

**ГАРИПОВ МАРАТ РУСЛАНОВИЧ**

**ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ КОМБИНИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЙ  
ПО ПОВОДУ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (И.о. ректора доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Сычев Дмитрий Алексеевич).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Лядов Владимир Константинович**

**Официальные оппоненты:**

**Сажин Александр Вячеславович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор института хирургии, заведующий кафедрой факультетской хирургии №1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Геворкян Юрий Артушевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии №2 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита состоится «05» июня 2025 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

За последние десятилетия в России отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями органов малого таза, которые в общей структуре онкологической заболеваемости составляют 24%. Десятилетний прирост заболеваемости с 2013 по 2023 гг. раком прямой кишки у мужчин и женщин составил 31% (в среднем – 3,1% в год), раком шейки матки – 14,5% (1,5%), яичников – 11,2% (1%), тела матки – 69,8% (6,9%) (Каприн А.Д., Старинский В.В., 2024).

В настоящее время у каждого третьего пациента злокачественными опухолями органов малого таза к моменту постановки диагноза онкологический процесс носит местно-распространенный характер. Это связано с трудностями ранней диагностики (скрининга) опухолей органов малого таза, возникновением местных рецидивов после проведенного лечения, недостаточной эффективностью химио- и/или химиолучевой терапии (Костюк И.П., Васильев Л.А. 2016).

Общепринятым стандартом оказания специализированной онкологической помощи больным злокачественными заболеваниями органов малого таза является проведение комплексного и комбинированного лечения, включающего неoadъювантную химио- и/или химиолучевую терапию и хирургическое вмешательство (Калинин Е.В., 2017). Тем не менее, приоритет хирургических вмешательств в комплексном и комбинированном лечении местно-распространенного рака органов малого таза в настоящее время не вызывает сомнений (Kelly M.E., Ryan E.J., 2019). Современные данные, накопленные онкологическими учреждениями в последние годы, существенно изменили представления о возможностях лечения местно-распространенных опухолей малого таза. Различные хирургические методы профилактики осложнений и развитие возможностей анестезиологической службы позволили расширить показания к выполнению комбинированных вмешательств на органах малого таза, хотя непосредственные результаты данных операций по-прежнему требуют улучшения.

Необходимо отметить, что комбинированные операции при злокачественных опухолях органов малого таза традиционно сопровождаются высокой частотой развития послеоперационных осложнений и летальности. Несмотря на достижения современной хирургии и анестезиологии показатель послеоперационной летальности при выполнении комбинированных операций, в т.ч. экзентераций малого таза достигает 3-7%. Частота послеоперационных осложнений также остается высокой и составляет 35-75% по данным различных авторов. Так, в диссертационном исследовании Петрова Л.О., обобщившего результаты 50 экзентераций малого таза при раке прямой кишки, показано, что летальность

после экзентераций малого таза составляет 1,9% при общей частоте послеоперационных осложнений 46,2% (Петров Л.О., 2013).

Наиболее типичными осложнениями являются инфекционные осложнения области хирургического вмешательства (ИОХВ), к которым относятся несостоятельность анастомозов, внутрибрюшные абсцессы, нагноения ран брюшной стенки и промежности. В исследовании И.П. Костюка, посвященном комбинированным операциям при опухолевом поражении органов мочевыделительной системы, отмечено снижение числа послеоперационных осложнений по мере накопления хирургического опыта: в 2005-2010 гг. осложнения зарегистрированы у 35 (38,0%) из 92 оперированных больных, в 2011-2015 гг. – у 27 (21,8%) из 124. При этом более чем в три раза снизилась послеоперационная летальность – с 7,6% до 2,4%, зарегистрировано снижение числа повторных хирургических вмешательств – с 32 (34,8%) до 17 (13,7%), соответственно (Kelly M.E., Ryan E.J., 2019).

С целью минимизации проявлений операционно-анестезиологического стресса, снижения риска развития послеоперационных осложнений, сокращения сроков пребывания больных в стационаре применяются программы оптимизации периоперационного периода ERAS («Enhanced Recovery After Surgery»), которые в российской практике носят название протоколов ускоренного выздоровления (ПУВ). Проведенные ранее исследования показали, что внедрение в работу стационара элементов ПУВ приводит к значительному снижению числа хирургических и сердечно-сосудистых осложнений, более ранней выписке пациентов из стационара, не сопровождается увеличением числа случаев повторной госпитализации. Ряд зарубежных исследований свидетельствует об экономических преимуществах внедрения ПУВ в практику хирургических отделений (Ljungqvist O., Francis N.K., 2020).

В то же время, несмотря на расширение показаний к выполнению комбинированных вмешательств на органах малого таза и постепенное улучшение их результатов, возможности применения стандартизированного протокола ускоренного выздоровления с целью профилактики послеоперационных осложнений в данной категории пациентов остаются недостаточно изученными. Это подтолкнуло нас к разработке протокола клинического исследования по оценке эффективности ПУВ в периоперационном периоде при проведении комбинированных операций по поводу опухолей органов малого таза.

#### **Цель исследования**

Улучшение непосредственных результатов комбинированных операций по поводу опухолей органов малого таза благодаря применению стандартизированного протокола ускоренного ведения пациентов.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать структуру осложнений и выявить факторы риска развития послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших комбинированные операции при опухолях органов малого таза.
2. Разработать стандартизированный протокол периоперационного ведения больных при комбинированных операциях по поводу злокачественных опухолей органов малого таза.
3. Изучить возможность применения оценки уровня С-реактивного белка как предиктора развития инфекционных осложнений при проведении комбинированных операций по поводу опухолей органов малого таза.
4. Оценить эффективность и безопасность стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов при комбинированных операциях по поводу опухолей органов малого таза.
5. Провести фармако-экономический анализ эффективности внедрения протокола периоперационного ведения пациентов при комбинированных операциях по поводу опухолей органов малого таза.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования является комплексный структурный анализ результатов клинических, лабораторных, статистических методов исследования.

