

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Гарипов Марат Русланович

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Лядов Владимир Константинович

Москва – 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Особенности лечения местно-распространенных опухолей органов малого таза: современное состояние проблемы (обзор литературы)	12
1.1.1 Эпидемиология опухолей органов малого таза: рак прямой кишки, яичников, эндометрия, шейки матки.....	12
1.1.2 Современные подходы к лечению местно-распространенных опухолей органов малого таза.....	13
1.2 Протоколы ускоренного выздоровления в хирургии органов малого таза.....	20
1.2.1 Протоколы ускоренного выздоровления (ПУВ) в хирургии опухолей органов малого таза.....	20
1.2.2 Компоненты предоперационного этапа ПУВ	21
1.2.3 Компоненты интраоперационного этапа ПУВ.....	26
1.2.4 Кровосбережение как компонент ПУВ.....	27
1.2.5 Послеоперационные компоненты ПУВ	28
1.2.6 Экономическая составляющая ПУВ	31
1.3 Выводы по главе 1	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Общая структура исследования	34
2.2 Критерии включения и невключения.....	34
2.3 Конечные точки.....	35
2.4 Характеристика пациентов и проведенных вмешательств.....	36
2.5 Техника выполнения комбинированных хирургических вмешательств при местно-распространенных опухолях органов малого таза	43
2.6 Программа ускоренного выздоровления при комбинированных операциях на органах малого таза.....	46
2.7 Статистический анализ	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53

3.1 Результаты внедрения протокола ускоренного выздоровления	53
3.2 Послеоперационные осложнения	54
3.3 Оценка эффективности и безопасности ПУВ	56
3.4 С-реактивный белок – ранний маркер послеоперационных инфекционных осложнений	63
3.5 Соблюдение компонентов протокола	65
3.6 Фармако-экономический анализ.....	66
3.7 Отдаленные результаты исследования	70
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
ВЫВОДЫ	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её 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%) [24].

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 [15].

Общепринятым стандартом оказания специализированной онкологической помощи больным злокачественными заболеваниями органов малого таза является проведение комплексного и комбинированного лечения, включающего неoadьювантную химио- и/или химиолучевую терапию и хирургическое вмешательство [9]. Тем не менее, приоритет хирургических вмешательств в комплексном и комбинированном лечении местно-распространенного рака органов малого таза в настоящее время не вызывает сомнений [88]. 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% [19].

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.

Прогрессирование основного заболевания в виде развития отдаленного метастазирования наблюдается у 30,3–60,7% пациентов, местного рецидива – у 15,1–50,2%, общая пятилетняя выживаемость находится в диапазоне от 23 до 76%. Относительно неблагоприятные непосредственные и отдаленные результаты комбинированных операций при опухолях органов малого таза делают необходимым проведение таких вмешательств мультидисциплинарными командами хирургов в специализированных онкологических отделениях [88, 145].

Ведение пациентов после комбинированных оперативных вмешательств по поводу онкологического заболевания органов малого таза в большинстве случаев отличается консерватизмом: многие пациенты в течение нескольких суток после операции находятся в отделениях интенсивной терапии, что приводит к длительному постельному режиму, чрезмерному использованию обезболивания на основе опиатных анальгетиков, длительному применению парентерального питания и позднему началу питания через рот [85].

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 [114].

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.

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 работы

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.

Методология и методы цели 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.

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.

Соответствие диссертации 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».

Степень достоверности и апробация результатов

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.

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 теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 научные статьи в изданиях, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности лечения местно-распространенных опухолей органов малого таза: современное состояние проблемы (обзор литературы)

1.1.1 Эпидемиология опухолей органов малого таза: рак прямой кишки, яичников, эндометрия, шейки матки

Злокачественные опухоли малого таза (рак прямой кишки, яичников, тела матки и шейки матки), относятся к числу наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО). В структуре общей онкологической заболеваемости в России рак прямой кишки занимает 7 место, рак тела матки – 3, шейки матки – 5, рак яичников – 9 (у женщин). Опухоли репродуктивной системы занимают лидирующее место в структуре заболеваемости у женщин. Среди причин онкологической смертности рак прямой кишки занимает 6 место (5 %), рак яичников 7 место (5,6%), рак тела матки 8 (5,2%), рак шейки матки – 10 место (4,5%) [5].

Рак прямой кишки развивается из клеток эпителия прямой кишки в пределах 15 см от ануса [6, 132]. В РФ в 2023 году было выявлено почти 30 тысяч заболевших раком прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса, при этом опухоли III-IV стадии выявлены у 49,6% заболевших, а летальность в течение 1 года после установки диагноза составила 19,2% [6].

Рак яичников (РЯ) у 10-15% пациентов имеет наследственный или семейный характер (например, при мутациях генов BRCA1/2) [20, 83, 137, 159]. Ежегодно в мире заболевает РЯ 230 тысяч женщин, умирает около 150 тысяч [48]. В России отмечается минимальное снижение стандартизованного показателя заболеваемости РЯ (-1,85% по сравнению с 2011 годом) при значительном снижении показателей смертности (-17% за тот же период) [5].

Рак тела матки (эндометрия) – опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки [61, 70, 150]. Несмотря на то, что опухоли I-II стадии выявляются в

нашей стране у 84,4% пациенток, у каждой десятой пациентки на момент постановки диагноза имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах, а у 5,9% пациенток – отдаленные метастазы. В России отмечаются определенные успехи в лечении рака тела матки: несмотря на рост стандартизированного показателя заболеваемости (9,5% по сравнению с 2012 годов) отмечается значительное снижение показателя смертности (-13,2% за тот же период) [5].

Рак шейки матки (РШМ) представляет собой опухоль, исходящую из слизистой шейки матки, морфологически в большинстве случаев представленную плоскоклеточным раком, реже аденокарциномой [50, 51, 53, 82]. В мире РШМ занимает четвертое место в мире в структуре заболеваемости у женщин, в России заболеваемость РШМ в 2022 году составила 13,67 на 100 000 населения. В структуре онкологической заболеваемости в возрасте 30–44 года РШМ составляет более половины от всех случаев [5]. Хотя в настоящее время доступны все возможности для максимально раннего выявления РШМ, в России в 2021 году лишь у трети пациенток выявлен рак *in situ* [24]. Несмотря на позитивную тенденцию, смертность остается высокой и составляет 4,84 на 100 000 населения в 2021 году [5].

1.1.2 Современные подходы к лечению местно-распространенных опухолей органов малого таза

Термин «местно-распространенный» говорит о распространении опухоли на соседние органы, в связи с чем полное хирургическое удаление образования с негативным морфологическим краем требует резекции или удаления соседнего органа, то есть выполнения комбинированной операции [15].

Опухоли органов малого таза имеют местно-распространенный характер у каждого третьего пациента. Наиболее частыми вариантами локализации местно-распространенных опухолей органов малого таза являются прямая кишка и органы женской репродуктивной системы (далее органы ЖРС) [9]. Показано, что при местно-распространенных опухолях малого таза с распространением на соседние

структуры в 77% одновременно поражаются два органа, в 14,8% – три органа, в 8% – четыре органа и более. При местно-распространенном раке прямой кишки чаще всего наблюдается поражение органов ЖРС (46,5%) и других отделов толстой и тонкой кишки (24,6%). Кроме того, при раке прямой кишки в 22,5% случаев выявлено распространение опухоли на мочевыводящие пути, а в 2,1% случаев – на подвздошные сосуды. При раке органов ЖРС с местным распространением примерно в четверти случаев наблюдается поражение прямой кишки и в половине случаев – других отделов толстой кишки, в 13,2% случаев выявлено вовлечение мочевыводящих путей, в 11% случаев – подвздошных сосудов [4].

Согласно классификации, представленной И.П. Костюком и соавт. [13], выделяют следующие варианты местно-распространенных опухолей малого таза, определяющие особенности проведения хирургического лечения:

1. опухоли, которые распространяются на соседние структуры на небольшом участке, что делает возможным их удаление путем плоскостной или атипичной резекции вовлеченных органов;

2. опухоли, которые распространяются на соседние структуры с формированием инфильтратов, представляющих собой неразделимые конгломераты органов: 2a – передний конгломерат (мочевой пузырь, матка с придатками); 2b – задний конгломерат (матка с придатками, дистальные отделы толстой кишки); 2c – полный конгломерат (мочевой пузырь, матка с придатками, дистальные отделы толстой кишки);

3. опухоли, которые распространяются на соседние органы с формированием свищей: 3a – мочепузырно-влагалищный свищ; 3b – мочепузырно-кишечный свищ; 3c – влагалищно-кишечный свищ; 3d – комбинированный свищ;

4. опухоли, распространяющиеся на мышечно-апоневротические (4a) и(или) костные структуры таза (4b), магистральные сосуды (4c).

Совершенствование и активное развитие хирургии и анестезиологии-реаниматологии позволяет выполнять пациентам с местно-распространенными опухолями органов малого таза комбинированные мультивисцеральные вмешательства [1, 8, 12, 21, 22, 23, 69, 132].

Показано, что проведение комбинированных вмешательств совместно с неoadьювантной химио- и химиолучевой терапией позволяет значительно улучшить прогноз и снизить риск развития местных рецидивов при распространенных опухолях органов малого таза. Анализ результатов лечения 712 больных с распространенными злокачественными опухолями органов малого таза и брюшинного пространства с одновременным поражением двух и более органов показал, что при проведении комбинированных вмешательств удается добиться 5-летней выживаемости на уровне 48%. При проведении циторедуктивных операций у этой же категории пациентов 5-летняя выживаемость не превышает 15%, а при симптоматических операциях составляет 0% [9]. Подчеркивается принципиальная важность проведения у пациентов с местно-распространенными опухолями органов малого таза радикальных резекций (R0) для улучшения выживаемости и прогноза. Например, М.Н. Секерская показала, что выполнение у пациенток с распространенным РЯ задней экзентерации в рамках полной первичной циторедукции позволяет увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с теми пациентками, которым проводились менее радикальные вмешательства [23].

Хирургическое лечение местно-распространенных опухолей органов малого таза требует создания многопрофильных хирургических бригад с участием специалистов различных специальностей [4]. Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи, частота развития послеоперационных осложнений и летальных исходов остается неприемлемо высокой [3, 14, 25].

При раке прямой кишки хирургическое вмешательство, согласно действующим рекомендациям, является основным методом радикального лечения, который по показаниям может дополняться химиотерапией (адьювантной или неoadьювантной), лучевой или химиолучевой терапией. Проведение предоперационной лучевой или химиолучевой терапии в настоящее время рекомендовано при раке прямой кишки большинству пациентов (при II стадии и выше) с целью улучшения локального контроля над заболеванием [2, 54, 132, 175]. Тем не менее, у пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки

стандартные операции не всегда позволяют добиться резекции R0 в связи с прорастанием опухоли мезоректальной фасции или соседних структур.

Оперативное вмешательство с достижением полной или оптимальной циторедукции является основным компонентом в лечении пациентов с РЯ. Вне зависимости от стадии заболевания лечения РЯ в настоящее время рекомендовано начинать с оптимальной, предпочтительно полной циторедукции, отличительным признаком которой является отсутствие макроскопически определяемой остаточной опухоли [109, 127]. У пациенток со стадиями IC-IV циторедуктивная операция дополняется 6 курсами платиносодержащей химиотерапии [20].

В мета-анализе 53 клинических исследований показано, что медиана продолжительности жизни при РЯ увеличивается приблизительно на 50% в группе пациенток с долей оптимальных циторедукций более 75% по сравнению с группой, в которой данный показатель составлял менее 25% [165]. Также заслуживают внимания результаты крупного исследования с включением более 3 тысяч пациенток РЯ IIВ-IV ст. Было показано, что при достижении полной циторедукции средняя продолжительность жизни пациенток составляет 100 месяцев, при оптимальной циторедукции (остаточная опухоль менее 1 см) – 36 месяцев, при неоптимальной – менее 30 месяцев [152].

Очевидно, что объем хирургического лечения при РЯ в объеме экстирпация матки с придатками и удаления большого сальника не является радикальным во многих случаях при распространении опухолевого процесса на другие органы малого таза и брюшной полости. Для достижения полной или оптимальной циторедукции у данной категории пациенток часто требуется выполнение комбинированных вмешательств, включающих резекцию толстой кишки, спленэктомию, резекцию мочевого пузыря и др. В то же время выполнение комбинированных вмешательств при РЯ является технически сложной задачей и сопровождается высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений [23, 98, 109, 122, 161].

К настоящему времени в литературе представлен ряд исследований, посвященных лечению пациенток с местно-распространенным РЯ, которым

выполнялись комбинированные циторедуктивные вмешательства. В работе, опубликованной Bisch S.P. и Nelson G. в 2019 году [45], представлен опыт комбинированных вмешательств (удаление опухоли яичников в едином блоке с маткой, тазовой брюшиной и ректосигмоидным отделом толстой кишки) у пациенток при РЯ ПВ–IV стадиях. В данной группе пациенток проведение комбинированного хирургического лечения позволило добиться медианы безрецидивной выживаемости 43 месяца и общей выживаемости 50 месяцев. Sznurkowski J.J. в 2016 году описал оригинальную методику хирургического лечения пациенток с местно-распространенным РЯ, основной особенностью которой является изначальная перевязка сосудов, снабжающих опухоль, с последующим удалением опухоли единым блоком, включая тотальную перитонэктомию. При использовании данного подхода у всех пациенток удалось добиться оптимальной циторедукции с медианой безрецидивной выживаемости 19 месяцев [167]. М.Н. Секерская предложила оригинальную методику проведения расширенной экстирпации матки с придатками и удалением или резекцией смежных органов у пациентов с распространенным РЯ и измененной анатомией органов малого таза. Проведение данного варианта вмешательства позволило статистически значимо повысить частоту выполнения полных хирургических циторедуктивных вмешательств (с 30,8% до 63,3%, $p=0,003$) и увеличить трехлетнюю общую выживаемость ($p = 0,01$; ОР = 0,344; ДИ 95% 0,18–0,657). [23].

Особые сложности вызывает лечение рецидивных и осложненных вариантов местно-распространенных опухолей малого таза. При осложненных местно-распространенных опухолях малого таза наблюдается статистически значимое ухудшение отдаленных результатов лечения, увеличение послеоперационной летальности (с 3,2% до 8% ($p<0,05$)), четырехлетней выживаемости (с $59,4\pm 8,2\%$ до $28,3\pm 6,9\%$ ($p<0,05$)), частоты отдаленного метастазирования (с 14,1 до 28,8% ($p<0,05$)) и развития местных рецидивов (с 10,8 и 24,8% ($p<0,01$)) [4]. Наиболее часто осложнениями опухолевого процесса являются параканкрзные абсцессы, кровотечения из опухоли, ректовагинальные, ректовезикальные и комбинированные свищи; у части пациентов наблюдаются признаки распада

опухоли. В. А. Иванов отмечает, что в литературе представлены лишь единичные публикации, посвященные опыту комплексного лечения пациентов с осложненным местно-распространенным раком прямой кишки [7]. Тем не менее, представлены результаты, свидетельствующие о возможности эффективного комбинированного лечения данной категории пациентов, в т.ч. достижения полного лечебного патоморфоза при проведении предоперационной химиолучевой терапии с последующей радикальным оперативным лечением [31, 146]. По мнению М.В. Васильченко, алгоритм лечения пациентов с местно-распространенными опухолями малого таза должен быть основан именно на наличии или отсутствии у пациента того или иного осложнения опухолевого процесса. Например, при неосложненных вариантах местно-распространенных опухолей малого таза рекомендовано выполнение сфинктеросохраняющей резекции прямой кишки в сочетании с континентной методикой отведения мочи, а при осложненных опухолях – обструктивной резекции прямой кишки с инконтинентным вариантом деривации мочи [4]. Таким образом, наличие осложнений определяет особенности проведения реконструктивного этапа комбинированных вмешательств при опухолях органов малого таза.

В настоящее время за счет значительного прогресса хирургии и анестезиологии-реаниматологии у пациентов с местно-распространенными рецидивными и осложненными опухолями органов малого таза нередко выполняются мультивисцеральные резекции, включая экзентерации малого таза [12, 27, 134]. Собственно термин «экзентерация малого таза» был предложен А. Brunschwig в 1948 г. для обозначения операции по удалению всех органов малого таза у женщин, страдающих РШМ.

