечения КРР, сочетающего хирургическое вмешательство с ПЛТ. 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.

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. В послеоперационном периоде все оперированные больные получали соответствующее интенсивное восстано-вительное лечение, направленное на профилактику 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. При сравнительной оценке количества послеоперационных койко-дней у больных по отношению контрольной (ретроспективной) группе было отмечено значительное сокращение количества койко-дней, в среднем на 3,08±0,28 дней (табл. 4).

Таблица 4.

Продолжительность лечения больных КРР при одномоментном хирургическом вмешательстве

Период лечения	Средние сроки лечения в койко-днях (M ± т)	
	Основная гр.	Контрольная гр.
До хирургического вмешательства	4,9 ± 0,15	5,36 ± 0,14
После хирургического Вмешательства	20,14 ± 0,13	22,76 ± 0,11
Всего количество койко-дней	25,04 ± 0,28	28,12 ± 0,25

Таким образом, при одномоментном хирургическом лечении КРР, осложненного метастазами и непроходимостью кишечника, можно полагать правомерность избирательного и дифференцированного подхода к выбору алгоритма и тактики комплексного хирургического лечения. Такой подход, по-видимому, может служить весьма успешным залогом высокой вероятности благоприятного исхода как непосредственных, так и отдаленных результатов хирургического лечения КРР, ослож-

ненного метастазами и непроходимостью кишечника. Кроме того, нами были определены характер и количество развившихся осложнений после проведенного одномоментного хирургического вмешательства при КРР представленных в таблице 5.

Таблица 5.

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

Виды осложнений/количкство	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%)
Параколостомическая 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%)

Осложнения, представленные в таблице 5, были своевременно купированы с оказанием соответствующей профессиональной консультативно-лечебной помощи с привлечением необходимых специалистов по нозологическим показаниям.

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%) выбыли из-под наблюдения в связи со смертью, 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. 6, 7).

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 (ПЛТ) у пациентов с 3-й стадии КРР не привело к ухудшению отдаленных результатов лечения, по сравнению с радикальным оперативным вмешательством без применения ПЛТ. У этих больных показатели максимальной 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%, рис. 6).

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

Сравнительный анализ результатов комплексного хирургического и иммунокорригирующего лечения КРР. Анализ результатов исследования по изученным клиническим подгруппам позволил провести сравнительную характеристику в отношении эффективности выбранного нами метода лечения КРР. Согласно многочисленным исследованиям последних лет воспалительно-спаечные процессы в малом тазу больных раком толстого кишечника, приводящие к осложнениям в виде непроходимости кишечника, развитию эндогенной интоксикации 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. Поэтому разработка новейших лечебно-корригирующих технологий, направленных на восстановление функциональных резервов организма, с последующей послеоперационной реабилитацией больных является основной стратегией современной онкологии и восстановительной медицины. 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 (Воробьев Г.И. и соавт, 2008; Kressner U. et al., 2002; Avital I., De Matteo R., 2006).

За последние годы широкое распространение 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 хирургических операций по поводу КРР в комплексной терапии использовался иммуномодулятор циклоферон (ИЦ). Больным 1-й основной подгруппы (n= 214 человек, 96 мужчин и 118 женщин, средний возраст 66 ± 5,7 лет) на фоне базовой

терапии назначали ИЦ в виде ежедневных в/мышечных введении по 1 мл в дозировке 125 мг активного вещества (меглумина акридонацетата) на курс 10-12 инъекций. Контрольная группа больных (2-я основная подгруппа n=140 человек, 61 мужчина и 79 женщин, средний возраст 67 ± 5,6 лет) получала базовую традиционную терапию.

Спаечный процесс в малом тазу больных КРР, 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, наличия метастазов. После комплексного лечения у больных 1-й основной подгруппы отмечена более интенсивная нормализация показателей иммунитета по сравнению с контролем. 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 вмешательство по поводу КРР. Кроме того, стрессовая ситуация в свою очередь способствовала отклонению иммунологических показателей от нормы. Очевидно, что проведение комплексных лечебных мероприятий с использованием ИЦ оказывает соответствующий корригирующий эффект в плане нормализации показателей иммунитета**.** 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. 6, 7).