Объектом диссертационного исследования являются пациенты, которым была выполнена комбинированная операция при злокачественных новообразованиях органов малого таза.

Предметом исследования являются осложнения раннего послеоперационного периода при проведении комбинированных операций по поводу опухолей органов малого таза.

Дизайн исследования: ретроспективное открытое нерандомизированное клиническое исследование.

### **Научная новизна**

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику стандартизированный протокол ускоренного выздоровления пациентов при проведении комбинированных операций по поводу опухолей органов малого таза, изучены результаты его применения.

Впервые получены данные о прогностической роли уровня С-реактивного белка как предиктора развития инфекционных осложнений в данной группе пациентов.

Впервые проведен фармако-экономический анализ эффективности внедрения стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов при проведении комбинированных операций по поводу опухолей органов малого таза.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты исследования обосновывают клиническую и экономическую целесообразность внедрения в практику специализированных онкологических стационаров стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов при проведении комбинированных операций по поводу опухолей органов малого таза, а также методики применения С-реактивного белка с целью раннего выявления послеоперационных инфекционных осложнений.

### **Личный вклад**

Автором проведен литературный поиск и анализ литературы по данной проблеме. Автор в составе хирургической бригады принимал участие в хирургических операциях у вошедших в исследование пациентов. Автором проведена обработка и анализ ретроспективного и проспективного материалов с использованием современных статистических программ, которые позволили определить эффективность ПУВ у пациентов с местно-распространенными опухолями органов малого таза при проведении комбинированных оперативных вмешательств, провести сравнительный анализ эффективности применения ПУВ и традиционного метода ведения пациентов. Автором проведен фармако-экономический анализ эффективности внедрения ПУВ. Автором оформлена научная работа и сформулированы выводы.

Достоверность представленных результатов подтверждена достаточным количеством пациентов в группах, использованием методик сбора и обработки материала, методами статистического анализа. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, результатами исследования с подтверждением положений, выносимых на защиту.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п. 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В ходе исследования доказано, что разработанный протокол ускоренного выздоровления способствует снижению числа осложнений после комбинированных операций на органах малого таза в 2,45 раза (95% ДИ: 1,03 – 6,04) по сравнению с традиционным подходом к периоперационному ведению пациентов благодаря уменьшению числа инфекций области хирургического вмешательства (19,2% против 42,4% в группе контроля,  $p=0,009$ ).

2. Установлено, что нарастание уровня СРБ на 4 сутки после проведения комбинированных операций на органах малого таза достоверно свидетельствует о высокой вероятности развития инфекционного осложнения: вероятность развития инфекций области хирургического вмешательства в данной группе пациентов составляла 100%, в то время как при снижении уровня СРБ в динамике осложнения инфекционного характера отмечены у 26,7% пациентов ( $p=0,001$ ).

3. Применение ПУВ при выполнении комбинированных операций по поводу опухолей органов малого таза в условиях специализированного онкологического стационара не приводит к повышению прямых затрат на лечение ( $135,4\pm 32,1$  против  $122,2\pm 84,5$  тыс. рублей,  $p=0,5$ ) несмотря на широкое применение электролигирующих инструментов и сшивающих аппаратов благодаря оптимизации затрат на лекарственную терапию и сокращению количества трансфузии компонентов крови.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения онкологии №2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Апробация**

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры онкологии и паллиативной медицины им. Академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и отделения абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 26 сентября 2025 года.

Основные положения диссертации доложены на научных конференциях:

- Российская школа колоректальной хирургии 8 июня 2019г.
- X Шанхайская конференция по колоректальному раку, июль 2019г.
- Будущее в онкологии – 2022: Осложнения в хирургии малого таза, 24.06.2022г., Москва.
- XII съезд онкологов России, 18 мая 2023г., г. Самара

### **Публикации**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 103 страницах печатного текста и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы с описанием результатов исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Список литературы включает 183 источника, из которых 28 отечественных и 155 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 15 рисунками, 16 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проведено как сравнительное ретроспективное открытое контролируемое нерандомизированное клиническое исследование.

В исследование было включено 111 пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями органов малого таза (колоректальный рак, рак тела матки, шейки матки, яичников), которым в 2018-2021 гг. в плановом порядке выполнялись комбинированные операции в ГКОБ №1 г. Москва (клиническая база кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) и Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфа (МЗ РБ ГАУЗ РКОД).

В основную группу (группа ПУВ) вошли 52 пациента, которые были оперированы в условиях онкологического отделения №4 ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» в период с октября 2019 по апрель 2021 года. Лечение пациентов основной группы проводилось с применением принятого в отделении ПУВ.

Контрольную группу составили 59 пациентов, которые были оперированы в период с октября 2017 года по август 2019 года в условиях онкологического отделения №2 ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ», г. Москва (13 пациентов) и онкологического отделения №3 МЗРБ ГАУЗ «РКОД», г. Уфа (46 пациентов). В периоперационном периоде у данной группы пациентов применялся традиционный протокол периоперационного ведения: бесшлаковая диета за 2-3 дня до операции, голод за сутки до операции, прекращение приема жидкостей за 8 ч до операции, подготовка кишечника с помощью осмотических слабительных, анестезия – эндотрахеальный наркоз, активизация больных не ранее вторых суток после операции, прием жидкости со вторых суток после операции и позднее, кормление с 3–4 суток, удаление дренажей из брюшной полости (полости малого таза) и катетера из мочевого пузыря не ранее 2–3 суток, активная инфузионная терапия в течение 3–4 суток, анальгезия в раннем послеоперационном

периоде с применением наркотических анальгетиков и НПВС, гепаринотерапия через 24 часа после операции.