По данным Д.В. Сидорова и соавторов выполнение экзентерации малого таза при местно-распространенных рецидивных опухолях малого таза (рак прямой кишки) позволяет обеспечить радикальное удаление опухоли и относительно удовлетворительные отдаленные результаты лечения (3-летняя выживаемость – 65,1%, 5-летняя выживаемость – 32,4%), при этом отдаленные результаты в значительной степени определяются радикальностью удаления опухоли [27]. И.П.

Костюк и соавт. показали, что 5-летняя выживаемость после проведения комбинированных мультивисцеральных резекций составляет 32,5% при колоректальном раке, 19,4% – при РЯ, 13,7% – при раке тела матки и 11% при РШМ [15].

Хирургическое лечение местно-распространенных опухолей органов малого таза характеризуется высокой частотой развития осложнений (до 40% и более), среди которых чаще всего встречаются несостоятельность толстокишечных и мочеточниковых анастомозов, инфекционные осложнения, восходящая мочевиная инфекция [27, 134]. И.П. Костюк и соавт. при ретроспективном анализе результатов комбинированных операций по поводу местно-распространенных опухолей малого таза у 492 пациентов показали, что осложненное течение послеоперационного периода наблюдается в 18–21,8% случаев, летальность составляет 2,4–7,6% случаев. У пациентов с послеоперационными осложнениями летальность достигает 14,5% [15]. При анализе результатов выполнения 100 экзентераций малого таза у пациентов с местно-распространенными опухолями Д.В. Сидоров и соавт. зарегистрировали осложнения у 29 пациентов, в 4 случаях потребовалось проведение дополнительного хирургического лечения, умер 1 пациент [27]. По данным В.А. Иванова тяжелые послеоперационные осложнения хирургического лечения местно-распространенного рака прямой кишки (III степени и выше по шкале Clavien-Dindo) встречаются в 10,7% случаев (парез кишки, острая почечная недостаточность, пузырно-промежностный свищ, стриктура мочеточника, кишечная непроходимость и др.) [7].

Таким образом, лечение пациентов с местно-распространенными, рецидивными и осложненными формами опухолей органов малого таза остается сложной хирургической задачей, основным вариантом решения которой является выполнение комбинированных вмешательств различного объема. Проведение подобных операций сопровождается высокой частотой развития осложнений и послеоперационных летальных исходов.

1.2 Протоколы ускоренного выздоровления в хирургии органов малого таза

1.2.1 Протоколы ускоренного выздоровления (ПУВ) в хирургии опухолей органов малого таза

В 1995 году Henrik Kehlet и соавт. предложили изменить тактику периоперационной медицинской помощи пациентам при проведении резекции толстой кишки. Предложенный ими набор компонентов стал основой для дальнейшего развития так называемых протоколов ускоренного выздоровления (ПУВ, английский эквивалент – Enhanced recovery after surgery, ERAS), которые в настоящее время приобрели большое распространение в различных областях хирургии [72, 75, 76, 97, 153, 156, 162, 169]. Следует отметить, что во многих областях хирургии ПУВ становятся стандартом периоперационного ведения пациентов [62, 94, 177]. Представлены рекомендации по ПУВ у пациентов с колоректальным раком [96] и онкогинекологическими заболеваниями [97].

Основными преимуществами ПУВ являются снижение частоты послеоперационных осложнений и продолжительности госпитализации, улучшение качества жизни пациентов после операции, а также снижение прямых и непрямых затрат на лечение [153]. Таким образом, ПУВ обладает как клинической, так и экономической эффективностью [45].

В настоящее время выделяют более 20 компонентов ПУВ, однако вклад каждого из них в достижение клинической эффективности протокола остается недостаточно изученным. Кроме того, показано, что многие традиционно применяемые в клинической практике компоненты ведения пациентов, например, механическая предоперационная подготовка кишечника, не способствуют снижению числа осложнений. Следует также учитывать, что определенная коррекция ПУВ требуется в зависимости от особенностей оперативного вмешательства [72, 153]. Наиболее часто выделяют 3 группы компонентов ПУВ, которые реализуются на предоперационном, интра- и послеоперационном этапах. Конкретный набор компонентов на каждом из этапов существенно варьирует в

различных исследованиях, также разнится доказательная база для каждого из них [72].

1.2.2 Компоненты предоперационного этапа ПУВ

Описанными в литературе компонентами *предоперационного этапа ПУВ* являются [72, 75, 79, 97, 108]:

- отказ от курения и употребления алкоголя;
- коррекция анемии, гипоальбуминемии, сопутствующих заболеваний;
- мультимодальная преабилитация;
- нутритивная поддержка и отказ от предоперационного голодания;
- углеводная нагрузка (насыщенное углеводами питье вечером и утром перед операцией);
- предоставление пациентам и его родственникам детальной информации об особенностях оперативного вмешательства и течении послеоперационного периода;
- отказ от традиционной подготовки кишечника;
- антикоагулянтная терапия и другие методы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений;
- антибиотикопрофилактика, при наличии показаний - антибиотикотерапия.

Одним из традиционных направлений предоперационной подготовки пациентов с онкологическими заболеваниями является тщательное информирование (как в устной, так и в письменной форме) пациента и его родственников об особенностях предстоящего вмешательства, возможных осложнениях и особенностях течения послеоперационного периода с формированием реалистичных ожиданий. Показано, что такое информирование повышает удовлетворенность пациентов результатами лечения, позволяет уменьшить интенсивность болевого синдрома и ускорить восстановление пациентов [107, 142]. Хотя проведение исследований в данной области

представляется затруднительным, в настоящее время тщательное информирование пациентов считается важнейшим компонентом ПУВ на предоперационном этапе [97].

Предоперационная оценка и коррекция сопутствующей патологии также являются стандартным подходом при оказании плановой хирургической помощи. В отношении коррекции анемии и гипоальбуминемии в ряде исследований было показано улучшение исходов оперативных вмешательств, особенно у пациентов пожилого возраста (снижение частоты послеоперационных осложнений на 20%) [72]. Проведение предоперационной нутритивной поддержки также обладает положительным эффектом в отношении снижения продолжительности госпитализации (на 1 послеоперационный койко-день ($p < 0,0001$) и на 2 послеоперационных койко-дня ($p < 0,0005$) в зависимости от сложности оперативного вмешательства) и результатов оперативного лечения (снижение послеоперационных осложнений с 53,3% до 36,2% ($p = 0,0003$)) [44].

Преабилитация представляет собой комплекс мероприятий, направленных на расширение функциональных возможностей организма для повышения готовности к хирургическому вмешательству [86, 157]. У пациентов с колоректальным раком преабилитация, основанная на сочетании дозированных физических нагрузок и нутритивной поддержки, позволяет статистически значимо уменьшить продолжительность госпитализации и ускорить функциональное восстановление пациентов после оперативного вмешательства [68, 123, 168, 155]. По данным опубликованного в 2019 году многоцентрового рандомизированного исследования, преабилитация в течение 4 недель у пациентов с колоректальным раком уменьшает частоту развития послеоперационных осложнений (на 15%), улучшает функциональные исходы и может благоприятно влиять на выживаемость [124]. Разработана программа персонализированной преабилитации для пациенток с онкогинекологическими заболеваниями [151]. Тем не менее, существенной проблемой применения данного подхода остается отсутствие единых унифицированных протоколов преабилитации, что затрудняет ее внедрение в

клиническую практику [139]. Чаще всего в рамках преабилитации рассматриваются следующие вмешательства:

- 1) аэробные упражнения, направленные на увеличение мышечной силы и кардиореспираторной выносливости;
- 2) целенаправленные функциональные упражнения, направленные на минимизацию имеющихся у пациентов нарушений;
- 3) диетические рекомендации;
- 4) психологическая поддержка [163].

Экстраполяция данных, полученных в рамках исследований по оценке эффективности преабилитации у пациентов с колоректальным раком, позволяет предполагать, что данный подход может иметь эффект при онкогинекологических вмешательствах. В Европейских рекомендациях по периоперативному ведению пациентов гинекологического и онкогинекологического профилей 2019 года преабилитация рекомендована у пациентов онкогинекологического профиля с уровнем доказательности эффективности – С [97].

Следует отметить, что современные ПУВ рекомендуют отказ от традиционной предоперационной механической подготовки кишечника [72, 97]. Применение механической подготовки кишечника основано на теоретическом предположении о возможности снижения частоты послеоперационных инфекционных осложнений и развития несостоятельности анастомоза при резекции кишки. Однако показано, что механическая подготовка кишечника может способствовать развитию дегидратации и электролитных нарушений, а также увеличивать риск развития делирия на 32,5% [120]. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях и мета-анализах показано, что предоперационная механическая подготовка кишечника у пациентов с вмешательствами на толстой кишке не влияет на частоту развития осложнений (в том числе, несостоятельности анастомоза и других ИОХВ), повторных операций и летальных исходов [49, 131, 154]. В то же время анализ ретроспективных данных показал, что при вмешательствах на толстой кишке комбинация предоперационной пероральной антибактериальной терапии и механической подготовки кишечника

может приводить к снижению срока госпитализации в стационаре ниже медианной (отрицательная биномиальная регрессионная оценка = $-0,1159$; $p < 0,0001$) и меньшему количеству повторных госпитализаций в течение 30 дней (отношение шансов (ОШ) = $0,81$; 95% ДИ, $0,68-0,97$) [130]. В последующем было установлено, что этот эффект достигается за счет пероральной антибактериальной терапии, при этом изолированная механическая подготовка толстой кишки не дает преимуществ [56]. В опубликованном в 2021 году крупном ретроспективном исследовании из Южной Кореи с включением более 20 тысяч пациентов было показано, что комбинация механической подготовки кишечника с пероральной антибактериальной терапией пациентов с колоректальным раком снижает частоту развития ИОХВ ($2,9\%$ против $9,4\%$, $p < 0,001$), продолжительность госпитализации ($11,7 \pm 5,5$ против $13,5 \pm 7,3$ дней, $p < 0,001$) и стоимость лечения (7414 ± 2762 долларов против 7791 ± 3235 долларов, $p < 0,001$) по сравнению с только механической подготовкой кишечника [119].

В гинекологической хирургии данных об эффективности предоперационной механической подготовки кишечника меньше по сравнению с такими исследованиями в колопроктологии, однако в ряде работ было показано, что при минимально-инвазивных вмешательствах подготовка кишечника не обеспечивает статистически значимых преимуществ [37, 171, 183]. В нескольких исследованиях было показано, что отказ от предоперационной механической подготовки толстой кишки в плановой гинекологической хирургии даже при выполнении в рамках операции резекции толстой кишки сопровождается низким риском развития несостоятельности анастомоза и инфекционных осложнений [32, 79]. В 2022 году были опубликованы результаты исследования, показавшего отсутствие преимуществ от предоперационной подготовки кишечника у пациенток с распространенным РЯ и сделан вывод о необходимости отказа от нее [63]. В настоящее время в рекомендациях по применению ПУВ у онкогинекологических пациентов указывается на необходимость отказа от механической подготовки толстого кишечника. Некоторые авторы считают, что при планировании комбинированных вмешательств с резекцией толстой кишки целесообразно

рассмотреть возможность назначения предоперационной пероральной антибактериальной терапии без механической подготовки толстого кишечника [97].

В рамках предоперационной подготовки рекомендовано прекращать прием пищи за 6-12 часов и прием жидкости за 2 часа до плановой операции. Безопасность такого подхода была показана в целом ряде рандомизированных исследований [46, 129]. Рекомендуется прием жидкости, богатой углеводами, вечером и утром перед операцией с целью снижения послеоперационной инсулинорезистентности, а также частоты развития тошноты и рвоты [44, 67, 100]. По данным Smith M.D. и соавторов, прием богатого углеводами напитка перед операцией улучшает восстановление функции кишечника и уменьшает продолжительность пребывания пациентов в стационаре, хотя и не влияет статистически значимо на частоту развития послеоперационных осложнений [140]. Следует отметить, что улучшение клинических исходов операции при приеме перед операцией насыщенной углеводами жидкости было показано при проведении вмешательств на толстой кишке [143].

Важнейшим компонентом предоперационной подготовки пациентов с опухолями малого таза является профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Риск развития у данной группы тромботических осложнений достигает 38% при РЯ, особенно высокий риск наблюдается при проведении неoadъювантной химиотерапии и у пациенток с ожирением [72, 105]. Убедительно показано, что антикоагулянтная терапия должна начинаться на предоперационном этапе до индукции анестезии [97]. Применение такого подхода позволяет снизить частоту развития тромбоза глубоких вен голени с 8% до 1% у пациентов с гинекологическими опухолями, а также статистически значимо снизить частоту летальных исходов вследствие венозных тромбоэмболических осложнений без увеличения риска развития кровотечений [66, 143].

Для профилактики развития инфекционных осложнений целесообразно проведение антибиотикопрофилактики. ИОХВ развиваются при онкогинекологических операциях с частотой до 30% и являются одной из ведущих

причин неблагоприятных исходов [164]. Назначение антибиотиков широкого спектра (активных в отношении как аэробных, так и анаэробных бактерий) за 60 минут до начала операции приводит к статистически значимому снижению частоты развития раневой инфекции [55]. При продолжительности операции более 3 часов целесообразно интраоперационное введение антибиотиков. Чаще всего с целью антибиотикопрофилактики используются цефалоспорины [97].

1.2.3 Компоненты интраоперационного этапа ПУВ

Основными *интраоперационными компонентами ПУВ* являются [72, 79, 97, 108, 75]:

- применение комбинированной анестезии (наркоз в сочетании с эпидуральной анестезией);
- контроль гликемии и поддержание нормотермии;
- оптимизация инфузионной терапии;
- применение при возможности мини-инвазивного доступа;
- отказ от постановки назогастрального зонда;
- использование минимального количества дренажей.

Инфузионная терапия, безусловно, является одним из важнейших компонентов периоперационного ведения пациентов при проведении хирургических вмешательств умеренного и высокого риска [18]. Показано, что как гипо-, так и гиперволемиа ассоциированы с увеличением частоты развития осложнений [65, 77]. В настоящее время принятым подходом является целе-ориентированная инфузионная терапия, подразумевающая определение программы периоперационной инфузионной терапии на персонализированной основе в соответствии с волемическим статусом пациента [18, 64, 118]. Показана целесообразность отказа от либеральной (избыточной) инфузионной терапии, которая достоверно ассоциируется с повышением риска развития осложнений [112]. Внедрение ПУВ с целе-ориентированной инфузионной терапией, по данным одного из исследований, приводит к статистически значимому уменьшению

объема вводимых внутривенно растворов (с 1410 мл до 970 мл) у пациентов гинекологического профиля, что подтверждает избыточность инфузионной терапии при использовании стандартного подхода [78].

Для уменьшения выраженности операционной травмы, воспалительного и иммунного ответа на хирургическую агрессию целесообразно использовать минимально-инвазивные подходы, в частности, лапароскопический доступ, во всех случаях, когда это возможно для успешного выполнения запланированного объема вмешательства [72, 75]. Хотя изначально ПУВ разрабатывались для стандартной открытой хирургии, появляется все больше данных о применимости данного подхода в лапароскопической хирургии. Более того, сам факт замены открытой операции на лапароскопическую может вносить значимый вклад в улучшение исходов, в частности, приводя к уменьшению кровопотери, потребности в анальгетиках, продолжительности госпитализации и улучшению функционального статуса пациента [104, 110].

Еще одним важным компонентом ПУВ является отказ от рутинной установки назогастрального зонда и минимизация количества дренажей [97]. У пациентов с вмешательствами на толстой кишке установка назогастрального зонда не влияет на частоту развития несостоятельности анастомоза и риск развития легочных осложнений. Также показано, что установка дренажей у всех пациентов не влияет на частоту осложнений, но значительно усложняет раннюю мобилизацию пациентов и увеличивает продолжительность госпитализации [43]. При необходимости установки дренажей их количество рекомендовано минимизировать [158].