Таблица 6.

Показатели иммунофенотипированных Т-лимфоцитов у больных КРР до и после лечения (усредненные данные M±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 ± 5,7	55,8 ± 4,7*1	57,0 ± 4,1*2	59,0 ± 4,1*2
CD4	42,0 ± 4,2	35,6 ± 3,9*1	38,1 ± 2,3*2	41,4 ± 2,3*2
CD8	21,6 ± 2,4	23,1 ± 2,2*1	22,4 ±2,5*2	21,3 ±2,3*2
CD16	11,1±1,2	14,2 ± 1,5*1	13,1 ± 0,9*2	12,2 ± 0,7*2
CD25	6,3 ± 0,4	5,3 ± 0,3*1	5,7 ± 0,4*2	6,0 ± 0,3*2
CD95	9,9 ± 1,3	14,3 ± 2,2*1	11,9 ± 1,7*2	10,4 ± 1,5*2
HLA-DR	29,9±3,0	23,2 ± 1,8*	26,8 ± 1,6*2	28,4 ± 1,4*2

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

Отклонения со стороны Т-клеточного звена иммунитета, выражались в уменьшении процентного и абсолютного содержания CD4-лимфоцитов, а также некоторым уменьшением 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.6).

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. 7).

Таблица 7.

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

Показатели фракций В-лимфоцитов	Больные по группам			
	Показатели в нрме	Показатели до лечения	2-я основная подгруппа	1-я основная подгруппа4
CD22	14,0 ± 1,4	8,3 ± 1,0*1	10,1 ± 1,2*2	13,1 ± 1,3*2
IgA	2,00 ± 0,10	2,60 ± 0,09*1	2,80 ± 0,08*2	2,82 ± 0,07*2
IgM	1,21 ± 0,12	1,32 ± 0,04*1	1,32 ± 0,10*2	1,34 ± 0,20*2
IgG	9,5 ± 0,2	9,3 ± 0,3*1	9,7 ± 0,4*2	9,6 ± 0,3*2

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

Кроме того, у больных КРР со спаечно-воспалительными процессами и непроходимостью кишечника отмечено снижение индекса активности фагоцитов (ИАФ), фагоцитарного числа (ФЧ), макрофагов, интерферона и лизоцима, которые являются мощными факторами противобактериальной активности, способствующими более активным восстановительным процессам организма после проведенных обширных хирургических вмешательств. В результате проведенных иммунокорригирующих мероприятий нам удалось скорректировать и частично приблизить иммунологические показатели к показателям физиологической нормы. Так, у больных 1-й основной подгруппы ИАФ составлял 4,3±0,05ед. (при норме 5,0±0,2), в то время как во 2-й основной контрольной подгруппе показатели ИАФ составляли лишь 3,6±0,07 ед. Аналогичная картина отмечалась и в случае с ФЧ: 6,5±0,3 и 5,7±0,2 при норме 7,1±0,2 (Табл.8).

Таблица 8.

Показатели фагоцитарной активности у больных КРР до и после лечения (усредненные данные M±m).

Показатели фагоцитарной активности	Больные по группам			
	Показатели в нрме	Показатели до лечения	2-я основная подгруппа	1-я основная подгруппа 4
ФЧ	7,1±0,2	4,3 ± 0,3*1	5,7 ± 0,2*2	6,5 ± 0,3*2
ИАФ	5,0 ± 0,2	1,7 ± 0,6*1	3,6 ± 0,07*2	4,3 ± 0,05*2

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

Таким образом, установлена более успешная коррекция фагоцитарной активности у больных первой основной подгруппы, в отличие от контроля.

Наши исследования коррелирут с данными ряда авторов относительно нормализации иммунного дисбаланса у хирургических больных при комплексной терапии воспалительных и спаечных процессов различного генеза с использованием иммуномодуляторов (Чумаков А.А., Углев Н.Н., 2009; Эктов В.Н., и соавт., 2009; Бадальянц Д.А. 2011; Watanabe K. et al., 2009; Frank C., 2010; Carty N.J. et al., 2010).