Критериями включения в исследование были: письменно оформленное информированное согласие, возраст пациентов старше 18 лет, гистологически подтвержденный рак толстой кишки, шейки или тела матки, яичников, функциональный статус пациентов ECOG 0-2, степень анестезиологического риска, ASA I-III, наличие показаний к проведению комбинированной операции на органах малого таза.

Критериями невключения в исследование были: отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании, возраст младше 18 лет, медицинские или психиатрические состояния, которые ставят под угрозу способность пациента объективно оценивать физическое состояние и оценивать переносимость терапии, наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации, беременность или кормление грудью, пациенты с доброкачественными заболеваниями органов малого таза.

**Таблица 1 - Характеристика пациентов**

	Группа ПУВ (n=52)	Контрольная группа (n=59)	Значимость различий (P)
Возраст, лет (ср.±ст. откл., мин-макс)	56,7±12; 28-79	60,3±11; 22-82	0,1
Пол, ж/м (%)	47/5 (90,4/9,6)	44/15 (74,6/25,4)	0,05
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) (ср.±ст. откл., мин-макс)	26,2±6; 16-42	27,1±6; 15-44	0,2
ECOG, 0-1/2 (%)	38/14 (73,1/26,9)	40/19 (67,8/32,2)	0,7
Рак толстой кишки (%)	19 (37)	45 (76)	0,00004
Рак яичников (%)	23 (44)	10 (17)	0,002
Рак шейки матки (рецидивы) (%)	5 (10)	2 (4)	0,03
Рак эндометрия (%)	5 (10)	2 (4)	0,03
Сумма баллов Чарлсон (ср.±ст. откл., мин-макс)	3,94±1,89; 1-8	3,03±1,57; 1-7	0,005
Гемоглобин до операции, г/л	116±14	114±18	0,4

В группе исследования преобладали пациентки с опухолями органов ЖРС (63%). Также необходимо отметить, что у 46% пациентов в группе ПУВ отмечены рецидивные опухоли.

У 73% пациентов потребовалось удаление более 2 органов, также отмечена большая частота проведения предоперационной химиотерапии (46% против 17%). У 37 (71%) пациентов

в группе ПУВ был сформирован первичный толстокишечный анастомоз, тогда как в группе контроля одномоментная реконструкция толстой кишки выполнена лишь у 31 (53%) пациента (Таблица 2).

**Таблица 2** – Характеристика опухолевого процесса пациентов и особенности операции

	Группа ПУВ (n=52)	Контрольная группа (n=59)	Значимость различий (P)
Рецидивный характер опухоли абс. (%)	24 (46,2)	13 (22)	0,009
Осложненная опухоль (%)	14 (26,9)	7 (11,9)	0,054
Лучевая терапия в область малого таза в анамнезе, абс (%)	6 (12)	4 (7)	0,5
Предоперационная химиотерапия, абс. (%)	24 (46)	11 (17)	0,002
Формирование кишечного анастомоза (%)	37 (71,2%)	31 (52,5%)	0,068
Число удаленных органов > 2	38 (73,1%)	21 (35,6%)	<0,001

Важное значение имеет то, что у 27% пациентов в группе исследования по сравнению с 12% в группе контроля ( $p=0,054$ ) операция выполнялась на фоне осложнений опухолевого процесса: параканкротный абсцесс – 4, мочепузырно-влагалищно-прямокишечный свищ – 2, прямокишечно – влагалищный свищ – 2, пузырно – влагалищный свищ – 1, распад опухоли – 1, мочевиная инфекция – 3, флегмона передней брюшной стенки – 1.

Распределение больных по объему выполненного хирургического вмешательства в исследуемых группах представлено в таблице 3.

**Таблица 3** – Локализация первичной опухоли и объем выполненного хирургического вмешательства в группах исследования

Локализация опухоли		Объем хирургического вмешательства		
		Тотальная экзентерация	Задняя экзентерация	Иной вариант комбинированной операции
Толстая кишка	ПУВ (19)	1	7	11
	Контр (45)	2	15	28
Тело матки	ПУВ (5)	0	2	3
	Контр (2)	0	0	2

Продолжение таблицы 3

Шейка матки	ПУВ (5)	3	1	1
	Контр (2)	0	1	1
Яичники	ПУВ (23)	0	11	12
	Контр (10)	1	3	6
Всего	ПУВ (52)	4	21	27
	Контр (59)	3	19	37
Значимость различий (P)		0,32	0,58	1,32

Подавляющее большинство вмешательств составили комбинированные операции с резекцией соседнего органа по поводу местно-распространенной опухоли 26 (50%) в группе ПУВ и 26 (61%) в группе контроля. Также была выполнена 21 (40%) задняя экзентерация в группе ПУВ и 19 (32%) в группе контроля. Тотальных и передних экзентераций в группе ПУВ выполнено 5 (10%), а в группе контроля 4 (7%). Таким образом, несмотря на различия по первичной локализации опухоли в группах, статистически значимых различий по объему выполненных хирургических вмешательств не было, что позволило нам проводить дальнейшую сравнительную оценку результатов.

### **Программа ускоренного выздоровления при комбинированных операциях на органах малого таза**

Протокол ускоренного выздоровления для комбинированных операций на органах малого таза был сформирован на основе стандартизированных программ ускоренного восстановления пациентов колопроктологического, гинекологического и урологического профилей.

Основные пункты используемого нами протокола ускоренного выздоровления представлены ниже.