1.2.4 Кровосбережение как компонент ПУВ

Анемия чрезвычайно часто осложняет развитие онкологического процесса, приводя к различным неблагоприятным последствиям. По результатам исследования ECAS (European Cancer Anaemia Survey, 2019), анемия у онкологических пациентов развивается с частотой от 39,3% (на момент

установления диагноза) до 67,0% (в процессе специфического противоопухолевого лечения).

Массивная до- и послеоперационная кровопотеря является самостоятельным фактором риска неблагоприятных исходов терапии, включая влияние на течение основного заболевания, длительность интенсивной терапии, среднюю продолжительность пребывания в стационаре, частоту переливания крови и смертность [112]. Интраоперационная кровопотеря часто сопровождает комбинированные хирургические вмешательства на органах малого таза. Такие пациенты часто требуют массивного переливания компонентов крови, которое обычно определяют как трансфузию более 10 ед. упакованных эритроцитов в течение 24 ч [99].

Наиболее очевидным способом минимизировать потери крови, вне всякого сомнения, является детальное планирование и тщательное выполнение хирургических процедур с использованием кровосберегающих технологий [93]. Предотвращение переохлаждения в ходе операций является еще одним базовым принципом снижения объема потери крови [172]. Различные топические гемостатические средства, включая фибриновые герметики, препараты на основе тромбина и желатина, пластыри на основе коллагена или окисленной целлюлозы, полисахаридные сферы и другие материалы могут быть использованы для остановки диффузных хирургических кровотечений низкой интенсивности у онкологических пациентов [93, 172]. В случаях, когда ожидается возникновение кровотечения в объеме >500 мл, рекомендуется применение аппаратов возврата крови [38].

1.2.5 Послеоперационные компоненты ПУВ

Компонентами *послеоперационного этапа ПУВ* являются [41, 72, 97]:

- ограничение использования опиоидных анальгетиков;
- раннее удаление катетера из мочевого пузыря и удаление дренажа;
- раннее энтеральное питание;

- рестриктивный режим инфузионной терапии;
- максимально ранняя вертикализация и активизация пациентов.

Общей тактикой периоперационного ведения пациентов в настоящее время является ограниченное использование опиоидных анальгетиков. Несмотря на высокую эффективность, опиоиды увеличивают риск развития таких осложнений, как угнетение сознания, тошнота и рвота, дыхательные нарушения и др. [72, 158]. Показано, что применение опиоидных анальгетиков ассоциировано с увеличением продолжительности госпитализации пациентов и стоимости лечения [58]. В связи с этим стандартом в настоящее время является мультимодальная периоперационная анестезия с ограниченным использованием наркотических анальгетиков [181].

Важное значение для восстановления пациента имеет раннее начало перорального питания. В случаях, когда возникает необходимость установки назогастрального зонда, показано его максимально раннее удаление для ускорения восстановления функции кишечника и обеспечения возможности приема пищи через рот. В ряде работ показана эффективность иммунообогащенного питания в послеоперационном периоде у пациентов с онкогинекологической патологией и колоректальным раком [44, 138]. У пациенток с онкогинекологической патологией, как и в других областях хирургии, показано, что раннее возобновление энтерального питания (первые 24 часа) приводит к ускорению восстановлению функции кишечника и сокращению продолжительности госпитализации без увеличения частоты развития осложнений (включая пневмонии и несостоятельность анастомоза) [147]. У пациентов с колоректальным раком возобновление энтерального питания в первые сутки является статистически значимым предиктором благоприятной 5-летней выживаемости [111].

К настоящему времени в ряде крупных рандомизированных исследований показана клиническая эффективность ПУВ у пациентов с локализованными формами опухолей органов малого таза. По данным мета-анализа 13 исследований у пациентов с колоректальным раком лапароскопические вмешательства с ПУВ приводят к статистически значимому уменьшению продолжительности

госпитализации (на два койко-дня), ускорению восстановления функции кишечника (первый стул случался раньше на 32 часа) и уменьшению частоты развития осложнений по сравнению с лапароскопическими вмешательствами со стандартным периоперационным ведением (14,8% против 27%). В нескольких исследованиях было показано уменьшение концентрации маркеров воспаления (ИЛ-6, С-реактивный белок) после внедрения ПУВ в рутинную практику в хирургии колоректального рака [108]. В 2019 году также были опубликованы данные, демонстрирующие улучшение показателя 3-летней выживаемости у пациентов, который выполнили элементы ПУВ на 80% при неметастатическом колоректальном раке [59].

В то же время следует отметить, что конкретный набор компонентов ПУВ в значительной степени варьирует у различных исследователей [108]. Кроме того, представлены данные о недостаточной приверженности ПУВ пациентов и медицинских работников, особенно на послеоперационном этапе [173]. Другой проблемой является недостаточная изученность клинической эффективности ПУВ на разных стадиях заболевания и при различном объеме оперативного вмешательства. В недавно опубликованном исследовании показано, что ПУВ применимы у пациентов с колоректальным раком на стадии T4, при этом реализация ПУВ сокращает продолжительность госпитализации без влияния на частоту осложнений [91].

Получены доказательства эффективности ПУВ в онкогинекологии. Наиболее убедительные данные получены в отношении позитивного эффекта ПУВ на продолжительность пребывания в стационаре, что было показано как в серии исследований с историческим контролем [1, 71, 103, 176], так и в ряде рандомизированных клинических исследований [54, 81, 178]. По данным одной из работ, применение ПУВ позволяет уменьшить продолжительность пребывания пациентов в стационаре на 30 % [71]. Полученные в отдельных исследованиях данные были подтверждены в мета-анализе, опубликованном в 2021 году [133]. Важно отметить, что преимущества ПУВ по сравнению со стандартным подходом показаны в отношении как открытых, так и лапароскопических

онкогинекологических вмешательств [178]. Кроме того, в одном из исследований показаны преимущества ПУВ (первый стул на 3 послеоперационный день, меньший послеоперационный койко-день: с 10 до 7 дней, уменьшение стоимости лечения) при местно-распространенном РЯ при проведении расширенных вмешательств с резекцией кишечника [1]. По данным мета-анализа 21 исследования, внедрение ПУВ позволяет снизить частоту осложнений в онкогинекологии на 32% и частоту повторных госпитализаций после вмешательства на 20% [133]. Еще одним важным преимуществом ПУВ в онкогинекологии является увеличение вероятности инициации или возобновления химиотерапии в первый месяц после операции. Так, в одном из исследований показано, что при использовании ПУВ у пациентов с местно-распространенными опухолями женской репродуктивной системы наблюдается 10-кратное увеличение вероятности возобновления химиотерапии в первые 28 дней после циторедуктивной операции по сравнению со стандартным подходом [74].

1.2.6 Экономическая составляющая ПУВ

Кроме непосредственного влияния на клинические результаты, внедрение ПУВ также обладает экономической эффективностью, в частности, за счет уменьшения продолжительности госпитализации пациентов и отказа от использования ряда препаратов и расходных материалов [75]. В 7 исследованиях с применением ПУВ в онкогинекологии показано уменьшение стоимости лечения на 950-8500\$ [45, 97]. По данным мета-анализа внедрение ПУВ в онкогинекологии позволяет снизить затраты на лечение на 2128\$ на пациента [133]. Экономическая целесообразность внедрения ПУВ была показана и в рамках рандомизированного исследования PROFAST (снижение затрат примерно 1,1 тыс. евро на пациента) [84]. Коэффициент возврата инвестиций (англ. – return on investment, ROI – показатель успешности вложенных средств) для внедрения ПУВ составляет 7,3 (N. Thanhetal., 2020). Показано снижение стоимости лечения при использовании протоколов ПУВ у пациентов с колоректальным раком [89, 60]. Хотя конкретные

данные об экономической эффективности внедрения ПУВ могут существенно различаться в разных странах в зависимости от модели оказания медицинской помощи, в целом экономическая целесообразность ПУВ не вызывает сомнений.

В ряде исследований, посвященных изучению влияния ПУВ на стоимость лечения больных при раке толстой кишки, было продемонстрировано увеличение расходов на выполнение операции при использовании дорогостоящей эндовидеохирургической аппаратуры. С другой стороны, снижение количества послеоперационных осложнений и сокращение сроков лечения привело к отсутствию статистически значимых различий по общей стоимости лечения [30, 166]. Так, Ehrlich A. и соавт. в 2015 г. выполнили анализ прямых медицинских затрат на лечение пациентов, перенесших резекции толстой кишки в зависимости от использования лапароскопической хирургии и ПУВ [57]. В проспективную группу исследования были включены 116 пациентов: 73 больным выполнены лапароскопические вмешательства, 43 – открытые. В группу контроля вошли 116 пациентов, отобранных ретроспективно. Продемонстрировано значимое снижение стоимости лечения пациентов, получавших лечение в рамках ПУВ. На сегодняшний день имеется ряд исследований, которые говорят о сокращении затрат при использовании ПУВ в лечении рака толстой кишки [34, 80, 179].

1.3 Выводы по главе 1

Опухоли органов малого таза занимают одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости населения нашей страны. При этом в последние годы отмечается тенденция к росту данного показателя. У значительной части пациентов онкологической процесс при опухолях органов малого таза уже на этапе диагностики имеет местно-распространенный характер, чем и обусловлены сложности при лечении данной категории больных. Неблагоприятный прогноз также обусловлен частым развитием рецидивов и осложнений после проведенного лечения.

В настоящее время общепринятым является проведение комбинированного лечения местно-распространенных опухолей малого таза при сохранении приоритетного значения хирургического метода. Выполнение радикальных вмешательств, включая мультивисцеральные резекции и экзентерации малого таза, позволяет добиться улучшения прогноза при местно-распространенных опухолях малого таза. В то же время такие вмешательства сопровождаются высокой частотой развития осложнений.

Актуальной задачей является совершенствование тактики периоперационного ведения пациентов с местно-распространенными опухолями органов малого таза. В этом контексте перспективным является внедрение протоколов ускоренного восстановления (ПУВ), эффективность которых показана во многих областях хирургии. Применение ПУВ обладает клинической и экономической эффективностью при колоректальном раке и злокачественных опухолях ЖРС, однако возможность применения ПУВ при проведении расширенных и комбинированных операций по поводу местно-распространенных опухолей малого таза остается неизученной. Оценка клинической и экономической эффективности ПУВ при проведении расширенных и комбинированных вмешательств у пациентов с местно-распространенными опухолями малого таза представляется актуальной задачей, решение которой может способствовать улучшению результатов лечения данной группы пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая структура исследования

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).

Нами было проведено сравнительное ретроспективное открытое контролируемое нерандомизированное клиническое исследование.

Проведение исследования было одобрено локальным этическими комитетами ФГБУЗ ДПО РМАНПО МЗ РФ (№ 14 от 12 апреля 2022 года) и МЗ РБ ГАУЗ РКОД (№ 8 от 20 мая 2022 года).

2.2 Критерии включения и невключения

Критерии включения:

1. Письменно оформленное информированное согласие.
2. Возраст пациентов старше 18 лет.
3. Гистологически подтвержденный рак толстой кишки, шейки или тела матки, яичников.
4. Функциональный статус пациентов ECOG 0-2.
5. Степень анестезиологического риска, ASA I-III.
6. Наличие показаний к проведению комбинированной операции на органах малого таза.

Критерии невключения:

1. Отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании.
2. Возраст < 18 лет.
3. Медицинские или психиатрические состояния, которые ставят под угрозу способность пациента объективно оценивать физическое состояние и оценивать переносимость терапии.
4. Наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации.
5. Беременность или кормление грудью.
6. Пациенты с доброкачественными заболеваниями органов малого таза.

2.3 Конечные точки

Первичная конечная точка:

1. Частота возникновения осложнений (несостоятельность анастомоза, нагноение раны, кровотечение, парез кишечника, кишечная непроходимость, послеоперационная пневмония) и их распределение согласно классификации Clavien-Dindo [170].

Вторичные конечные точки:

1. Медиана послеоперационного койко-дня в сутках.
2. Частота развития ИОХВ: нагноение раны, внутрибрюшной абсцесс, несостоятельность анастомоза, перитонит.
3. Связь уровня С-реактивного белка на 2 и 4 послеоперационные сутки с возникновением осложнений.
4. Стоимость лечения пациента в стационаре.
5. Летальность в течение 30-дней после операции.

2.4 Характеристика пациентов и проведенных вмешательств

В соответствии с поставленными целями и задачами нами были проанализированы непосредственные результаты применения стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов при комбинированных операциях по поводу опухолей органов малого таза.

Все пациенты проходили стандартное комплексное предоперационное обследование, включавшее в себя:

1. Предоперационный осмотр врачом – онкологом, анестезиологом, специалистом узкого профиля при наличии показаний (терапевт, кардиолог, невролог, эндокринолог и др.).

2. Лабораторные методы диагностики: общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение группы крови по системе АВ0, определение резус-фактора и фенотипирование, анализ крови на сифилис, ВИЧ, а также вирусные гепатиты В и С для исключения активных инфекционных заболеваний.

3. Инструментальные методы диагностики: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое дуплексное сканирование вен ног, компьютерная томография грудной клетки, живота и малого таза с использованием внутривенного контраста/ПЭТ-КТ, магнитно-резонансная томография органов малого таза.

При обследовании пациентов использовались следующие шкалы:

1. Оценка объективного физического статуса онкологического пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

2. Оценка операционно-анестезиологического риска – ASA (American Society of Anesthesiologists).

3. Оценка тяжести сопутствующей патологии и коморбидного статуса – шкала Чарлсон.

Вышеперечисленные шкалы использовались для оценки риска развития анестезиологических, хирургических осложнений и послеоперационной летальности.

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.

Распределение пациентов по локализации опухолей представлено на рисунках 1–2.

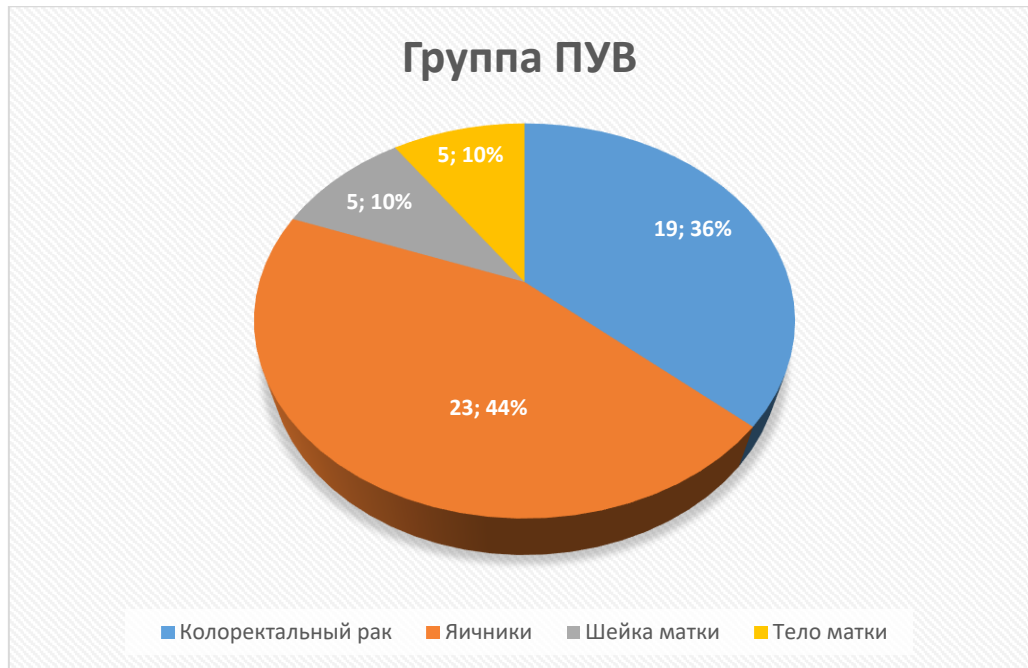


Рисунок 1 – Распределение пациентов по локализации опухоли в группе ПУВ



Рисунок 2 – Распределение пациентов по локализации опухоли в группе контроля

Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, статусу ECOG (Таблица 1). Сумма баллов по шкале Чарлсон была выше в группе ПУВ ($p=0,005$), что свидетельствует о более выраженной коморбидности в группе исследования.

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 ²) (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%), как показано на диаграммах выше. Также необходимо отметить, что у 46% пациентов в группе ПУВ отмечены рецидивные опухоли (Рисунок 3).