Уже на 5-6 день после начала комплексной терапии 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 контролем.

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 КРР. Установлено повышение титров интерферона в сыворотке после проведенного курса лечения, причем высокие титры (1:32) препарата определялись у больных основной группы, в то время как в контрольной группе максимальные титры не превышали уровня 1:4–1:8. На приводимом графике представлены данные по усредненным показателям интерферона, макрофагов и лизоцима в сыворотке больных двух основных групп в сравнительном плане (рис. 8).

Анализ результатов исследования выявил существенное улучшение рассмотренных показателей иммунного статуса организма больных при осложненных формах КРР под влиянием комплексной хирургической терапии с иммунокоррекцией. При этом с повышением функции иммунной защиты организма усиливаются процессы элиминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов из воспаленных участков организма с одновременным купированием токсических и воспалительных процессов. На представленном графике приводятся усредненные показатели о более активной элиминации микрофлоры из воспаленных очагов организма больных КРР после комплексного лечения в сравнительном плане (рис. 9). Как видно из представленного графика, после комбинированного лечения отмечалось резкое уменьшение

всех популяций микроорганизмов, представителей аэробной и анаэробной флоры и грибов. Причем более резкое угнетение отмечено у представителей аэробной микрофлоры (рис. 9).

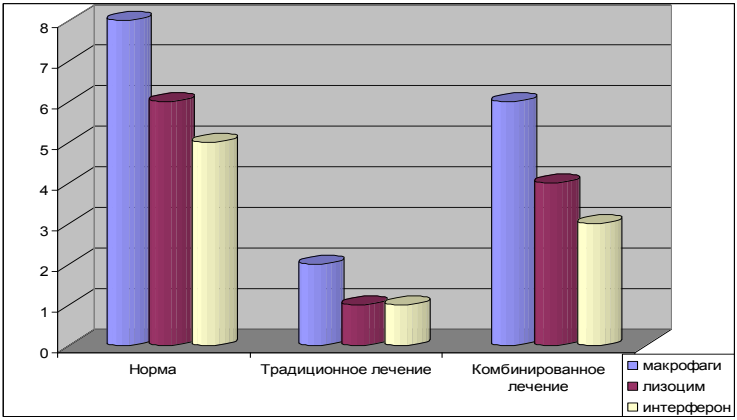


Рис. 8. Показатели иммунологической активности (в УЕ) в сыворотке больных КРР при традиционном и комбинированном лечении
Примечание: столбики слева направо - макрофаги, лизоцим, интерферон

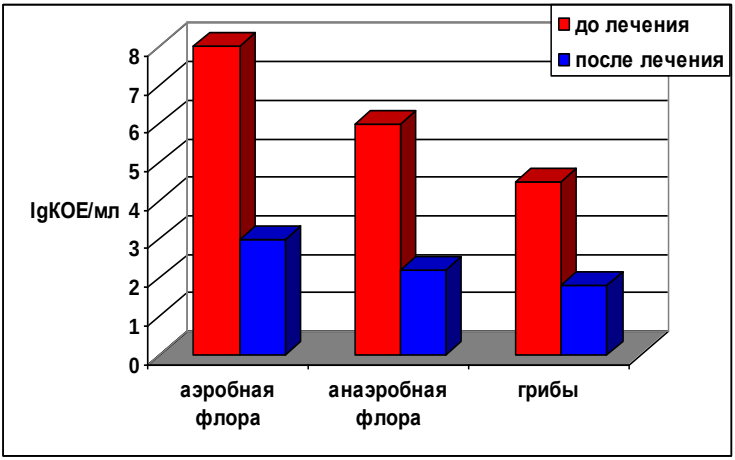


Рис. 9. Бактериальная обсемененность воспаленных очагов при КРР до и после комбинированного лечения
Примечание: **lgКОЕ/мл** *- количество колониеобразующих ед. бактерий в 1 мл.*

Результаты клинических исследований до и после комплексного лечения установили, что все основные проявления спаечно-воспалительного характерв и кишечной непроходимости значительно уменьшались по сравнению с контролем.