Предоперационный этап состоял из следующих компонентов:

1. Представление пациентам и родственникам детальной информации об особенностях подготовки к операции и раннего послеоперационного периода.
2. Отказ от подготовки кишечника с помощью осмотических слабительных средств. Исключение составляли пациенты, которым планировалось формирование колоректального анастомоза с превентивной стомой – им мы проводили подготовку толстой кишки.

3. Антикоагулянтная терапия – первое введение фраксипарина вечером накануне операции (за 12 ч до разреза). После операции антикоагулянты вводились по стандартной схеме.

4. Антибиотикопрофилактика: введение антибиотика за 30-60 мин до разреза в соответствии с периодом полувыведения.

Реализуемые компоненты ПУВ интраоперационного периода представлены ниже:

5. Комбинированная анестезия (эндотрахеальный наркоз в сочетании с пролонгированной эпидуральной анестезией).

6. Профилактика кровопотери (тщательное дооперационное планирование хода операции совместно со всеми членами хирургической бригады и врачами-рентгенологами, использование увеличительной оптики во время операции, активное согревание пациента и инфузионных сред).

7. Отказ от либерального подхода к инфузионной терапии и переход к рестриктивной инфузионной терапии, которая подразумевает ограничение объемов инфузии в сочетании с использованием вазопрессоров для поддержания стабильной гемодинамики. При рестриктивной стратегии - учитывались фоновые потери жидкости, которые составляли 1,5 мл/кг/ч.

8. Отказ от установки назогастрального зонда.

9. Использование ограниченного числа внутрибрюшных дренажей (один дренаж в малый таз).

10. Экстубация на операционном столе, критериями для которой считали стабильные показатели гемодинамики (АД >65 мм.рт.ст.), восполненный волемический статус (давление НПВ  $\geq$  20 мм, коллабирует <50%), отсутствие потребности в вазопрессорной/инотропной поддержке; устойчивый гемостаз; уровень гемоглобина более 70 г/л; темп диуреза 0,5 – 1 мл/кг/ч.

Реализуемые компоненты ПУВ послеоперационного периода представлены ниже:

1. Ограничение применения наркотических анальгетиков для послеоперационной анальгезии.

2. Удаление катетера из мочевого пузыря через 24 ч после операции при условии сохранения гипogaстрального сплетения и отсутствии резекции мочевого пузыря.

3. Удаление дренажей из брюшной полости на 1-2 послеоперационные сутки.

4. Рестриктивная инфузионная терапия.

5. Раннее энтеральное питание. Прием жидкости разрешался с первых суток после операции (в первые сутки до 500 мл, со вторых суток без ограничений).

6. Ранняя активизация больных – в течение первых суток не менее 1 часа в вертикальном положении, со вторых суток – не менее 3 часов.

7. Контроль уровня С-реактивного белка в динамике на 2-4 сутки после операции.

### Результаты исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнены комбинированные оперативные вмешательства, то есть резекция двух или более органов, вовлеченных в основной опухолевый процесс, в том числе с регионарной лимфаденэктомией. Основные результаты выполненных оперативных вмешательств представлены в таблице 4.

**Таблица 4** – Результаты выполненных оперативных вмешательств

	Группа ПУВ (n=52)	Контрольная группа (n=59)	Значимость различий (P)
Длительность операции, мин (ср.±ст. откл., мин-макс)	319±125; 140-810	236±79; 130-420	< 0,001
Объем кровопотери, мл (ср.±ст. откл., мин-макс)	238±154; 50-1000	282±150; 100-1000	0,029
Гемотрансфузия (%)	12 (23,1)	25 (42,4)	0,043
Экстубация на операционном столе (%)	44 (84)	46 (78)	0,5
Установлен 1 дренаж в малый таз (%)	43 (82)	46 (78)	0,5
Установлен центральный венозный катетер (%)	52 (100)	22 (37)	0,001
Установлен эпидуральный катетер (%)	50 (96)	43 (73)	0,001
Койко-день в реанимации (медиана ± ст. откл., мин-макс)	1,0±1,0; 1-5;	1,0±1,6; 0-8;	1
Вертикализация в 0-й послеоперационный день	19 (37%)	1 (1,7%)	0,001
Начало энтерального питания на 1-й ПОД	37 (71%)	26 (44%)	0,006

Длительность операций в группе ПУВ была выше, чем в группе контроля, что в значительной мере объясняется преобладанием операций средней и высокой степени сложности по классификации Aletti. Как было отмечено выше, в группе исследования чаще формировали колоректальный анастомоз, в среднем удалялось большее число органов. В то же

время кровопотери и количество гемотранфузий были значимо ниже в группе ПУВ. Такие различия мы связываем с комплексом внедренных в рамках протокола мероприятий: прецизионная хирургическая техника, рестриктивный подход к инфузионной терапии, профилактика интраоперационной гипотермии.

Как видно из приведенных данных, все пациенты в группе контроля и исследования после выполненной операции переводились в ОРИТ. Длительность пребывания пациентов в отделении реанимации в группах исследования и контроля совпадала. В то же время отмечено, что активизация и питание пациентов начинались в группе исследования значимо раньше.

Всем пациентам по данным гистологического исследования выполнена R0 резекция: макро- и микроскопических признаков остаточной опухоли не было.

### Послеоперационные осложнения

Дальнейший анализ был ориентирован на изучение структуры осложнений, выявление факторов риска их возникновения, оценку влияния стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов при комбинированных операциях по поводу опухолей органов малого таза на ближайшие хирургические результаты.

При учете послеоперационных осложнений учитывалась частота развития как общих, так и специфических для операций на органах малого таза осложнений. Частота послеоперационных осложнений в группе ПУВ была существенно ниже, чем в группе традиционного ведения пациентов, и составила 36,6% (n=19) против 54,3% (n=32) в группе традиционного ведения пациентов (p=0,086). Послеоперационные осложнения в группах сравнения представлены в таблице 5.