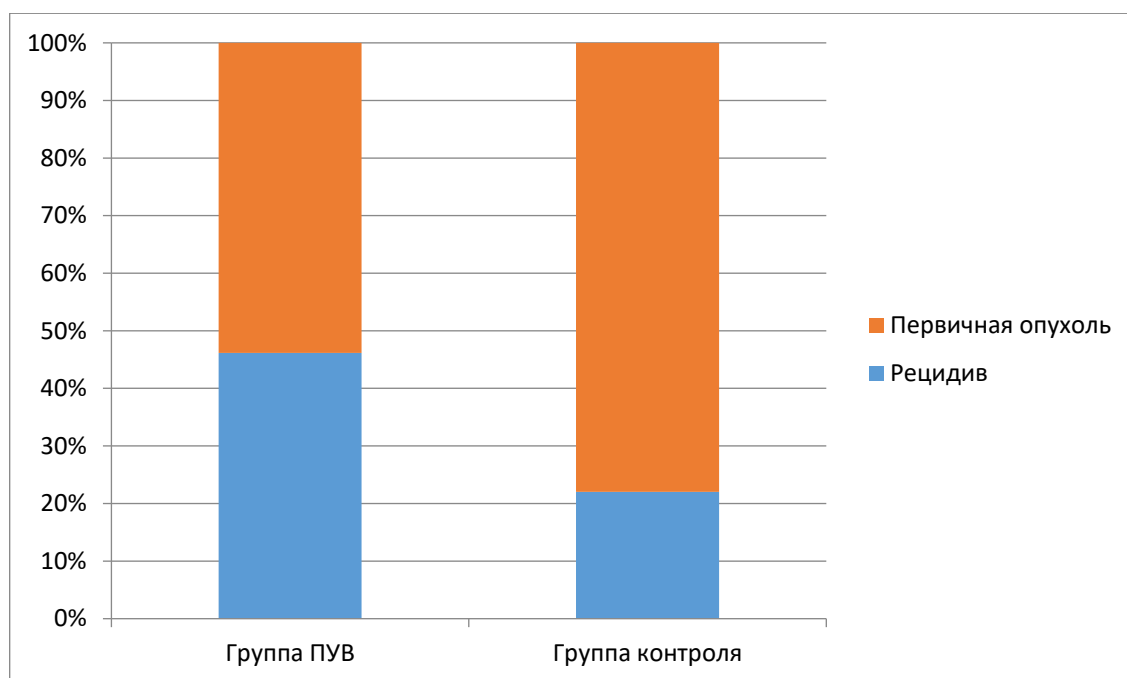


Рисунок 3 – Распределение пациентов по характеру опухоли

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
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.

Нами дополнительно проведен анализ сложности выполненной комбинированной операции в группах исследования по предложенной Aletti G.D. и соавт. [102] для циторедуктивных вмешательств по поводу РЯ классификации (Таблицы 4 и 5).

Таблица 4 – Бальная оценка сложности выполнения комбинированных операций по Aletti G.D.

Компонент операции	Балл
Экстирпация матки с придатками, оментэктомия, тазовая/парааортальная ЛАЭ, тазовая перитонэктомия, абдоминальная перитонэктомия, резекция тонкой кишки	1
Резекция ободочной кишки, резекция диафрагмы, диафрагмальная перитонэктомия, спленэктомия, резекция печени	2
Резекция сигмовидной/прямой кишки с анастомозом	3
Сложность вмешательства	
1 (низкая)	≤3
2 (средняя)	4-7
3 (высокая)	≥8

Таблица 5 – Сложность выполненных операций по классификации Aletti G.D.

Сложность (баллы)	Группа ПУВ (n=52), %	Контрольная группа (n=59), %	Значимость различий (p)
Низкая (≤ 3)	6 (11,5)	29 (49)	0,00002
Средняя (4-7)	39 (75)	29 (49)	0,006
Высокая (≥ 8)	7 (13,5)	1 (2)	0,02

Как видно из приведенных выше данных, несмотря на сопоставимые объемы хирургических операций, вмешательств средней и высокой сложности в группе ПУВ было значительно больше.

При выполнении оперативного вмешательства стремились к достижению оптимального с онкологической точки зрения объема резекции и лимфодиссекции вне зависимости от возрастной группы пациентов. При опухолях ЖРС и наличии показаний выполнялась тазовая или тазовая и парааортальная лимфодиссекция. При колоректальном раке выполнялась D3 лимфодиссекция (обработка 253 группы лимфоузлов у корня нижней брыжеечной артерии).

2.5 Техника выполнения комбинированных хирургических вмешательств при местно-распространенных опухолях органов малого таза

После обработки операционного поля раствором антисептика выполняется срединная лапаротомия. Проводится ревизия брюшной полости и оценка резектабельности опухолевого процесса.

При распространенном РЯ важнейшим этапом является перитонэктомия в областях, пораженных канцероматозом: выделение париетальной брюшины тупым и острым путем с визуальным контролем магистральных сосудов и мочеточников в забрюшинном пространстве. Для достижения полной циторедукции выделяется и удаляется брюшина куполов диафрагмы (при наличии опухолевого поражения).

Особое внимание в ходе перитонэктомии придаем использованию моно- и биполярной коагуляции для работы в «сухом» операционном поле.

Производится мобилизация опухолевого конгломерата малого таза. Первым этапом выделяем сигмовидную и прямую кишку по задней стенке в слое между мезоректальной и пресакральной фасциями, с сохранением при возможности гипогастрального нервного сплетения и его мочепузырных ветвей. Выделяется, клипировается и пересекается на 1-2 см дистальнее устья нижняя брыжеечная артерия. Уровень лигирования нижней брыжеечной вены определяем, ориентируясь на объем резекции сигмовидной кишки и, следовательно, необходимость дополнительной мобилизации нисходящей ободочной кишки и селезеночного угла. Сигмовидная кишка резецируется проксимальнее опухоли на 10 см, однако окончательный объем резекции кишки определяется исходя из степени поражения стенки кишки и ее брыжейки опухолевыми узлами.

Выделяются, клипировываются и пересекаются гонадные сосуды. Мобилизуются мочеточники (при цистэктомии клипировываются и пересекаются проксимальнее опухоли), контролируется их ход до места впадения в мочевой пузырь. Выделяются, клипировываются и пересекаются круглые связки матки ближе к стенке таза. Под контроль берутся общие подвздошные сосуды, визуализируются наружные и внутренние подвздошные сосуды. Визуализируются, клипировываются и пересекаются маточные артерии и вены с двух сторон. При распространении опухоли в запирающее пространство лигируются внутренние подвздошные артерии у устья либо при возможности дистальнее отхождения ягодичной ветви. Поэтапно клипируем и пересекаем притоки внутренней подвздошной вены.

При выполнении цистэктомии дальнейшая мобилизация происходит в предпузырном пространстве до уретры, которая клипировывается и пересекается. Когда ситуация не требует цистэктомии, производится мобилизация мочевого пузыря от тела, шейки матки и влагалища. Обнажаются паравезикальное и параректальное пространства с обеих сторон. Выделяются боковые стенки мочевого пузыря и, при необходимости, латеральный параметрий. Визуализируется ход дистальной трети мочеточников. Выполняется кольпотомия, далее пересекается прямая кишка с

использованием сшивающего аппарата. Опухолевый конгломерат удаляется единым блоком. Выполняется ушивание культи влагалища непрерывным швом.

При выполнении тазовой лимфаденэктомии, лимфатические узлы выделяются, начиная от общих подвздошных сосудов и нижней полой вены до уровня бифуркации подвздошных сосудов, включается группа пресакральных лимфоузлов. Производится выделение и удаление лимфоузлов вдоль общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов с визуализацией запирающего нерва. При показаниях, выполняется парааортальная лимфаденэктомия от правой и левой почечных вен.

Объем оперативного вмешательства при различных видах операций представлен на рисунке 4.

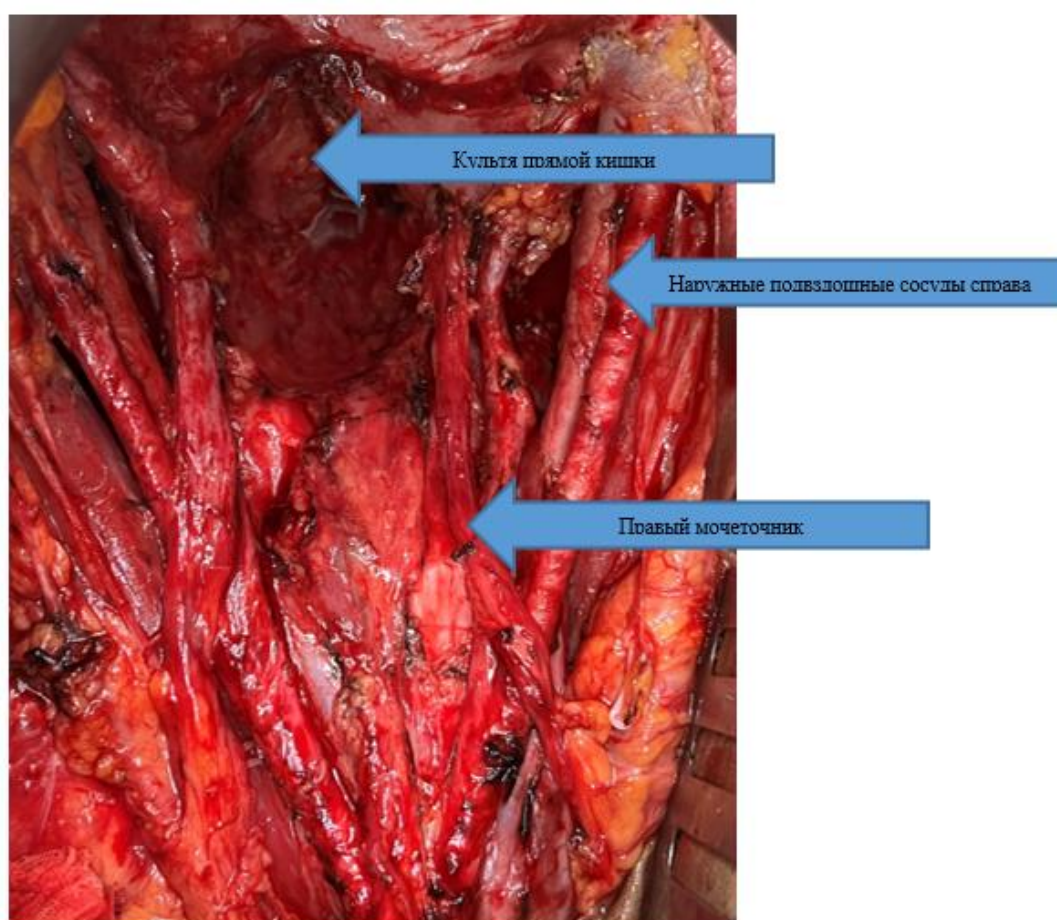


Рисунок 4 – Вид малого таза после задней супралевавторной экзентерации, перитонэктомии и тазовой лимфодиссекции у пациентки с распространенным раком яичников

Стадию опухолевого процесса определяли по результатам клинического обследования и патологоанатомического исследования удаленного препарата.

Все оперативные вмешательства в группах выполнены открытым способом.

Оценка послеоперационных осложнений лечения проводилась по шкале Clavien-Dindo:

I ст. – осложнения не требовали лечения.

II ст. – консервативная терапия осложнений.

IIIА ст. – инвазивное лечение осложнений (мини-инвазивные пунктирно-дренирующие вмешательства).

IIIВ ст. – инвазивное лечение осложнений (повторное хирургическое вмешательство).

IVА ст. – моноорганная недостаточность (например, почечная или церебральная).

IVВ ст. – полиорганная дисфункция.

V ст. – смерть пациента.

2.6 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 [26, 42, 95, 97].

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. Прием пищи прекращался за 12 ч до операции, жидкости – за 2 ч до операции. В течение суток перед операцией пациентам рекомендовали обильное, насыщенное углеводами питье.

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

4. Антибиотикопрофилактика (переход к антибактериальной терапии при наличии факторов риска, прежде всего, инфекции мочевыводящих путей или распада опухоли); 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 гипогастрального 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). Кормление больных со вторых или третьих суток после операции.

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.

Мы не стремились добиться обязательного выполнения всех компонентов представленного выше ПУВ, ориентируясь на индивидуальные особенности пациента и сложность оперативного вмешательства. У пациентов с активным инфекционным процессом (параканкротный абсцесс, восходящая мочевиная инфекция и др.) проводилась не антибиотикопрофилактика, а антибактериальная терапия с учетом результатов посева на антибиотикорезистентность.

Общение и информирование пациента и родственников о предстоящей операции происходило на амбулаторном этапе. Осмотр анестезиолога также проводился амбулаторно на догоспитальном этапе. При необходимости дополнительной нутритивной предоперационной подготовки, пациенту

выдавались соответствующие рекомендации с указанием особенностей высококалорийного питания и комплексом физических упражнений.

После окончания операции пациента экстубировали в операционной на операционном столе или, в редких случаях, в ближайшие часы в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

После оперативного вмешательства все пациенты были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Регистрировалась продолжительность пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после проведенного оперативного лечения, факт установки назогастрального зонда, продолжительность и объем инфузионной терапии, сроки удаления мочевого катетера, эпидурального катетера, центрального венозного катетера и дренажей из брюшной полости. Отмечались сроки начала энтерального питания, восстановления функций ЖКТ (аускультативно, отхождение газов, первый стул). При возникновении признаков системной воспалительной реакции в виде гипертермии, лейкоцитоза, повышения СРБ, проводился клиничко-лабораторный мониторинг, и при необходимости, углубленное обследование пациента (УЗИ, КТ с внутривенным контрастным усилением и проктографией). Антибактериальная терапия назначалась по показаниям по согласованию с клиническим фармакологом.

Пациенты получали мультимодальное обезболивание (продленная эпидуральная анальгезия со скоростью введения препарата 4 мл в час, НПВС, парацетамол 500 мг 4 раза в сутки внутривенно капельно, нефопам 20 мг внутривенно капельно, в т.ч. для прибора контролируемой пациентом анальгезии(КПА)) (Рисунки 5–6). Эпидуральный катетер удалялся на третий послеоперационный день. Активизация пациента проводилась в день оперативного вмешательства на фоне адекватного мультимодального обезболивания. С первых послеоперационных суток пациент активизировался в пределах палаты.



Рисунок 5 – Эластомерная помпа для продленной эпидуральной аналгезии



Рисунок 6 – Аппарат для контролируемой пациентом аналгезии (КПА)

Также в рамках ПУВ пациенты начинали раннее пероральное питание с первых послеоперационных суток. В день операции пациент получал воду и жидкое питание. С первого послеоперационного дня пациент постепенно переходил на общий или диабетический стол. Противопоказанием к раннему пероральному питанию было развитие послеоперационного пареза кишечника. Для

оценки восстановления функций ЖКТ в послеоперационном периоде использовались такие параметры как восстановление перистальтики, отхождение газов, акт дефекации.

Для ранней диагностики послеоперационных осложнений инфекционного характера в группе ПУВ использовалась оценка уровня С-реактивного белка в динамике: методика ранее показала свою эффективность в колоректальной хирургии [26]. Мы использовали контроль С-реактивного белка на второй и четвертый послеоперационные дни, так как именно динамика роста уровня СРБ наряду с его абсолютной величиной позволяет заподозрить инфекционное осложнение у послеоперационного пациента.

Критерии выписки были следующими:

1. Отсутствие гипертермии в течение 3 суток.
2. Контроль болевого синдрома с помощью НПВС.
3. Диета без ограничений.
4. Восстановление функции желудочно-кишечного тракта.
5. Полная мобилизация пациента.
6. Пероральный прием пищи и лекарств.
7. Адекватный диурез.

2.7 Статистический анализ

Методы статистического анализа

При анализе количественных данных проведено предварительное тестирование переменной на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения для сравнения групп применен t-тест. В случае логарифмического нормального распределения t-тест применен к логарифмическому преобразованию исходного параметра. При отклонении от нормального распределения и логарифмического нормального распределения использован U-критерий Манна-Уитни. При сравнении частот для категориальных данных использован точный тест Фишера.