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. О результатах 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 и по результатам выживаемости больных в отдаленном периоде. В раннем послеоперационном периоде у большинства больных 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. В ряде случаев нами осуществлялось внутримышечное введение растворов церукала**,** метоклопромида.

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, 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 9.

Как видно из представленной таблицы 9, в ранний послеоперационный период у плановых больных 1-й основной подгруппы (n= 148) перистальтика кишечника проявлялась уже к началу третьих суток (2,6 ± 0,07) после проведенной операции, а отхождение газов наступало только после трех, трех с половиной суток после операции (3,5 ± 0,06). Появление самостоятельного стула в этой подгруппе плановых больных отмечалось к началу пятых суток после операции (4,1 ± 0,05), а начальные стадии самостоятельной активации больных с самообслуживанием определялись к концу пятых суток (5,7 ± 0,07) после операции.

Таблица 9.

Сроки восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника и активация болых после операции в основных подгруппах (n = 354).

Клинические показатели после операции	Средние сроки в сутках (M ± т)			
	1-я осн. подгруппа n= 214		2-я осн. подгруппа n= 140	
	Экстренныебольные (n = 66)	Плановые больные (n = 148)	Экстренные больные (n =38)	Плановые больные (n =102)
Начало перистальтики кишечника	3,4 ± 0,12	2,6 ± 0,07	4,3 ± 0,07	3,3 ± 0,07
Отхождения газов	4,3 ± 0,02	3,5 ± 0,06	4,9 ± 0,06	4,1 ± 0,04
Появления стула	4,5 ± 0,02	4,1 ± 0,05	4,9 ± 0,05	4,6 ± 0,04
Активация	6,5 ± 0,01	5,7 ± 0,07	6,9 ± 0,07	6,3 ± 0,03

Как видно из представленной таблицы 9, по всем клиническим показателям более благоприятные значения были выявлены у больных 1-й основной подгруппы, что еще раз подтверждает эффективность разработанного нами метода комплексного хирургического и иммунокорригирующего лечения больных с КРР.

Таким образом, можно констатировать, что наилучшие результаты лечения КРР, осложненного метастазами и непроходимостью кишечника, были определены у пациентов первой основной подгруппы, где проводились комплексные хирургические и иммунокорригирующие мероприятия. Такой подход определяется явлениями этиопатогенетического характера со значительной активацией показателей иммунитета, белковых фракций крови и восстановительной реакцией организма, наряду с угнетением микробного фона, что способствует повышению эффективности проводимых лечебно-восстановительных мероприятий при КРР. 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. Разработанная нами методика комплексного лечения больных с осложненным КРР может быть использована в качестве дополнительного прогностического критерия для проведения более эффективных лечебно- реабилитационных мероприятий у больных после проведенных радикальных хирургических операций.