**Таблица 5** – Послеоперационные осложнения

Осложнения, абс. (%)	Группа ПУВ (n=52)	Контрольная группа (n=59)	Значимость различий (P)
Инфекция послеоперационной раны	3 (5,7)	12 (20,3)	<b>0,028</b>
Динамическая кишечная непроходимость	2 (3,8)	3 (5,1)	0,999
Спаечная кишечная непроходимость	2 (3,8)	0	-
Послеоперационная пневмония	1 (1,9)	2 (3,4)	0,999
Перфорация тонкой кишки	0	3 (5,1)	-
Перфорация толстой кишки	1 (1,9)	0	-
Несостоятельность швов на мочевом пузыре	0	2 (3,4)	-

Эвентрация	0	1 (1,7)	-
Некроз стомы	2 (3,8)	1 (1,7)	0,599
Тонкокишечный свищ	0	1 (1,7)	
Несостоятельность толстокишечного анастомоза	2 (3,8)	2 (3,4)	0,999
Наружный мочевой свищ	0	1 (1,7)	-
Внутрибрюшной абсцесс	2 (3,8)	2 (3,4)	0,999
Язва желудка с ЖКК	1 (1,9)	0	-
ИОХВ (всего)	10 (19,2)	25 (42,4)	0,009

Все осложнения были распределены с учетом классификации Clavien–Dindo по степени тяжести. Результаты представлены в таблице 6.

**Таблица 6** – Послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo

Степень тяжести осложнения	Группа ПУВ (n=52)	Контрольная группа (n=59)	Значимость различий (P)
нет	33 (63,4%)	27 (45,7%)	0,086
I	3 (5,8%)	12 (20,3%)	0,034
II	3 (5,8%)	5 (8,5%)	
IIIa	4 (7,7%)	5 (8,5%)	0,8
IIIb	9 (17,3%)	8 (13,6%)	
IV	-	-	
V	0	2 (3,4%)	0,498

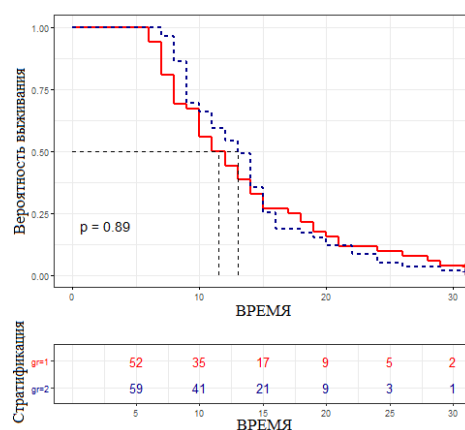
Как видно из приведенных таблиц данных, в контрольной группе было отмечено значимо большее число «легких» осложнений по Clavien–Dindo, которые не требовали повторного хирургического вмешательства: инфицирование послеоперационной раны развилось у 3 (5,7%) пациентов в группе ПУВ против 12 (20,3%) в группе контроля,  $p=0,028$ . По числу «тяжелых» осложнений III-IV степени, требующих повторных вмешательств или коррекции органной дисфункции, значимых различий в группах не выявлено. Повторные оперативные вмешательства также проводились в группах сравнения с одинаковой частотой: в группе ПУВ 9 (17,3%) против 10 (16,9%) в группе контроля,  $p=1$ .

В контрольной группе было отмечено два летальных исхода. Первый – на фоне абдоминального сепсиса после несостоятельности швов на мочевом пузыре, второй – в результате массивной тромбоэмболии легочной артерии.

## Оценка эффективности и безопасности ПУВ

Для оценки эффективности и безопасности ПУВ исследовались такие параметры как послеоперационный койко-день, частота и тяжесть послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность.

Продолжительность пребывания пациентов в стационаре в послеоперационном периоде представлена на рисунке 1.



Красная линия – ПУВ.

Синяя пунктирная линия – группа контроля.

**Рисунок 1** – Послеоперационный койко-день в группах исследования

Медиана послеоперационного койко-дня для группы ПУВ составила 11 дней и для группы контроля 12 дней ( $p = 0,89$ ).

В модель Кокса для оценки предикторов ранней выписки из стационара были включены групповой фактор (принадлежность к группе ПУВ или группе контроля), пол, возраст, ИМТ, продолжительность операции, кровопотеря и наличие послеоперационного осложнения любого типа. Оценки коэффициентов и отношения рисков сведены в таблицу 7.

**Таблица 7** – Предикторы длительности послеоперационного койко-дня

Параметр	Отношение рисков	Нижняя граница ДИ 95%	Верхняя граница ДИ 95%	p-value
Группа контроля	0,95	0,58	1,55	0,83
Пол женский	0,53	0,30	0,93	0,02
Наличие осложнений	0,09	0,05	0,16	0,02
Возраст	0,99	0,98	1,01	0,93
ИМТ	1,02	0,99	1,06	0,15
Длительность операции	0,99	0,99	1,00	0,15
Кровопотеря	0,99	0,99	0,99	0,01

Таким образом, проведенный статистический анализ продемонстрировал, что женский пол способствовал более ранней выписке из стационара, в то время независимыми предикторами более длительной госпитализации были осложненный послеоперационный период и большой объем кровопотери (например, при объеме кровопотери 200 мл шанс ранней выписки снижался в 7,3 раза).

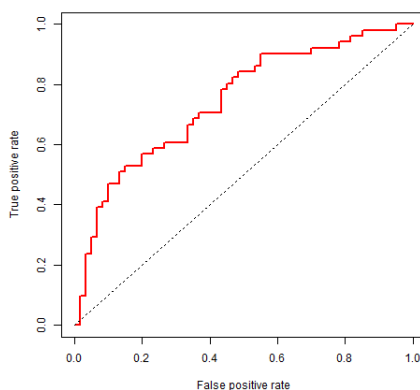
Таким образом, значимыми предикторами более длительного пребывания пациентов в стационаре были наличие послеоперационных осложнений, мужской пол и значительный объем кровопотери при операции.