Для данных, имеющих временную структуру (например, количество дней, проведенных в стационаре после операции) построены модели Каплана-Майера, для сравнения которых использован лог-ранк тест. Для оценки отношения рисков (hazard ratio) использована регрессия Кокса для многофакторной модели пропорциональных рисков.

Для анализа изменения непрерывных параметров, связей между ними и факторов риска использован ковариационный анализ для обобщенной линейной модели (ANCOVAGLM).

Для анализа и сравнения вероятностей наступления неблагоприятных событий, а также для оценки отношений шансов (odds ratio) использована модель многофакторной логистической регрессии. Для оценивания качества модели проведен ROC-анализ.

Графическое представление результатов производилось с использованием диаграмм размаха и столбовых диаграмм.

При подсчете фармако-экономической составляющей работы проведена оценка ковариат исхода в основной группе лечения методом логлинейной регрессии в отношении исхода «Общие затраты на госпитальный этап лечения» с параметрами пола, возраста, ИМТ, ECOG, индекса коморбидности Чарлсон, суммарного балла Чарлсон, продолжительности операции. Для выбранных параметров проанализирован характер распределения одновыборочным критерием Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лильефорса. На основании представленной информации проведена районированная выборка из основной группы до размера контрольной группы. Использован t-критерий Стьюдента для независимых выборок для оценки различий между исходными параметрами.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты внедрения протокола ускоренного выздоровления

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 6.

Таблица 6 – 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 кровопотеря и количество гемотрансфузий 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.

3.2 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 7.

Таблица 7 – Послеоперационные осложнения

Осложнения, абс. (%)	Группа ПУВ (n=52)	Контрольная группа (n=59)	Значимость различий (P)
Инфекция послеоперационной раны	3 (5,7)	12 (20,3)	0,028
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 8.

Таблица 8 – 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

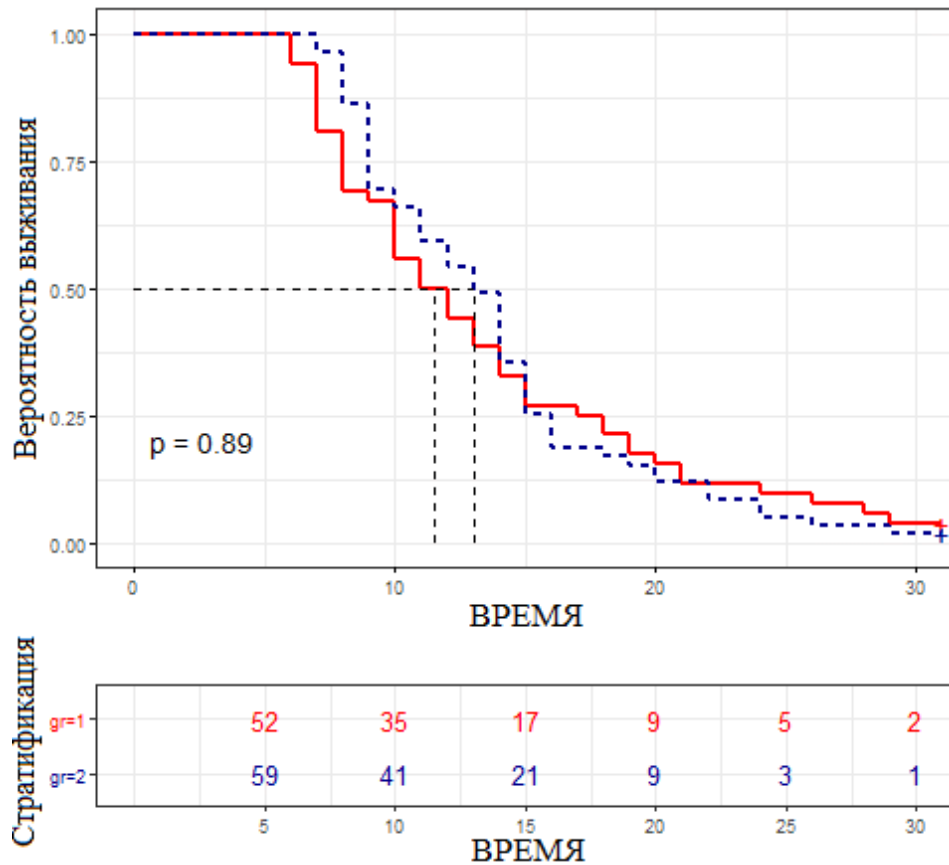
Как видно из приведенных таблиц данных, в контрольной группе было отмечено значимо большее число «легких» осложнений по Clavien–Dindo, которые не требовали повторного хирургического вмешательства: инфицирование послеоперационной раны развилось у 3 (5,7%) пациентов в группе ПУВ против 12 (20,3%) в группе 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.

3.3 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 7.

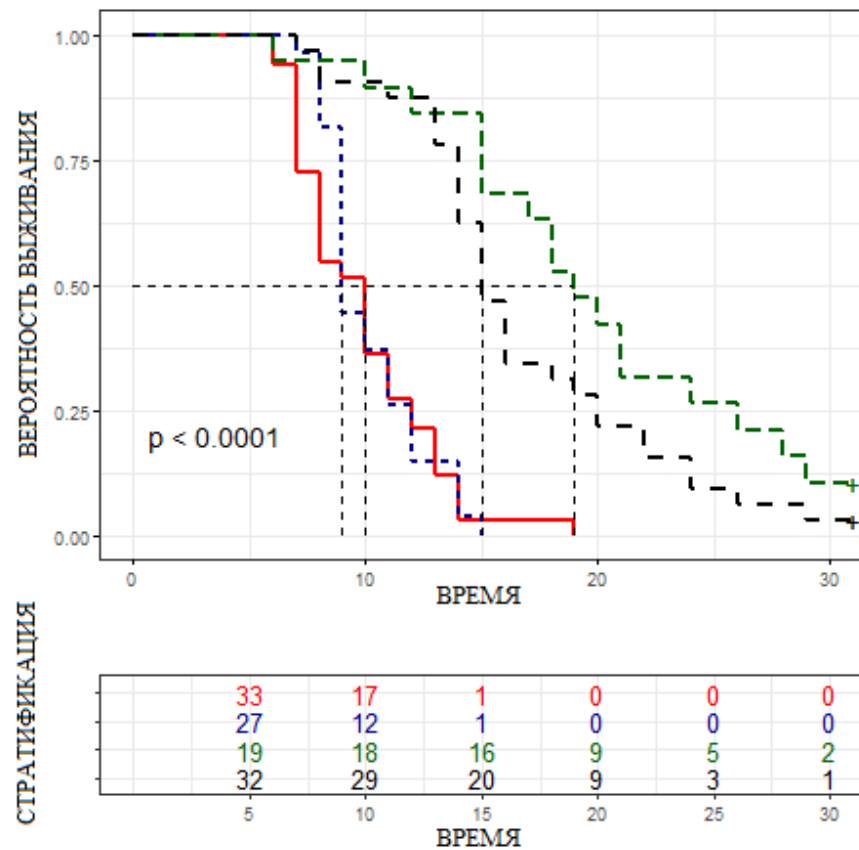


Красная линия – ПУВ. Синяя пунктирная линия – группа контроля

Рисунок 7 – Послеоперационный койко-день в группах исследования

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

Также был проведен анализ длительности послеоперационного койко-дня у пациентов с послеоперационными осложнениями и без послеоперационных осложнений. График представлен на рисунке 8.



Красная линия – группа ПУВ без осложнений. Синяя пунктирная линия – группа контроля без осложнений. Зеленая пунктирная линия – группа ПУВ с осложнениями. Черная пунктирная линия – группа контроля с осложнениями

Рисунок 8 – Послеоперационный койко-день в группах исследования в зависимости от наличия или отсутствия осложнений

График демонстрирует статистически значимое различие длительности послеоперационного койко-дня между неосложненными и осложненными пациентами в группах. Медианный койко-день в группе ПУВ у неосложненных пациентов составил 9, в группе контроля – 10. Медианный койко-день у осложненных пациентов в группе ПУВ составил 19, в группе контроля 15. Сравнение длительности послеоперационного пребывания на койке в группах пациентов с осложнениями не показало статистически значимого различия ($p=0,094$).

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 9.

Таблица 9 – 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 больший 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 10.

Таблица 10 – 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 9. ROC-кривая обладает следующими характеристиками: AUC = 0,743, чувствительность = 0,529 и специфичность = 0,85.

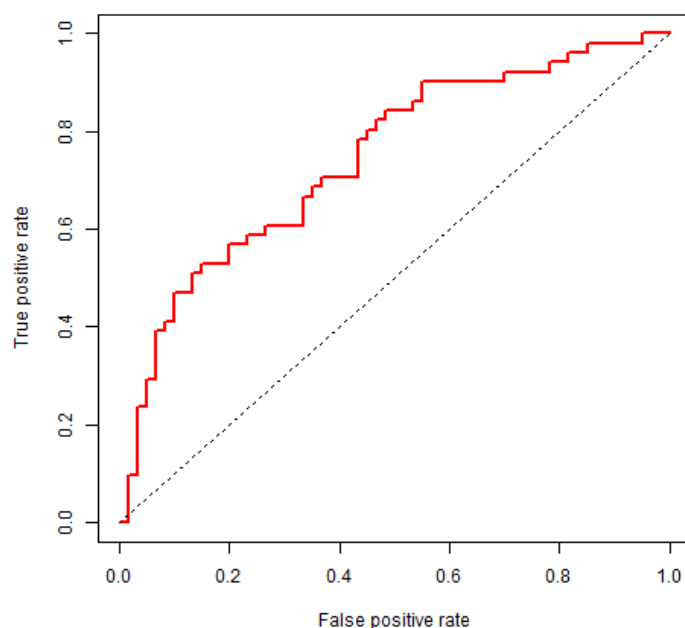


Рисунок 9 – ROC кривая сравнения частоты возникновения послеоперационных осложнений

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 11.

Таблица 11 – 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 10. 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.

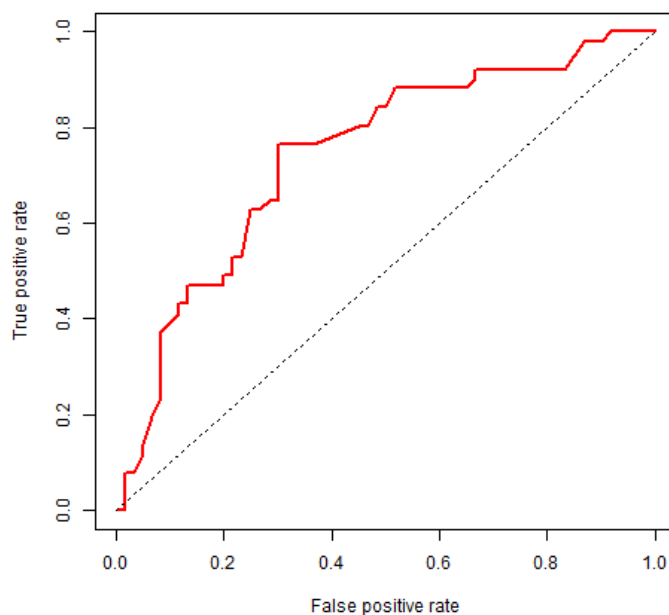


Рисунок 10 – ROC-кривая упрощенной модели риска возникновения послеоперационных осложнений (принадлежность к группе контроля, пол, длительность операции)

Сравнение двух кривых отображено на рисунке 11.

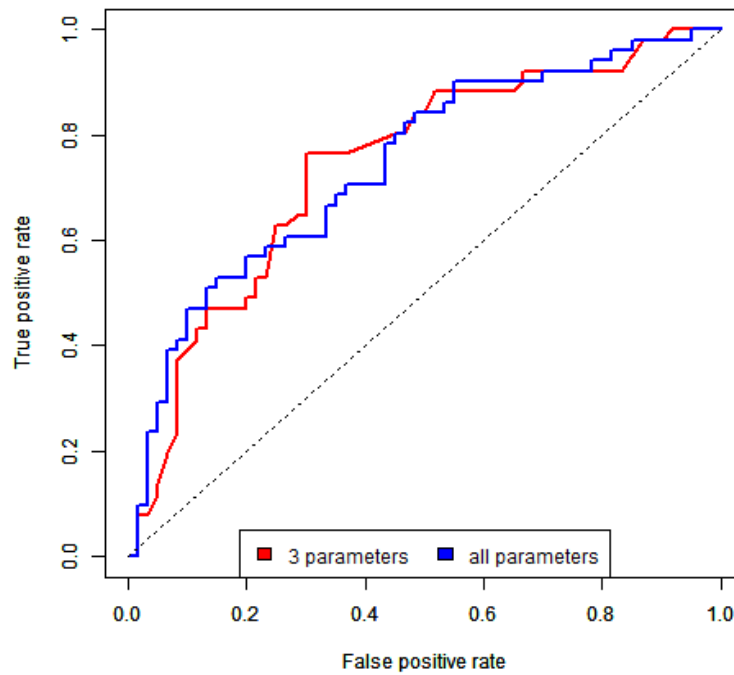


Рисунок 11 – Сравнение двух ROC-кривых для стандартной и упрощенной предикторной модели развития послеоперационных осложнений

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.

3.4 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.

Частота осложнений для таких подгрупп приведены на рисунке 12 и в таблице 12.

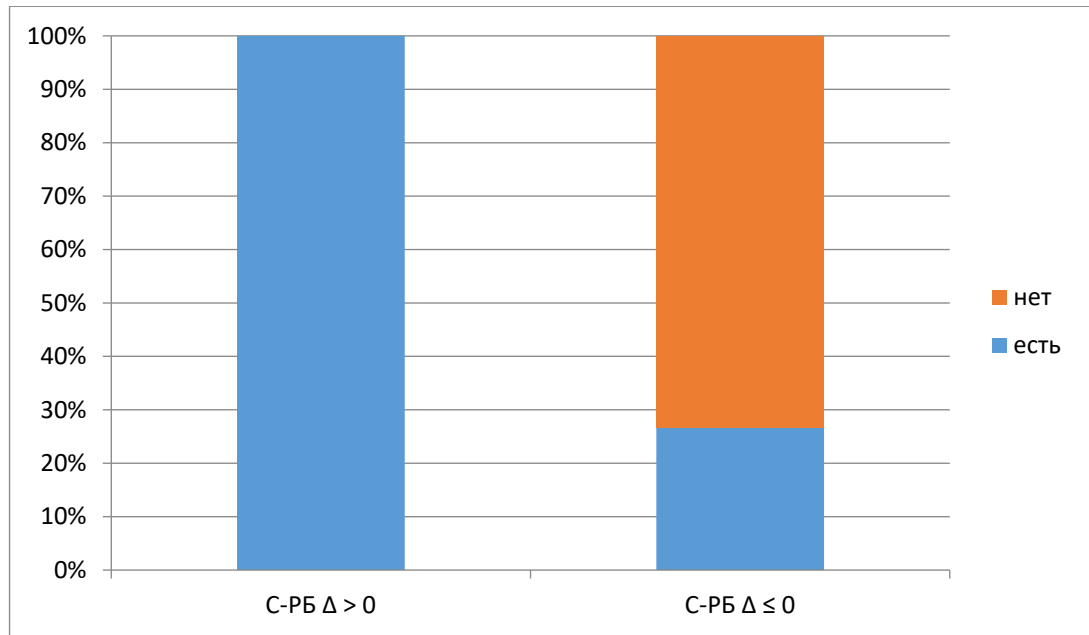


Рисунок 12 – График осложнений в группе ПУВ в зависимости от динамики СРБ

Таблица 12 – 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.

3.5 Соблюдение компонентов протокола

Учитывая разнородность пациентов в группе исследования, выполнение отдельных компонентов ПУВ определялось локализацией опухоли и особенностями пациента. Развитие послеоперационных осложнений не приводило к отказу от основных компонентов протокола: ранней активизации, мультимодальной анальгезии, раннего начала питания – при отсутствии клинических противопоказаний к их выполнению.