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, позволяющие 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 предполагает проведение паллиативной хирургической тактики.
3. 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 тестами и предиктами ПОН, способствовал оптимизации лечебной тактики при осложненном 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±0,28 против 28,12±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 стадиях 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 и симптоматическим 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 лечении 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 неоадъювантной 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 сфинтерсохраняющих 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 метаста зированных 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 было показательно у пациентов, оперированных в плановом порядке.
10. Определена эффективность иммунокорригирующей 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 психоэмоционального 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 проведение 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 при КРР.
4. Рекомендуется широкое применение в клинической практике определение объективности физиологического состояния по шкалам APACHE II и 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 прогностическиого критерия для проведения более эффективных мероприятий при осложненном КРР.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **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, Ереван., 2007, № 1, С. 90-96.
2. **Тананян А.О.** Тактика хирургического лечения при острой кишечной непроходимости у больных колоректальным раком. // Вестник хирургии Армении – 2007, Ереван, № 1, С. 130-133.
3. **Тананян А.О.** Диагностическая значимость лейкоцитарных индексов при раке толстой кишки. // Вестник хирургии Армении – 2011, Ереван, № 2, С. 1-7.
4. **Тананян А.О.** Эндогенная интоксикация и состояние системы ПОЛ-АОЗ у больных раком толстой кишки // Вестник хирургии Армении, Ереван, 2011, № 2, С. 13-18.
5. **Тананян А.О., Тулина И.А., Царьков П.В., Бредихин М.И.** - Новый взгляд на интерсфинктерные резекции при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки // Российский медицинский журнал, Москва., 2014, № 2, С.22-23.
6. **Тананян А.О.** К вопросу о постоперационной иммунокорригирующей реабилитации больных с осложненным раком толстого отдела кишечника. // Журнал “Здравоохранение Таджикистана”, Душанбе, 2015, № 4, С.34-37.
7. **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.
8. **Тананян А.О.** Роль неспецифических факторов защиты организма в процессе постоперационной реабилитации больных раком толстого кишечника // Клинич. журнал “Здравоохранение Казахстана”, Алматы, 2015, № 4, С. 44-47.
9. **Тананян А.О.** Послеоперационная реабилитация больных с осложненным раком толстого отдела кишечника. // Клинич. журнал “Вестник медицинского стоматологического института”, Москва, 2015, № 4, С. 9-12.
10. **Тананян А.О.** Принципы одномоментного хирургического лечения больных метастазированным колоректальным раком. // Клинич. журнал “Вестник медицинского стоматологического института”, Москва, 2015, № 4, С. 18-21,
11. **Тананян А.О.** Эндогенная интоксикация и состояние системы ПОЛ-АОС у больных раком толстой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса. // Научно-медицинский журнал, Ереван, 2015, № 10-3, С.43-46.
12. **Тананян А.О., Антонов А.К.** Комплексные реабилитационные мероприятия у больных после хирургических операций по поводу осложненного рака толстой кишки. // Научно-медицинский журнал, Ереван, 2015, № 10-3, С.62-65.

13. **Тананян А.О.** Современные подходы к диагностике и лечению больных колоректальным раком // Научно-медицинский журнал, Ереван, 2015, № 10-3, С. 88-94.

14. **Тананян А.О., Антонов А.К.** Диагностические мероприятия при колоректальном раке // Клинич. журнал "Вестник медицинского стоматологического института", Москва, 2015, № 4, С. 40-43.

15. **Тананян А.О., Машков О.А.** Значение постоперационной иммунокоррригирующей терапии при комплексной реабилитационной программе у больных раком толстого отдела кишечника. // Журнал "Здравоохранение Таджикистана", Душанбе, 2016, № 2, С. 44-48.

16. **Тананян А.О., Антонов А.К., Гречко А.Т., Леонов Б.И.** Комплексное лечение онкологигических больных пожилого возраста с применением новых медицинских технологий. // Материалы 5-Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 2016, С.103-105.

17. **Тананян А.О., Антонов А.К., Гречко А.Т.** О роли мезенхимальных стволовых клеток при комплексном хирургическом лечении рака толстой кишки // Материалы 5-Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 2016, С.106-108.

18. **Тананян А.О.** Показатели онкологической заболеваемости и летальности колоректальным раком в республике Армения в динамике // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, Москва, 2016, № 4, С. 44-46.

19. **Тананян А.О.** Хирургичесское лечение больных колоректальным раком с метастазами в ближайшие органы и ткани // Международный журнал "Вестник новых медицинских технологий", Тула, 2016, № 1, С. 46-51.

20. **Тананян А.О.** Иммунореабилитация больных колоректальным раком после хирургического лечения // Международный журнал "Вестник новых медицинских технологий", Тула, 2016, Т. 23, № 1, С. 126-130.

21. **Тананян А.О**. Комплексный подход к хирургическому лечению больных колоректальным раком при острой кишечной непроходимости. // Медицинская наука Армении, Ереван, 2016, № 1, С.98-102.