Сравнение частоты возникновения послеоперационных осложнений (все степени) с помощью точного теста Фишера позволило выявить наличие тенденции к снижению числа осложнений в группе ПУВ ( $p = 0,086$ ). Далее с помощью многофакторной логистической регрессии проведена оценка влияния ряда параметров (возраст, пол, ИМТ, наличие осложнений опухолевого процесса, проведение гемотрансфузии, длительность операции, объем кровопотери, принадлежность к основной или контрольной группе) на вероятность развития осложнений. Результаты полной модели представлены в таблице 8.

**Таблица 8** – Предикторы возникновения послеоперационных осложнений (логистическая регрессия)

Параметр	Отношение шансов (OR)	Нижняя граница ДИ 95%	Верхняя граница ДИ 95%	p-value
Группа контроля	2,85	0,95	9,11	0,06
Возраст	0,98	0,94	1,01	0,32
Пол женский	0,19	0,05	0,63	0,008
ИМТ	1,05	0,98	1,13	0,14
Наличие рецидива	0,71	0,24	2,02	0,53
Осложненная опухоль	1,48	0,46	4,97	0,50
Сумма Чарлсон	1,20	0,92	1,57	0,17
Гемотрансфузия	1,29	0,47	3,50	0,61
Количество резецированных органов (более 2-х)	0,90	0,32	2,50	0,84
Длительность операции	1,00	0,99	1,01	0,08
Кровопотеря	0,99	0,99	1,00	0,75

ROC-кривая для данной модели представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2** – ROC кривая сравнения частоты возникновения послеоперационных осложнений

Здесь ROC кривая обладает следующими характеристиками:  $AUC = 0,743$ , чувствительность = 0,529 и специфичность = 0,85.

Показатели, показавшие значимость или тенденцию к значимым различиям в многофакторной логистической регрессии (табл. 10 – женский пол, принадлежность пациента к группе контроля и большая длительность операции) были включены в дальнейший анализ для формирования более удобной в клинической практике упрощенной предикторной модели.

Результаты повторного многофакторного анализа в рамках упрощенной модели представлены в таблице 9.

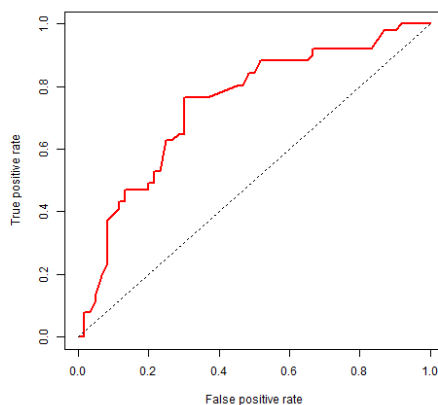
**Таблица 9** – Предикторы возникновения послеоперационных осложнений (многофакторная логистическая регрессия, упрощенная модель)

Параметр	Отношение шансов (OR)	Нижняя граница ДИ 95%	Верхняя граница ДИ 95%	p-value
Группа контроля	2,45	1,03	6,04	0,05
Пол женский	0,21	0,06	0,65	0,01
Длительность операции	1,0045	1,0004	1,00	0,04

По данным проведенного статистического анализа установлено, что риск возникновения послеоперационного осложнения в контрольной группе в 2,5 раза выше, чем в группе ПУВ (ОР 2,45; 95% ДИ: 1,03–6,04). Также достоверным предиктором развития послеоперационных осложнений является продолжительность операции (ОР 1,0045; 95% ДИ: 1,0004–1,00).

У женщин меньше риск возникновения осложнений в 4,7 раза (ОР 0,21; 95% ДИ: 0,06–0,65).

ROC-кривая для данной модели представлена на рисунке 3. Здесь ROC обладает следующими характеристиками: AUC = 0,742, чувствительность = 0,765 и специфичность = 0,7. Данная модель сопоставима с предыдущей по площади под кривой, обладает существенно большей чувствительностью и чуть меньшей специфичностью.



**Рисунок 3** – ROC-кривая упрощенной модели риска возникновения послеоперационных осложнений (принадлежность к группе контроля, пол, длительность операции)

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует, что применение ПУВ в группе пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями органов малого таза безопасно для пациента и способствует снижению вероятности развития послеоперационных осложнений.

### **С-реактивный белок – ранний маркер послеоперационных инфекционных осложнений**

Для проверки гипотезы о том, что рост уровня С-реактивного белка со второго на четвертый послеоперационный день может служить маркером возникновения инфекционных осложнений, были рассмотрены две подгруппы пациентов, у которых показатель различия уровня СРБ ( $\Delta = \text{СРБ-4} - \text{СРБ-2}$ ) был больше и меньше нуля, соответственно.

**Таблицы 10** – Частота осложнений в группе ПУВ в зависимости от динамики СРБ

Подгруппы	$\Delta > 0$	$\Delta \leq 0$
Есть осложнение	7 (100%)	12 (26,7%)
Нет осложнения	0	33 (73,3%)
p	< 0,001	

В подгруппе пациентов, где отмечался рост СРБ в динамике, ИОХВ отмечены в 100% случаях. В подгруппе пациентов, где отмечено снижение СРБ в динамике, ИОХВ отмечены в 26,7% случаях ( $p=0,001$ ).

Таким образом, продемонстрирована возможность применения динамической оценки уровня СРБ для ранней диагностики послеоперационных инфекционных осложнений.