На предоперационном этапе у всех пациентов (100%) соблюдались следующие компоненты протокола: детальное информирование больного и его родственников, профилактика ТЭО, антибиотикопрофилактика/антибиотикотерапия при показаниях. Подготовка кишечника к операции проводилась строго у пациентов, которым была запланирована передняя резекция прямой кишки с формированием превентивной стомы (n=7; 13,5%). Подготовка кишечника не проводилась у 86,5% пациентов. Антибиотикопрофилактика (введение антибиотика за 30 минут до разреза и повторное введение при длительности операции >3 ч) проведена у 38 пациентов (73%). Причиной проведения антибактериальной терапии в периоперационном периоде являлись осложнения 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. Отказ от предоперационного голодания и прием 200-400 мл жидкости за 2 ч до начала анестезии строго соблюдался (100%).

Интраоперационно стремились к профилактике гипотермии. В рамках протокола рутинно применяли подогревающие матрасы и конвекционные устройства для обогрева пациентов. У 96% пациентов температура тела не опускалась ниже 36° С.

В группе ПУВ экстубации на операционном столе удалось добиться у 44 пациентов (85%), у остальных 15 % экстубация была выполнена в первые 2–3 часа после окончания вмешательства.

Все пациенты получили комплексную мультимодальную аналгезию без использования опиоидов. В ходе исследования не было зафиксировано осложнений, связанных с длительной эпидуральной анальгезией. Также применялось внутримышечное введение трамадола в дозе 100 мг. Наркотические анальгетики (морфин, промедол) использовались только в случае неэффективности всех перечисленных методов обезболивания и при дислокации эпидурального катетера, что произошло у двух пациентов

Вертикальное положение пациента в день операции было достигнуто у 19 (37%) пациентов. Основным противопоказанием для ранней вертикализации считалось применение вазопрессоров в первые часы после операции. После вертикализации осуществлялось постепенное увеличение двигательной активности пациента, принимая во внимание особенности проведенного вмешательства и состояние пациента.

После проведенной операции пациент начинал пить в день вмешательства, а на следующий день переходили на щадящее или диабетическое питание, с последующим переводом на обычный рацион при отсутствии послеоперационных осложнений. Основным фактором, препятствующим раннему началу питания, был парез кишечника, который наблюдался у двух (3,8%) пациентов.

3.6 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 13. Группы оказались сопоставимы по первичной локализации опухоли: рак толстой кишки – 5 из 16, опухоли женских половых органов 11 из 16. Подбор пар позволил устранить большинство различий между группами, за исключением среднего числа удаленных органов: в группе исследования у 12 из 16 пациентов было выполнено удаление 3 и более пораженных органов.

Таблица 13 – 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)	0,04
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%)	0,01

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнены комбинированные оперативные вмешательства, то есть резекция двух или более органов,

вовлеченных в опухолевый процесс. В группе ПУВ объемы вмешательства были следующими: 5 пациентам с опухолями прямой и сигмовидной кишки проведено 3 задних экзентерации, расширенных за счет резекции участка тонкой (1) или ободочной (2) кишки, также 2 пациентам выполнены резекции прямой кишки, расширенные за счет удаления участка тонкой и ободочной кишки, соответственно. Пациентке с рецидивом рака шейки матки и ректо-вагинальным свищом выполнена задняя экзентерация малого таза. Наконец, при раке яичников выполнено 6 комбинированных циторедуктивных операций, включавших в себя заднюю экзентерацию, перитонэктомию и резекцию иных пораженных органов, а также 4 операции по удалению рецидивных опухолей, включавших резекцию прямой кишки, культы влагалища и ряда других органов. В группе контроля 8 пациентам была выполнена задняя экзентерация малого таза, 7 пациентам – комбинированная операция с резекцией толстой кишки.

Летальных исходов в послеоперационном периоде не было. Осложнения в послеоперационном периоде были отмечены у 7 из 16 пациентов в группе ПУВ и 8 из 16 больных в группе контроля. В том числе в группе ПУВ инвазивные методы коррекции осложнений (повторные операции) применялись у 3 пациентов: у 1 пациента по поводу несостоятельности толстокишечного анастомоза, 1 – по поводу перфорации ободочной кишки, 1 – релапароскопия по поводу спаечной кишечной непроходимости. В группе контроля повторные операции также проведены 3 пациентам: 1 – по поводу некроза стомы, 1 – по поводу перфорации мочевого пузыря, 1 – по поводу перфорации тонкой кишки. Непосредственные результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Клинические результаты лечения пациентов

	ПУВ (n=16)	Контроль (n=16)	Различия (P)
Длительность операции, мин (медиана ±ст. откл., мин-макс)	270±112, 150-560	300±105, 130-450	0,7
Объем кровопотери, мл (медиана ±ст. откл., мин-макс)	200±70, 50-300	500±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 15.

Таблица 15 – 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

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.

3.7 Отдаленные результаты исследования

Для подтверждения онкологической безопасности разработанного нами ПУВ исследованы отдаленные результаты лечения пациентов, страдавших раком толстой кишки (группа ПУВ, n=19; контроль, n=45). Медиана наблюдения в данной когорте составила 34,8 (0,5-59,3) месяца.

Отдаленные результаты в группах исследования по колоректальному раку представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов в группах контроля и исследования по колоректальному раку

Показатель*	Группы	3 год (95% ДИ)	Медиана, мес.
ОВ	Контрольная	53,8 (40,3-72)	36,5
	ПУВ	62,7 (42,7-92,1)	Не дост
ОВК(к)	Контрольная	66,5 (52,7-84,1)	47,3
	ПУВ	72,1 (51,7-100)	Не дост
ВБП	Контрольная	46,4 (32-67)	26,1
	ПУВ	36,1 (18,3-77,1)	15,5

Время без прогрессирования (ВБП) для группы пациентов с колоректальным раком в контрольной группе составило 46,4% (ДИ 95% 32–67) для 3-летнего срока наблюдения против 36,1% в группе ПУВ (ДИ 95% 18,3–77,1), $p=0,16$. График представлен на рисунке 13.

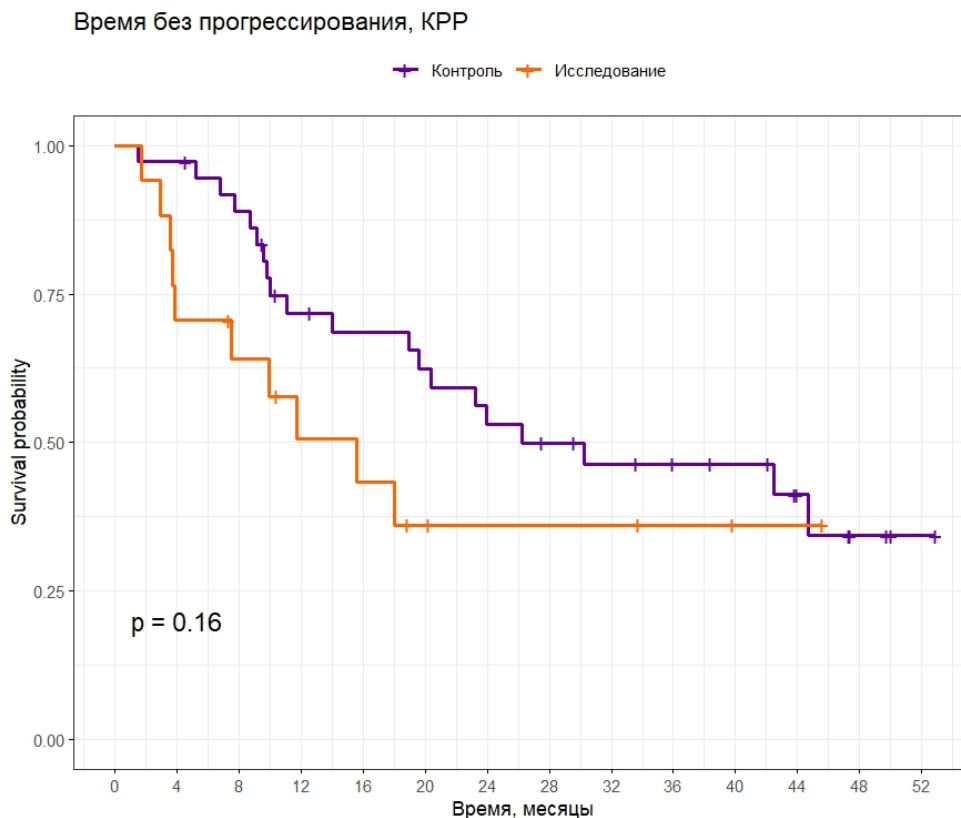


Рисунок 13 – Время без прогрессирования при колоректальном раке в исследуемых группах

Канцер-специфическая выживаемость (ОВК(к)) у пациентов с колоректальным раком при 3-летнем сроке наблюдения в контрольной группе составила 66,5% (ДИ 95% 52,7–84,1) против 72,1% в группе ПУВ (ДИ 95% 51,7–100), $p=0,78$. График представлен на рисунке 14.

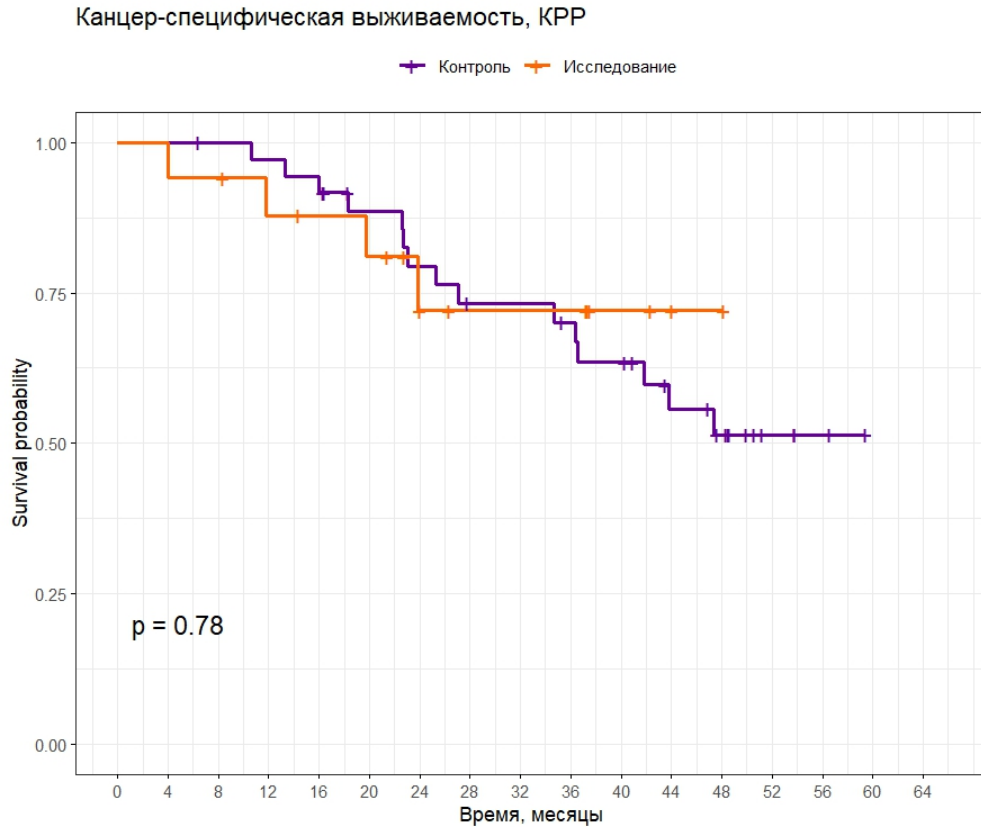


Рисунок 14 – Канцер специфическая выживаемость при колоректальном раке в исследуемых группах

Общая выживаемость (ОВК) для группы пациентов с колоректальным раком в контрольной группе составила 53,8% (ДИ 95% 40,3-72) для 3-летнего срока наблюдения против 72,1% в группе ПУВ (ДИ 95% 51,7-100), $p=0,75$. График представлен на рисунке 15.

Общая выживаемость, КРР

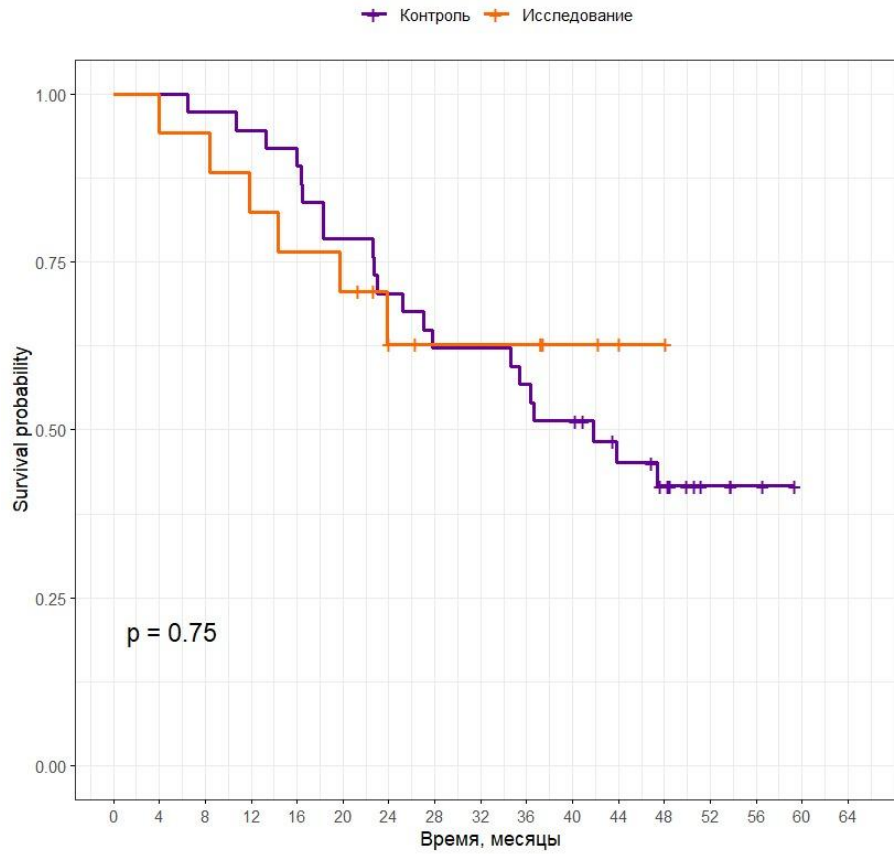


Рисунок 15 – Общая выживаемость при колоректальном раке в исследуемых группах

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция быстрого восстановления после операции развивается с 90-х годов прошлого века в большинстве специализированных хирургических клиник под различными названиями, такими как «ускоренная реабилитация», «программа быстрого восстановления», «fast track surgery» – «хирургия быстрого пути», «enhanced recovery after surgery». Сегодня стандартизированные протоколы периоперационного ведения пациентов находят широкое применение в кардиохирургии, колопроктологии, ортопедии и травматологии, урологии, гинекологии, маммологии. Данные протоколы показали свою эффективность в отношении снижения числа послеоперационных осложнений и ускорения реабилитации пациентов преимущественно в рамках плановой хирургии, для которой характерно проведение однотипных оперативных вмешательств на одном пораженном органе или их системе. Выполнение комбинированных операций на органах малого таза является междисциплинарной задачей, что резко затрудняет формирование единого стандартизированного подхода к периоперационному ведению пациентов.

По данным проведенного нами литературного поиска в российской и зарубежной литературе имеется достаточно значимое число исследований, посвященных описанию технических аспектов и результатов комбинированных операций на органах малого таза. В то же время в этих исследованиях авторы практически не акцентируют внимание на особенностях ведения пациентов как способе профилактики развития послеоперационных осложнений.

В связи с этим нами было реализовано вышеописанное исследование по оценке влияния ПУВ на непосредственные результаты комбинированных операций на органах малого таза. В исследование вошло 111 пациентов с различными злокачественными новообразованиями органов малого таза (колоректальный рак, рак шейки матки, рак яичников) местно-распространенного характера. У большинства пациентов отмечалась значимая с клинической точки зрения коморбидность, что подтверждается, прежде всего, средней суммой баллов по

шкале коморбидности Чарлсон. Увеличение этого показателя в группе ПУВ по сравнению с группой контроля ($3,94 \pm 1,89$ против $3,03 \pm 1,57$, $p=0,005$) подтверждает наличие современной тенденции к расширению показаний к выполнению комбинированных вмешательств у соматически отягощенных пациентов. В целом, группы сравнения были сопоставимы по основным клиническим характеристикам и, прежде всего, по объему выполненных операций, что делало возможной и корректной дальнейшую статистическую обработку.