22. **Тананян А.О., Фролов С.А.** Оптимизация лечения больных с метастазированным раком толстой кишки при одномоментном хирургическом вмешательстве. // Вопросы теоретической и клинической медицины. Научно-практический журнал, Армения, Ереван, 2016, 19, № 3 (106), С.71-73.

23. **Тананян А.О., Фролов С.А.** О возможности интерсфинктерной резекции нижнеампулярного участка при раке прямой кишки // Вопросы теоретической и клинической медицины. Научно-практический журнал, Армения, Ереван, 2016, Том 19, № 3(106), С.68-70.

24. **Тананян А.О.** Радикальный хирургический подход при осложненном

колоректальном раке. // Журнал “Вестник АН республики Узбекистан”, Ташкент, 2016, № 3, С. 23-27.

25. **Тананян А.О., Фролов С.А.** Эффективные методы диагностики при колоректальном раке. // Журнал “Онкология и радиология Казахстана”, Алматы, 2016, № 1(39), С. 26-28.
26. **Тананян А.О., Фролов С.А.** Одномоментное хирургическое лечение больных колоректальным раком с метастазами. // Журнал “Онкология и радиология Казахстана”, Алматы, 2016, № 1(39), С. 46-50.
27. **Тананян А.О., Фролов С.А.** Эффективность одномоментного хирургического вмешательства у больных с осложненным колоректальным раком. // Журнал «Медицина», Казахстан, Алматы, 2016, № 4 (166), С. 26-29.
28. **Тананян А.О., Айрапетян А.Г.** К вопросу о современных методах диагностики колоректального рака // Онкологический журнал, Минск, 2016, № 2 (38), том 10, С. 89-93.
29. **Тананян А.О.,** О возможности одномоментного хирургического вмешательства при осложненном колоректальном раке // Онкологический журнал, Минск, 2016, № 2 (38), том 10, С. 57-59.

Ա.Հ. ՏԱՆԱՆՅԱՆ

ԲԱՐԴԱՑԱԾ ԿՈԼՈՌԵԿՏԱԼ ՔԱՂՑԿԵՂՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՀԱՄԱԼԻՐ ՎԻՐԱԲՈՒ ԺԱԿԱՆ ԵՎ ԻՄՈՒՆԱՇՏԿՈՂԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ՀԱՅԵՑԱԿԱՐԳԱՅԻՆ ՄՈՏԵՑՈՒՄԸ

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Բարդացած կոլոռեկտալ քաղցկեղի (ԿՌՔ) բուժման հիմնախնդիրը առ այսօր մնում է արդիական ժամանակակից կլինիկական ուռուցքաբանության մեջ՝ հիվանդության տարածվածության և հիվանդացության աճի, բուժման արդյունավետ մեթոդների սղության, ինչպես նաև ախտադարձերի և հեռակա մետաստազների զարգացման հետ կապված: Ռուսաստանում և ԱՊՀ երկրներում, ներառյալ Հայաստանը, ԿՌՔ-ը տարբեր չարորակ նորագոյացություններով հիվանդացության ցանկում իր հաճախականությամբ վերջին տասնամյակում 6-րդ տեղից առաջադիմել է 3-րդ տեղ: Հայաստանի Հանրապետությունում ԿՌՔ-ով ընդհանուր հիվանդացությունը այս ժամանակահատվածում աճել է 281 դեպքով կամ 56.3%-ով, իսկ մահացությունը ԿՌՔ-ից՝ համապատասխանաբար 98 դեպքով կամ 24.3%-ով:

Հիվանդների ֆիզիոլոգիական վիճակի օբյեկտիվ գնահատման համար նախատեսված օբյեկտիվացման սանդղակների բացակայությունը, հաճախ զարգացող հետվիրահատական բարդությունները և բարձր մահացությունը պայմանավորում են ԿՌՔ-ի բուժման արդյունավետության բարձրացման ավելի գործուն ուղիների որոնման անհրաժեշտությունը: Նշված հարցերի ուսումնասիրմանն է նվիրված ներկա հետազոտությունը:

Հետազոտության նպատակն է եղել բարելավել կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների վիրահատական բուժման և հետվիրահատական վերականգնողական միջոցառումների արդյունավետությունը՝ օպտիմալ մարտավարության ընտրման և հիվանդների իմունային համակարգի վիճակի գնահատման հիման վրա: Աշխատանքում ներկայացված են ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ տարբեր բարդությունների զարգացման պաթոգենեզում օրգանիզմի իմունաբանական վիճակի դերն ու նշանակությունը լուսաբանող տվյալները: Ուսումնասիրվել են բարդացած ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ բազմաօրգանային անբավարարության առաջացման կանխորոշիչները՝ հիվանդների ընդհանուր վիճակի օբյեկտիվաց-ման բալային սանդղակների կիրառմամբ:

Մշակվել է կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշների համալիր հետազոտման հայեցակարգ՝ հիվանդի վիճակի ծանրության գնահատմամբ APACHE II և SAPS օբյեկտիվացման սանդղակներով և օրգանիզմի ֆունկցիոնալ ակտիվության տեղեկատվական ցուցանիշների միաժամանակյա որոշմամբ՝ ինտերլեյկին-6,

ինտերֆերոն, ֆագոցիտար ակտիվություն, բջջային և հումորալ իմունիտետի համակարգ (T- և B-լիմֆոցիտներ), որոնք հանդես են գալիս որպես ԿՌՔ-ով հիվանդների մահվան հիմնական պատճառներից մեկը հանդիսացող բազմաօրգանային անբավարարության (ԲՕԱ) հիմնական ախտորոշիչ չափանիշ և կանխորոշիչ: Նման մոտեցումը թույլ է տվել օպտիմալացնել բուժական մարտավարությունը բարդացած ԿՌՔ-ի ժամանակ, ինչը նպաստել է լայնածավալ վիրահատական միջամտությունների դեպքում մահացության ելքերի կրճատմանը:

Վիրահատական միջամտությունից առաջ կիրառվել է նախավիրահատական ճառագայթային բուժում թիրախ-օրգանի շրջանում՝ ուղիղ աղու ռեկտոսիգմոիդային և վերին-ամպուլյար հատվածների ուռուցքներով հիվանդների մոտ: Ընդորում, դիտվել է ուռուցքի մասնակի հետաճ՝ ուռուցքային գործընթացի միջին անմիջական տարածվածության նվազում 6.95սմ-ից մինչև 3.56սմ: Ուռուցքի հեռացումը ախտահարված հատվածների սահմաններում, ախտահարված հարակից օրգանների և հյուսվածքների հետ մեկ բլոկով, նպաստել է բարդությունների թվի նվազմանը, ինչպես նաև հոսպիտալացման ժամկետների կրճատմանը՝ միջինը 3.1 օրով (25,04±0,28 և 28,12±0,25՝ հսկիչ խմբում), և մահացության տոկոսի իջեցմանը (18,1% և 23.5%՝ հսկիչ խմբում):

Որոշվել է իմունաշտկողական բուժման արդյունավետությունը ԿՌՔ-ի համալիր վիրահատական բուժման մեջ՝ T- և B-լիմֆոցիտների, ֆագոցիտար ակտիվության, ինտերֆերոնի և լիզոցիմի ցուցանիշների նորմալացմամբ: Իմունիտետի գործառույթների բարձրացմամբ ակտիվանում են օրգանիզմի բորբոքված հատվածներից միկրոֆլորայի հեռացման գործընթացները՝ տոքսիկ և բորբոքային գործընթացների միաժամանակյա մեղմացմամբ, հիվանդների հոգեհուզական վիճակի բարելավմամբ, որը հաստատված է անձնային և իրավիճակային տագնապայնության վերացմամբ (Սփիլբերգ-Խանինի տեստ), ինչպես նաև ինքնազգացողության, ակտիվության և տրամադրության (ԻԱՏ) բարելավմամբ՝ համապատասխան հարցաշարի հիման վրա:

Բարդացած ԿՌՔ-ի քննարկվող հայեցակարգային մոտեցումը կարող է կիրառվել որպես լրացուցիչ պրոգնոստիկ չափանիշ՝ ԿՌՔ-ի դեպքում առավել արդյունավետ բուժական և վերականգնողական միջոցառումների անցկացման համար, որոնք նպատակաուղղված են այս ծանր պաթոլոգիայով հիվանդների բուժման որակի և տնտեսագիտական արդյունավետության բարելավմանը, ինչպես անհետաձգելի, այնպես էլ պլանային օնկովիրաբուժության մեջ:

A.O. TANANYAN

A CONCEPTUAL APPROACH TO THE COMPLEX SURGICAL AND IMMUNOCORRECTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH COMPLICATED COLORECTAL CANCER

SUMMARY

The problem of treatment of the complicated colorectal cancer (CRC) still remains acute in modern clinical oncology due to its high prevalence and growing incidence and lack of effective methods of treatments, as well as frequent local relapses and distant metastases. In Russia and other CIS countries, including the Republic of Armenia, CRC has moved in cancer incidence list from 6th to the 3rd place over the last 10 years. In the Republic of Armenia the overall incidence of CRC increased by 281 cases or 56,3% on the same period of time. The mortality from CRC in Armenia increased by 98 cases or 24,3%, respectively. The lack of an objective assessment of the physiological status of CRC patients by objectification scales and frequent postoperative complications and high mortality rates dictate the need to find better ways to improve the results of treatment of these patients. The mentioned problems have been the main focus for current study.

The objective of the study was improvement of the results of surgical treatment and postoperative rehabilitation of CRC patients based on the optimal selection of strategy and assessment of the of patient's immune system status. Data on the role and significance of the patient's immunological profile in pathogenesis of various types of complications in patients with CRC in the course of the disease are presented in the study. Predictors (symptoms) for the development of the multiple organ failure (MOF) syndrome in patients with complicated CRC have been studied with an assessment system using objectification scales of the general condition of patients. A concept on complex evaluation of clinical-laboratory parameters with assessment of the severity of patient's using scales of objectification APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) and SAPS (Simplified Acute Physiology Score), has been developed, with simultaneous definition of informative indicators of functional activity of the organism: interleykin-6, interferon, phagocyte activity, system of cellular and humoral immunity (T- and B-lymphocytes); which act as key diagnostic criteria and predictors for multiple organ failure (MOF), one of the main causes for death from CRC. Such an approach allowed us to optimize treatment strategy for

complicated CRC and achieve significantly lower rates of mortality related to extensive surgical interventions.

Before a surgery, preoperative target radiotherapy was used in patients with rectosigmoid and upper rectal tumors. As a result, partial regression of tumors, reduction of their mean extent from 6,95 cm to 3,56 cm was registered. Removal of a tumor within the borders of affected areas, with simultaneous resection in a single block of adjacent organs and tissues invaded by metastases decreased the number of complications, reducing hospital days by an average of 3,1 days (25,04 ± 0,28 versus 28,12 ± 0,25 in control) and resulted in reduced mortality to 18,1% versus 23,5% in control.

Efficiency of immunocorrective therapy in complex with surgical treatment of CRC, with normalization of indicators of T- and B-lymphocytes, phagocyte activity, interferon and a lysozyme has been established. Enhanced immunity functions result in intensification of the processes of the microflora elimination from the inflamed sites, and simultaneous abolition of toxic and inflammatory processes. This, in turn, leads to improved psycho-emotional status confirmed by elimination of personal and situational anxiety (Spielberg-Khanin's test); improvement of health, activity and mood (HAM) assessed with questionnaire.

The proposed conceptual approach of complex treatment of complicated CRC can be used as an additional prognostic tool for improvement of multimodality treatment and rehabilitation procedures for CRC patients, aimed at enhancing the quality and economic efficiency of the management of the patients with this severe pathology in both emergency and planned oncological surgery.