### Фармако-экономический анализ

Сравнительный анализ затрат на лечение проводился только с учетом пациентов, оперированных на базе ГКОБ №1 ДЗМ, чтобы исключить влияние межрегиональных различий на оценку стоимости лечения. Гетерогенность групп сравнения по спектру выполненных вмешательств, а также разнообразие развившихся у пациентов осложнений после операций затрудняли проведение сравнения затрат на стоимость лечения, что потребовало использования метода подбора пар. Учитывая, что в группу контроля вошло 16 пациентов из ГКОБ №1 ДЗМ, к ним был проведен подбор пар из группы ПУВ.

Общая характеристика отобранных для сравнения пациентов представлена в таблице 11.

**Таблица 11** – Характеристика пациентов

	ПУВ (n=16)	Контроль(n=16)	Различия (P)
Возраст, лет (ср.±ст. откл., мин-макс)	57,1±11,5; 35-75	55,8±8,7; 44-70	0,1
Пол, ж/м (%)	15/1 (94/6)	16/0 (100/0)	<b>0,04</b>
ЕСОГ, 0-1/2 (%)	12/4 (75/25)	11/5 (69/31)	0,6
Локализация опухоли (%)			
Толстая кишка	5 (31)	5 (31)	0,9
Яичник	10 (62,5)	8 (50)	0,7
Шейка матки	1 (6,5)	1 (6,5)	1
Тело матки	0	2 (12,5)	0,4
Рецидивный характер опухоли абс. (%)	7(44)	3 (19)	0,2
Осложненная опухоль (%)	2 (12,5)	1 (6,5)	0,9
Лучевая терапия на область малого таза в анамнезе, абс (%)	1 (6,5)	1 (6,5)	1
Предоперационная химиотерапия, абс. (%)	10 (62,5)	7 (44)	0,3
Гемоглобин до операции, г/л	125±13	121±20	0,1
Формирование кишечного анастомоза (%)	14 (87,5%)	8 (50%)	0,14
Число удаленных органов > 2	12 (75%)	7 (44%)	<b>0,01</b>

Непосредственные результаты представлены в таблице 12.

**Таблица 12** – Клинические результаты лечения пациентов

	ПУВ (n=16)	Контроль (n=16)	Различия (P)
Длительность операции, мин (медиана $\pm$ ст. откл., мин-макс)	270 $\pm$ 112, 150-560	300 $\pm$ 105, 130-450	0,7
Объем кровопотери, мл (медиана $\pm$ ст. откл., мин-макс)	200 $\pm$ 70, 50-300	500 $\pm$ 209, 100-1000	0,3
Трансфузия эритроцитарной взвеси и/или плазмы(%)	4 (25)	12 (75)	0,014
Отсутствие осложнений (%)	11 (68,75)	8(50)	0,4
Осложнения I-II ст. по Clavien – Dindo, абс. (%)	2 (12,5)	5 (31,25)	0,39
Осложнения III-IV ст. по Clavien – Dindo, абс. (%)	3 (18,75)	3 (18,75)	0,9
Послеоперационная летальность, абс. (%)	0	0	-
Койко-день в реанимации (медиана $\pm$ ст. откл., мин-макс)	1,75 $\pm$ 1,3; 1-5;	3,5 $\pm$ 2; 1-8;	0,5
Послеоперационный койко-день (медиана $\pm$ ст. откл., мин-макс)	10 $\pm$ 8; 7-29;	14 $\pm$ 15; 9-71;	0,6

Нами были проведены расчеты прямых затрат на лечение, включая стоимость лабораторных исследований, лекарственной терапии, расходных материалов для операции и анестезиологического пособия. Стоимость расходных материалов, препаратов, компонентов крови, работы сотрудников предоставлена контрактным отделом клиники (ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»). Экономические затраты на лечение одного пациента в среднем представлены в таблице 13.

**Таблица 13** – Стоимость лечения

Виды затрат	Группа ПУВ (n=16)	Группа контроля(n=16)	Различия (P)
Затраты на анестезию, тыс. руб (ср. $\pm$ ст. откл., мин-макс)	6,0 $\pm$ 0,5; 4,8-6,1	4,2 $\pm$ 2,6; 3,9-6,1	0,03
Расходные материалы интраоперационно, тыс. руб (ср. $\pm$ ст. откл., мин-макс)	133,5 $\pm$ 28,2; 100,5-164,1	57,3 $\pm$ 15,1; 42,1-77,4	0,0001
Антибиотикопрофилактика / антибиотикотерапия, тыс. руб (ср. $\pm$ ст. откл., мин-макс)	4,3 $\pm$ 5,1; 0,5-11,3	4,8 $\pm$ 2,0; 1,5-11,8	0,2

Продолжение таблицы 13

Лекарственная терапия, включая парентеральное питание, тыс. руб (ср.±ст. откл., мин-макс)	6,5±8,3; 1,2-27,1	13±3,8 11-24	0,008
Гемотрансфузия (во время и после операции), тыс. руб (ср.±ст. откл., мин-макс)	3,2±6,1; 0-20	65,3±70,3 0-215,6	0,0005
Общая стоимость лечения, тыс. руб(ср.±ст. откл., мин-макс)	135,4±32,1; 100-183,9	122,2±84,5 49,5-485,5	0,5

Необходимо отметить, что значимое различие между группами по затратам на гемотрансфузию обусловлено в том числе либеральным подходом к назначению компонентов крови в группе контроля. Учитывая стоимость одной дозы эритроцитарной взвеси 10,03 тыс. руб. и свежзамороженной плазмы 9,6 тыс. руб., максимальные затраты на гемотрансфузию составили 20,06 тыс. рублей (2 дозы эритроцитарной взвеси) в группе ПУВ и 215 тыс. рублей (18 доз свежзамороженной плазмы и 4 дозы эритроцитарной взвеси у пациента, перенесшего длительное лечение сепсиса в условиях реанимационного отделения) в группе контроля.

### ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при реализации ПУВ в структуре осложнений после комбинированных операций по поводу опухолей органов малого таза преобладают ИОХВ (19,2%), реже отмечается нарушение кишечной проходимости функциональной или механической природы (7,6%), у единичных пациентов отмечаются пневмония (1,9%), язвенное желудочное кровотечение (1,9%). Ведущим фактором риска по развитию осложнений стало отсутствие ПУВ, которое способствовало повышению вероятности развития осложнений в 2,45 раза (95% ДИ: 1,03–6,04).

2. Показано, что основными компонентами ПУВ после комбинированных операций по поводу опухолей органов малого таза являются до операции детальное информирование пациента (реализовано у 100% больных), отказ от механической подготовки кишечника (86,5%), введение антикоагулянтов за 12 ч до разреза (100%), антибиотикопрофилактика (73%), отказ от длительного голодания (100%); во время операции необходимы активное согревание пациентов (96%), применение увеличительной оптики для профилактики кровопотери (100%), экстубация на операционном столе (85%); после операции используются мультимодальная безопиатная анальгезия на основе продленного эпидурального обезболивания (100%), активизация в день операции (37%), раннее питание через рот (96%).

3. Выявлено, что вероятность развития ИОХВ в группе пациентов, где отмечался рост уровня СРБ в динамике от 2 к 4 суткам послеоперационного периода, составляла 100%, в

то время как при снижении уровня СРБ осложнения инфекционного характера отмечены у 26,7% пациентов ( $p=0,001$ ).

4. Установлено, что частота послеоперационных осложнений в группе ПУВ составила 36,6% против 54,3% в группе контроля ( $p=0,086$ ). Снижение общей частоты осложнений достигнуто за счет уменьшения числа ИОХВ (19,2% против 42,4% в группе контроля,  $p=0,009$ ), в т. ч. пациентов с раневой инфекцией (5,7% против 20,3% в группе контроля,  $p=0,028$ ), при сопоставимой частоте повторных оперативных вмешательств и летальных исходов в группе ПУВ и группе контроля (17,3% против 16,9%, 0 против 4%, соответственно). Медиана длительности послеоперационного койко-дня для группы ПУВ составила 11 против 12 суток в группе контроля ( $p = 0,89$ ).

5. Показано, что прямые расходы на лечение при использовании ПУВ сопоставимы с расходами в группе контроля ( $135,4\pm 32,1$  против  $122,2\pm 84,5$  тыс. рублей,  $p=0,5$ ), однако в структуре расходов отмечаются значимые различия: стоимость расходных материалов в группе ПУВ существенно выше ( $133,5\pm 28,2$  против  $57,3\pm 15,1$  тыс. рублей,  $p=0,0001$ ), в то время как затраты на лекарственную ( $6,5\pm 8,3$  против  $13\pm 3,8$  тыс. рублей,  $p=0,008$ ) и гемотрансфузионную ( $3,2\pm 6,1$  против  $65,3\pm 70,3$  тыс. рублей,  $p=0,0005$ ) терапию значимо ниже.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Протокол ускоренного выздоровления рекомендуется в качестве подхода к периоперационному ведению пациентов при комбинированных операциях по поводу опухолей органов малого таза.

2. Для успешного внедрения всех элементов протокола ускоренного выздоровления требуется активное участие всех членов мультидисциплинарной команды, включая хирурга, анестезиолога, специалистов по интенсивной терапии, клинического фармаколога, нутрициолога, врача-реабилитолога и медицинских сестер.

3. Мониторинг уровня СРБ на 2 и 4 сутки после операции представляет собой простой и эффективный способ раннего выявления инфекционных осложнений. Увеличение этого показателя требует немедленного проведения диагностических мероприятий, таких как КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, с выполнением проктографии в случае наличия колоректального анастомоза. Также необходимо тщательно осмотреть послеоперационную рану и оценить состояние стомированной кишки.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Роль ПУВ в профилактике осложнений комбинированных операций по поводу опухолей органов малого таза требует дальнейшего изучения. Полученные результаты исследования

позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы: продолжить исследование зависимости влияния отдельных компонентов ПУВ на результаты лечения пациентов после комбинированных операций на органах малого таза; продолжить поиск оптимизации расходов на лечение пациентов с местно-распространенными опухолями органов малого таза.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Лядов, В. К. Протокол ускоренного выздоровления при выполнении расширенно-комбинированных и одномоментных операций по поводу опухолей органов малого таза / В. К. Лядов, М. Р. Гарипов, А. Н. Москаленко, Е. В. Черепанова, Т. С. Дикова // Креативная хирургия и онкология. — 2021. — Т.11. — № 2. — С. 125 – 131. (Журнал ВАК).

2. Гарипов, М. Р. Протоколы ускоренного выздоровления при расширенно-комбинированных операциях на органах малого таза / М. Р. Гарипов, А. Н. Москаленко, Е. В. Черепанова, Р. Т. Аюпов, Д. В. Феоктистов, Н. А. Тарасов, В. К. Лядов, В. Н. Галкин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2022. — Т.12. — № 2. — С. 59 – 65. (Журнал ВАК).

3. Лядов, В. К. Фармакоэкономическая оценка программы ускоренного выздоровления и кровосбережения при расширенно-комбинированных операциях на органах малого таза / В. К. Лядов, М. Р. Гарипов, А. Н. Москаленко, Д. О. Корнев, Д. В. Феоктистов, В. Г. Полушкин, А. Ю. Буланов, Р. Т. Аюпов, В. Н. Галкин // Злокачественные опухоли. — 2023. — Т.13. — № 3. — С. 20 – 28. (Журнал ВАК).