Полученные нами данные сопоставляются с данными литературы и исследований зарубежных и отечественных авторов

В крупном мета-анализе результатов 23 исследований Н.М. Kroon и соавт. проанализированы результаты 509 паллиативных экзентераций малого таза [135]. Мы считаем целесообразным привести результаты данного исследования в связи с высокой частотой пациентов с осложненными формами опухолей органов малого таза в группе ПУВ. Медиана длительности послеоперационного койко-дня составила 22 (в нашей группе исследования – 11 койко-дней), частота развития тяжелых послеоперационных осложнений (III-IV ст. по Clavien – Dindo) варьировала от 17 до 40% в различных исследованиях, включенных в мета-анализ. В нашей группе исследования частота развития тяжелых послеоперационных осложнений (III-IV ст. по Clavien – Dindo) составила 25%. Внутригоспитальная летальность составила 6,3%, в то время как нам удалось достичь нулевого показателя послеоперационной летальности в группе ПУВ. Особенно важно отметить, что в группу ПУВ последовательно включались все пациенты, нуждавшиеся в выполнении комбинированной операции на органах малого таза за указанный период времени, то есть специальный отбор пациентов в группу исследования не проводился.

Необходимо отметить работы ведущих российских исследователей. Например, И.П. Костюк проанализировал результаты 374 комбинированных операций на органах малого таза, включая 216 операций при опухолевом поражении мочевыводящих путей. Было отмечено, что уровень госпитальной летальности составил 4,6% и 3,8% в исследуемых группах, при этом у 23% в обоих

группах пациентам проводились повторные операции по поводу возникших послеоперационных осложнений (в нашей группе исследования этот показатель составил 17,3%), а осложнения развились у 28,7% и 32,3% пациентов в исследуемых группах. В нашей группе исследования послеоперационные осложнения выявлены у 36,6% пациентов [15]. В диссертационном исследовании Л.О. Петрова отмечено, что средний объем интраоперационной кровопотери при выполнении экзентерации малого таза составил $2598,1 \pm 2809,5$ (от 300 до 15000) мл при медиане 1500 мл, тогда как в нашей группе исследования интраоперационная кровопотеря составляла 238 ± 154 (от 50 до 1000) мл при медиане 200 мл [19]. Такие различия мы связываем не только с различиями в объеме операций, но прежде всего с внедрением в периоперационное ведение пациентов компонентов кровосбережения.

Важнейшими компонентами протокола ускоренного выздоровления, которые мы стремились реализовать в раннем послеоперационном периоде, были экстубация на операционном столе, ранняя активизация, мультимодальная анальгезия без использования наркотических анальгетиков и раннее начало энтерального питания.

Ранняя активизация является одним из важнейших компонентов ПУВ, на чем акцентируют внимание все исследователи. Эффективная мультимодальная безопасная анальгезия с использованием эластомерных помп для продленного эпидурального обезболивания и приборов для КПА позволила нам обеспечить активизацию 19 (37%) пациентов в группе ПУВ в день операции по сравнению с 1 пациентом в группе контроля (1,7%), ($p=0,001$).

Следующим важным компонентом программы ускоренного выздоровления является раннее начало энтерального питания. В основной группе назначалось сипинговое питание с первых суток после операции с последующим переходом на общую диету. Применение тактики раннего перорального питания несмотря на преобладание пациентов с выполненной реконструкцией толстой кишки не привело к увеличению частоты послеоперационных осложнений. Более того, было отмечено статистически значимое снижение числа ИОХВ в группе ПУВ (19,2

против 42,4%). Так, число пациентов с инфицированием раны составило 3 (5,7%) в группе ПУВ против 12 (20,3%) в группе контроля ($p=0,028$). Различий между группами по частоте тяжелых осложнений выявлено не было, за исключением того, что в группе контроля было 2 случая госпитальной летальности. Возможно, это объясняется недостаточным размером выборки для выявления незначительных различий, а также преобладанием операций средней и высокой сложности по классификации Aletti в группе ПУВ. Этими же факторами мы объясняем то, что значимого различия по средней продолжительности послеоперационного койко-дня получено не было.

Увеличение длительности операций в группе ПУВ объясняется вкладом циторедуктивных вмешательств, требующих выполнения трудоемкой перитонэктомии, а также тем, что в группе исследования существенно чаще выполнялась реконструкция толстой кишки после резекции (71% и 53% соответственно). Более того, тщательное предоперационное планирование операций и прецизионное выделение опухолей с использованием налобной хирургической оптики позволили статистически значимо снизить объем кровопотери (в среднем 238 мл) и частоту проведения гемотрансфузий (23,1 против 42,4% в группе контроля). Ранее было показано, что в торако-абдоминальной хирургии массивная интраоперационная кровопотеря и необходимость переливания компонентов крови увеличивают уровень стресса организма, оказывают иммуносупрессивное действие, увеличивая частоту септических осложнений. В результате, как уже было отмечено выше, удалось достичь значимого снижения числа инфекций области хирургического вмешательства (19,2 против 42,4%) и раневых инфекций (5,7 против 20,3%), что демонстрирует эффективность применения стандартизированного протокола ведения пациентов как метода профилактики послеоперационных осложнений.

Согласно проведенному нами фармако-экономическому анализу, применение современных методов профилактики интраоперационной кровопотери (эндохирургические инструменты, ультразвуковой скальпель, электролигирующие устройства и т.п.), а также акцент на одномоментном выполнении реконструкции

кишечника с использованием сшивающих аппаратов (14 из 16 пациентов против 8 из 16 в группе контроля) приводит к повышению стоимости расходных материалов в операционной. В то же время, использование кровосберегающего подхода, раннее начало энтерального питания, отказ от обильной инфузии в интра- и послеоперационном периоде позволили сократить расходы на лекарственную терапию. Также в группах пациентов, которым проведен фармако-экономический анализ, отмечено сокращение длительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и в стационаре.

Несмотря на то, что медиана объема кровопотери в группе ПУВ при фармако-экономическом анализе была более чем в 2 раза ниже, чем в группе контроля (200 против 500 мл), различия не были статистически значимы, что мы объясняем малым объемом выборки. В то же время, с клинической точки зрения 300 мл крови представляются достаточно значимым различием, которое позволило внедрить в группе исследования рестриктивный подход к применению компонентов крови в периоперационном периоде. Именно этот компонент стал ведущим драйвером экономической эффективности внедрения ПУВ при проведении комбинированных вмешательств на органах малого таза, продемонстрированной в нашей когорте пациентов.

Безусловно, с точки зрения управления системой здравоохранения важными преимуществами программ быстрого восстановления являются сокращение периода реабилитации больного и длительности послеоперационного койко-дня, а также уменьшение затрат на лечение пациента, что приводит к более широкому внедрению вышеуказанных программ в стандарты оказания хирургической помощи [11, 90, 125]. В то же время наше исследование демонстрирует, что применение ПУВ даже в такой сложной и с трудом поддающейся унификации области, как выполнение комбинированных вмешательств при местно-распространенных и осложненных опухолях органов малого таза, позволяет добиться снижения числа послеоперационных осложнений, облегчая восстановление пациентов.

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 безопасная 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественное новообразование

ИМТ – индекс массы тела

ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства

КПА – контролируемая пациентом анальгезия

КТ – компьютерная томография

МГ – миллиграмм

МЛ – миллилитры

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВ – нижняя полая вена

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПУВ – программа ускоренного выздоровления

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РШМ – рак шейки матки

РЭА – раково-эмбриональный антиген

РЯ – рак яичников

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦВД – центральное венозное давление

ЩД – щадящая диета

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ASA (American Society of Anesthesiologists) – шкала оценки анестезиологического риска

CS – cell saver

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала оценки общего статуса пациента

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Европейская организация по исследованию и лечению рака

ERAS («Enhanced Recovery After Surgery») – ускоренное восстановление после хирургического вмешательства

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балтаев, Н.А. Опыт выполнения расширенных и комбинированных оперативных вмешательств при раке толстой кишки в условиях городского онкологического диспансера г. Алматы / Н.А. Балтаев, Б.К. Кайдаров, Г.А. Афонин // Онкология и радиология Казахстана. – 2011. – № 4. – С. 63-64.
2. Бердов, Б.А. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки / Б.А. Бердов, Д.В. Ерыгин // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – № 2(2). – С. 60-65.
3. Бойко, В.В. 10-летний опыт применения комбинированных операций при местнораспространенном раке прямой кишки / В.В. Бойко, И.В. Криворотько // Международный медицинский журнал. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 50-57.
4. Васильченко, М.В. Современная тактика хирургического лечения местнораспространенных опухолей органов малого таза: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.01.17: 14.01.12 / Васильченко Максим Васильевич; [Место защиты: ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации]. – Санкт-Петербург, 2018. – 221 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2023. – 252 с.
6. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Клинические рекомендации / М.Ю. Федянин, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев [и др.]. – Москва, 2020. – 50 с.
7. Иванов, В.А. Тактика лечения осложненного местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук : 14.01.12 / Иванов Валерий Анатольевич. – Москва, 2021. – 118 с.

8. Каирбаева, М.Ж. Анализ результатов комбинированного лечения больных распространенным раком яичников / М.Ж. Каирбаева // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 71-74.

9. Калинин, Е.В. Анализ результатов комбинированных и расширенных операций при местно-распространенных злокачественных опухолях органов малого таза / Е.В. Калинин // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – № 6(1). – С. 39-43.

10. Клиническая оперативная колопроктология: Руководство для врачей / Под ред. БД. Федорова, Г.И. Воробьева, ВЛ. Ривкина. – М: ГНЦ проктологии 1994. – 432 с.

11. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке / И.И. Затевахин, И.Н. Пасечник, С.И. Ачкасов [и др.] // Доктор.ру. – 2016. – № 12-1 (129). – С. 8-21.

12. Комбинированные и расширенные операции при поражении забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников / Х.И. Мамажонов, С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов [и др.] // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – № 10(2). – С. 11-18.

13. Костюк, И.П. Классификация местнораспространенных новообразований малого таза и вторичного опухолевого поражения мочевого пузыря / И.П. Костюк, Л.А. Васильев, С.С. Крестьянинов // Онкоурология. – 2014. – № 1. – С. 55-59.

14. Майстренко, Н.А. Послеоперационные осложнения комбинированных вмешательств у больных с распространенными формами рака толстой кишки / Н.А. Майстренко, А.А. Хватов, А.А. Сазонов // Вестник хирургии имени ИИ Грекова. – 2017. – № 176(2). – С. 86-94.

15. Мультивисцеральные резекции в комплексном лечении опухолей малого таза / И.П. Костюк, Л.А. Васильев, А.А. Костин [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 11(1). – С. 108-116.

16. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: [утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г. Г. Онищенко]. – Москва, 2011.

17. Одномоментные операции. Терминология / А.В. Федоров, А.Г. Кригер, А.В. Колыгин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 7. – С. 72-76.

18. Периоперационная инфузионная терапия у взрослых / С.В. Бобовник, Е.С. Горобец, И.Б. Заболотских [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 4. – С. 17-33.

19. Петров, Л.О. Экзентерации малого таза в лечении больных местнораспространенным первичным и рецидивным раком прямой кишки : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.12 / Петров Леонид Олегович; [Место защиты: ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт»]. – Москва, 2013. – 115 с.

20. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб / С.А. Тюляндин, Л.А. Коломиец, К.Ю. Морхов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 10. – С. 183-195.

21. Расширенные и комбинированные операции в лечении распространенного рака яичников / А.И. Беришвили, В.В. Кузнецов, В.А. Горбунова [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2002. – № 5. – С. 27.

22. Роль комбинированных циторедуктивных операций в комплексном лечении распространенного рака яичников / М.В. Чифранова, В.С. Демьянов, В.Н. Белов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 214.

23. Секерская, М.Н. Оптимизация хирургических подходов в лечении больных распространенным раком яичников: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.12 / Секерская Мария Николаевна; [Место защиты: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2020. – 114 с.

24. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 239 с.

25. Сотников, А.В. Синдром полиорганной недостаточности у онкологических больных в раннем послеоперационном периоде (причины, тяжесть органических нарушений, прогноз): диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.14 / Сотников Анатолий Вячеславович; [Место защиты: ГУ "Российский онкологический научный центр РАМН"]. – Москва, 2005. – 136 с.

26. С-реактивный белок как ранний маркер несостоятельности швов толстокишечного анастомоза после резекции толстой кишки по поводу рака. Систематический обзор и метаанализ / В.К. Лядов, М.Р. Гарипов, В.Г. Полушкин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 8. – С. 82-87.

27. Сто экзентераций малого таза при местно-распространенных первичных и рецидивных опухолях прямой кишки / Д.В. Сидоров, Б.Я. Алексеев, М.В. Ложкин [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – № 6(2). – С. 5-11.

28. Тотальная мезоректумэктомия в хирургическом лечении рака прямой кишки / Д.В. Сидоров, В.И. Чиссов, А.В. Бутенко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 7. – С. 20-24.

29. A clinical pathway for patients undergoing primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colectomy for advanced ovarian and primary peritoneal cancers / M.A. Gerardi, A. Santillan, B. Meisner [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2008. – Vol. 108. – P. 282-286.

30. A critical appraisal of the cost effectiveness of laparoscopic colorectal surgery for oncological and non-oncological resections / M.S. Sajid, M.A. Rathore, M.K. Baig [et al.] // Updates in Surgery. – 2017. – Vol. 3(69). – P. 339-344.

31. A multidisciplinary clinical treatment of locally advanced rectal cancer complicated with rectovesical fistula: a case report / T. Zhan, L. Wang, M. Li [et al.] // *J Med Case Rep.* – 2012. – Vol. 6. – P. 369.
32. A prospective algorithm to reduce anastomotic leaks after rectosigmoid resection for gynecologic malignancies / E. Kalogera, C.C. Nitschmann, S.C. Dowdy [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2017. – Vol. 144. – P. 343-347.
33. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer / Y. Li, J. Wang, X. Ma [et al.] // *Int J Biol Sci.* – 2016. – Vol. 12(8). – P. 1022-1031.
34. A systematic review to assess cost effectiveness of enhanced recovery after surgery programmes in colorectal surgery / D.P. Lemanu, P.P. Singh, M.D.J. Stowers [et al.] // *Colorectal Disease.* – 2014. – Vol. 5(16). – P. 338-346.
35. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery / U.O. Gustafsson, J. Hausel, A. Thorell [et al.] // *Arch Surg.* – 2011. – Vol. 146. – P. 571-577.
36. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer / C.F. Matar, L.A. Kahale, M.B. Hakoum [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 7(7). – P. CD009447.
37. Arnold, A. Preoperative mechanical bowel preparation for abdominal, laparoscopic, and vaginal surgery: a systematic review / A. Arnold, L.P. Aitchison, J. Abbott // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 737-52.
38. Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018 / A.A. Klein, C.R. Bailey, A.J. Charlton [et al.] // *Anaesthesia.* – 2018. – Vol. 73. – P. 1141-1150.
39. Association of preoperative body weight and weight loss with risk of death after bariatric surgery / Y. Sun, B. Liu, J.K. Smith [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol. 3(5). – P. e204803.
40. Badia, J.M. Mechanical bowel preparation and oral antibiotic prophylaxis in colorectal surgery: Analysis of evidence and narrative review / J.M. Badia, N. Arroyo-García // *Cir Esp (Engl Ed).* – 2018. – Vol. 96(6). – P. 317-325.

41. Bajsová, S. ERAS protocol in gynecologic oncology / S. Bajsová, J. Klát // *Ceska Gynekol.* – 2019. – Vol. 84(5). – P. 376-385.
42. Balkh, H.H. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection / H.H. Balkh. – WHO, 2016.
43. Bauer, V.P. The evidence against prophylactic nasogastric intubation and oral restriction / V.P. Bauer // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2013. – Vol. 26(3). – P. 182-185.
44. Bisch, S. Impact of Nutrition on Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in Gynecologic Oncology / S. Bisch, G. Nelson, A. Altman // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11(5). – P. 1088.
45. Bisch, S.P. Outcomes of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) in Gynecologic Oncology: A Review / S.P. Bisch, G. Nelson // *Curr Oncol.* – 2022. – Vol. 29(2). – P. 631-640.
46. Brady, M. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications / M. Brady, S. Kinn, P. Stuart // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003.
47. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2018. – Vol. 103. – P. 356-387.
48. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit [et al.] // *Int J Cancer.* – 2015. – Vol. 136. – P. E359-386.
49. Cao, F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: updated systematic review and meta-analysis / F. Cao, J. Li, F. Li // *Int J Colorectal Dis.* – 2012. – Vol. 27. – P. 803-810.
50. Cervical cancer / P.A. Cohen, A. Jhingran, A. Oaknin [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393(10167). – P. 169-182.
51. Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review / A.D. Shrestha, D. Neupane, P. Vedsted [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2018. – Vol. 19(2). – P. 319-324.

52. Cervical Cancer: 2018 Revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System and the Role of Imaging / M. Saleh, M. Virarkar, S. Javadi [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2020. – Vol. 214(5). – P. 1182-1195.

53. Cervical cancer: a global health crisis / W. Small Jr, M.A. Bacon, A. Bajaj [et al.] // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123. – P. 2404-2412.

54. Chen, L. Effect of enhanced recovery after surgery on curative effect and prognosis of patients undergoing laparoscopic hysterectomy for cervical cancer / L. Chen, Q. Yuan, J. Li // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2020. – Vol. 13. – P. 2613-2620.

55. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery / D.W. Bratzler, E.P. Dellinger, K.M. Olsen [et al.] // *Surg Infect.* – 2013. – Vol. 14. – P. 73-156.

56. Comparing mechanical bowel preparation with both oral and systemic antibiotics versus mechanical bowel preparation and systemic antibiotics alone for the prevention of surgical site infection after elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials / M. Chen, X. Song, L.-Z. Chen [et al.] // *Dis Colon Rectum.* – 2016. – Vol. 59. – P. 70-78.

57. Comparison of laparoscopic and open colonic resection within fast-track and traditional perioperative care pathways: Clinical outcomes and in-hospital costs / A. Ehrlich, S. Kellokumpu, B. Wagner [et al.] // *Scandinavian Journal of Surgery.* – 2015. – Vol. 4(104). – P. 211-218.

58. Comparison of spinal anesthesia with general anesthesia on morphine requirement after abdominal hysterectomy / L. Massicotte, K.D. Chalaoui, D. Beaulieu [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2009. – Vol. 53. – P. 641-647.

59. Compliance with the ERAS Protocol and 3-Year Survival After Laparoscopic Surgery for Non-metastatic Colorectal Cancer / M. Pisarska, G. Torbicz, N. Gajewska [et al.] // *World J Surg.* – 2019. – Vol. 43(10). – P. 2552-2560.

60. Cost minimization analysis of laparoscopic surgery for colorectal cancer within the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol: a single-centre, case-matched study / M. Pędziwiatr, M. Wierdak, M. Nowakowski [et al.] // *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* – 2016. – Vol. 11(1). – P. 14-21.

61. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer / R.A. Brooks, G.F. Fleming, R.R. Lastra [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2019. – Vol. 69(4). – P. 258-279.
62. Enhanced recovery after surgery: The road to improve peri-operative care globally / H.D. de Boer, W.J. Fawcett, M.J. Scott // *Eur J Anaesthesiol.* – 2021. – Vol. 38(9). – P. 905-907.
63. Discontinuation of mechanical bowel preparation in advanced ovarian cancer surgery: an enhanced recovery after surgery (ERAS) initiative / J.L. Sánchez-Iglesias, N.R. Gómez-Hidalgo, V. Bebia [et al.] // *Clin Transl Oncol.* – 2022. – Vol. 25(1). – P. 236-242.
64. Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: A systematic review and meta-analysis / M.A. Chong, Y. Wang, N.M. Berbenetz [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 35(7). – P. 469-483.
65. Doherty, M. Intraoperative fluids: how much is too much? / M. Doherty, D.J. Buggy // *Br J Anaesth.* – 2012. – Vol. 109. – P. 69-79.
66. Double prophylaxis for deep venous thrombosis in patients with gynecologic oncology who are undergoing laparotomy: does preoperative anticoagulation matter? / J.M. Whitworth, K.E. Schneider, P.J. Frederick [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2011. – Vol. 21. – P. 1131-1134.
67. Effect of routine preoperative fasting on residual gastric volume and acid in patients undergoing myomectomy / O.V. Ajuzieogu, A.O. Amucheazi, U.I. Nwagha [et al.] // *Niger J Clin Pract.* – 2016. – Vol. 19. – P. 816-820.
68. Effects of nutritional prehabilitation, with and without exercise, on outcomes of patients who undergo colorectal surgery: a systematic review and metaanalysis / C. Gillis, K. Buhler, L. Bresee [et al.] // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 155. – P. 391-410.
69. Eggink, F.A. Surgery for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: which patient, when and extent? / F.A. Eggink, C.M. Koopmans, H.W. Nijman // *Curr Opin Oncol.* – 2017. – Vol. 29(5). – P. 351-358.
70. Endometrial cancer / E.J. Crosbie, S.J. Kitson, J.N. McAlpine [et al.] // *Lancet.* – 2022. – Vol. 399(10333). – P. 1412-1428.

71. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in gynecologic oncology: System-wide implementation and audit leads to improved value and patient outcomes / S.P. Bisch, T. Wells, L. Gramlich [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2018. – Vol. 151. – P. 117-123.
72. Enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecology oncology / G. Bogani, G. Sarpietro, G. Ferrandina [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 47(5). – P. 952-959.
73. Enhanced recovery after surgery (ERAS®) in gynecologic oncology—practical considerations for program development / G. Nelson, S.C. Dowdy, J. Lasala [et al.] // *Gynecologic oncology.* – 2017. – Vol. 147(3). – P. 617-620.
74. Enhanced recovery after surgery protocols improve time to return to intended oncology treatment following interval cytoreductive surgery for advanced gynecologic cancers / J.I. Tankou, O. Foley, M. Falzone [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2021. – Vol. 31. – P. 1145-1153.
75. Enhanced recovery after surgery: A clinical review of implementation across multiple surgical subspecialties / T.W. Smith Jr, X. Wang, M.A. Singer [et al.] // *Am J Surg.* – 2020. – Vol. 219(3). – P. 530-534.
76. Enhanced Recovery After Surgery: A Narrative Review of its Application in Cardiac Surgery / R. Baxter, J. Squiers, W. Conner [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2020. – Vol. 109(6). – P. 1937-1944.
77. Enhanced recovery after surgery: an anesthesiologist's perspective / S. Moningi, A. Patki, N. Padhy [et al.] // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2019. – Vol. 35(Suppl 1). – P. S5-S13.
78. Enhanced recovery implementation in major gynecologic surgeries: effect of care standardization / S.C. Modesitt, B.M. Sarosiek, E.R. Trowbridge [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 128. – P. 457-466.
79. Enhanced recovery in gynecologic surgery / E. Kalogera, J.N. Bakkum-Gamez, C.J. Jankowski [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 122. – P. 319-328.
80. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: A meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery / M.

Adamina, H. Kehlet, G.A. Tomlinson [et al.] // *Surgery*. – 2011. – Vol. 6(149). – P. 830-840.

81. Enhanced recovery program and length of stay after laparotomy on a gynecologic oncology service: A randomized controlled trial / E.L. Dickson, E. Stockwell, M.A. Geller [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 129. – P. 355-362.

82. Epidemiology and burden of HPV-related disease / B. Serrano, M. Brotons, F.X. Bosch [et al.] // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2018. – Vol. 47. – P. 14-26.

83. Epithelial ovarian cancer / S. Lheureux, C. Gourley, I. Vergote [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393(10177). – P. 1240-1253.

84. ERAS leads to fewer hospital costs in advanced ovarian cancer surgery: A secondary outcome of the PROFAST trial / V.B. Conesa, S.R. Conde, P.B. Asuncion [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2021. – Vol. 31. – P. A226-A227.

85. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Guidelines / A. Beverly, A.D. Kaye, O. Ljungqvist [et al.] // *Anesthesiology Clinics*. – 2017. – Vol. 35(2). – P. 115-143.

86. Esser, T. Preoperative exercise and prehabilitation / T. Esser, P. Zimmer, R. Schier // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2022. – Vol. 35(6). – P. 667-673.

87. Evolving Treatment Options and Future Directions for Locally Advanced Rectal Cancer / E.Y. Chen, A. Kardosh, N. Nabavizadeh [et al.] // *Clin Colorectal Cancer*. – 2019. – Vol. 18(4). – P. 231-237.

88. Exenteration for Advanced Nonrectal Pelvic Malignancy / M.E. Kelly, E.J. Ryan, A.G.J. Aalbers [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2019. – Vol. 270(5). – P. 899-905.

89. Fast-track multidisciplinary treatment versus conventional treatment for colorectal cancer: a multicenter, open-label randomized controlled study / J. Li, X.X. Kong, J.J. Zhou [et al.] // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19(1). – P. 988.

90. Fawcett, W.J. Enhanced recovery: more than just reducing length of stay? / W.J. Fawcett, M.G. Mythen, M.J.P. Scott // *British Journal of Anaesthesia*. – 2012. – Vol. 109(5). – P. 671-674.

91. Feasibility and outcomes of ERAS protocol in elective cT4 colorectal cancer patients: results from a single-center retrospective cohort study / V. Bellato, Y. An, D. Cerbo [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 19(1). – P. 196.
92. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209-249.
93. Gombotz, H. Patient Blood Management / H. Gombotz, K. Zacharowski, D.R. Spahn. – 2nd ed. – Stuttgart, Germany: Thieme, 2016. – 280 p.
94. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations / D.T. Engelman, W. Ben Ali, J.B. Williams [et al.] // *JAMA Surg.* – 2019. – Vol. 154(8). – P. 755-766.
95. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations / U.O. Gustafsson, M.J. Scott, W. Schwenk [et al.] // *Clin Nutr.* – 2012. – Vol. 31(6). – P. 783-800.
96. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018 / U.O. Gustafsson, M.J. Scott, M. Hubner [et al.] // *World J Surg.* – 2019. – Vol. 43(3). – P. 659-695.
97. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update / G. Nelson, J. Bakkum-Gamez, E. Kalogera [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2019. – Vol. 29(4). – P. 651-668.
98. Hacker, N.F. Surgery for advanced epithelial ovarian cancer / N.F. Hacker, A. Rao // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2017. – Vol. 41. – P. 71-87.
99. Heald, R.J. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer / R.J. Heald, R.D. Ryall // *Lancet Lond Engl.* – 1986. – Vol. 1(8496). – P. 1479-1482.
100. How Sweet Is This? A Review and Evaluation of Preoperative Carbohydrate Loading in the Enhanced Recovery After Surgery Model / R.S. Ackerman, C.W. Tufts, D.G. DePinto [et al.] // *Nutr Clin Pract.* – 2020. – Vol. 35(2). – P. 246-253.

101. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities / P. Olusola, H.N. Banerjee, J.V. Philley [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8(6). – P. E622.
102. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment / G.D. Aletti, E.L. Eisenhauer, A. Santillan [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2011. – Vol. 120(1). – P. 23-28.
103. Implementation of an enhanced recovery protocol in gynecologic oncology / T.V. Joshi, S.F. Bruce, R. Grim [et al.] // *Gynecol Oncol Rep*. – 2021. – Vol. 36. – P. 100771.
104. Improved surgical safety after laparoscopic compared to open surgery for apparent early-stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial / A. Obermair, M. Janda, J. Baker [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2012. – Vol. 48. – P. 1147-1153.
105. Incidence and timing of thromboembolic events in patients with ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy / P.S. Greco, A.A. Bazzi, K. McLean [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol. 129. – P. 979-985.
106. Influence of preoperative weight loss on outcomes of bariatric surgery for patients under the enhanced recovery after surgery protocol / T. Stefura, J. Dros, A. Kacprzyk [et al.] // *Obes Surg*. – 2019. – Vol. 29(4). – P. 1134e41.
107. Integrated interventions for improving negative emotions and stress reactions of young women receiving total hysterectomy / F. Wang, C-B. Li, S. Li [et al.] // *Int J Clin Exp Med*. – 2014. – Vol. 7. – P. 331-336.
108. Is the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program Effective and Safe in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / X. Ni, D. Jia, Y. Chen [et al.] // *J Gastrointest Surg*. – 2019. – Vol. 23(7). – P. 1502-1512.
109. Kumar, A. Advanced Ovarian Cancer: Weighing the Risks and Benefits of Surgery / A. Kumar, W.A. Cliby // *Clin Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 63(1). – P. 74-79.
110. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group study LAP2 / J.L. Walker, M.R. Piedmonte, N.M. Spirtos [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol. 27. – P. 5331-5336.

111. Lewis, S.J. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis / S.J. Lewis, H.K. Andersen, S. Thomas // *J Gastrointest Surg.* – 2009. – Vol. 13. – P. 569-575.

112. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study / K. Holte, N.B. Foss, J. Andersen [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2007. – Vol. 99. – P. 500-508.

113. Liska, D. Optimal surgical treatment of locally advanced low rectal cancer / D. Liska, M.R. Weiser // *Minerva Chir.* – 2010. – Vol. 65(2). – P. 181-196.

114. Ljungqvist, O. Enhanced recovery after surgery: a complete guide to optimizing outcomes / O. Ljungqvist, N.K. Francis, R.D. Urman (ed.). – Springer Nature, 2020.

115. Locally advanced rectal cancer: the importance of a multidisciplinary approach / R. Berardi, E. Maccaroni, A. Onofri [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20(46). – P. 17279-17287.

116. Lu, K.H. Endometrial Cancer / K.H. Lu, R.R. Broaddus // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383(21). – P. 2053-2064.

117. Mattiuzzi, C. Current Cancer Epidemiology / C. Mattiuzzi, G. Lippi // *J Epidemiol Glob Health.* – 2019. – Vol. 9(4). – P. 217-222.

118. McLain, N. Perioperative Goal-Directed Fluid Therapy: A Prime Component of Enhanced Recovery After Surgery / N. McLain, S. Parks, M.J. Collins // *AANA J.* – 2021. – Vol. 89(4). – P. 351-357.

119. Mechanical bowel preparation combined with oral antibiotics in colorectal cancer surgery: a nationwide population-based study / J.H. Lee, B.K. Ahn, J. Ryu [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2021. – Vol. 36(9). – P. 1929-1935.

120. Mechanical Bowel Preparation Is a Risk Factor for Postoperative Delirium as It Alters the Gut Microbiota Composition: A Prospective Randomized Single-Center Study / Z. Yang, C. Tong, X. Qian [et al.] // *Front Aging Neurosci.* – 2022. – Vol. 14. – P. 847610.

121. Morice, P. Endometrial cancer / P. Morice, A. Leary, C. Creutzberg [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 1094-1108.

122. Multidisciplinary management of locally advanced rectal cancer: neoadjuvant approaches / S. Murugappan, W.P. Harris, C.G. Willett [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2013. – Vol. 11(5). – P. 548-557.

123. Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience / E.M. Minnella, G. Bousquet-Dion, R. Awasthi [et al.] // *Acta Oncol.* – 2017. – Vol. 56. – P. 295-300.

124. Multimodal prehabilitation in colorectal cancer patients to improve functional capacity and reduce postoperative complications: the first international randomized controlled trial for multimodal prehabilitation / S. van Rooijen, F. Carli, S. Dalton [et al.] // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19(1). – P. 98.

125. Multimodal Rehabilitation Programme in Elective Colorectal Surgery: Impact on Hospital Costs / S. Salvans, M.J. Gil-Egea, M. Pera [et al.] // *Cirugía Española.* – 2013. – Vol. 91(10). – P. 638-644.

126. Narod, S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? / S. Narod // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 13(4). – P. 255-261.

127. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer / I. Vergote, C.G. Tropé, F. Amant [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363(10). – P. 943-953.

128. Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Recent Advances and Ongoing Challenges / A. Body, H. Prenen, M. Lam [et al.] // *Clin Colorectal Cancer.* – 2021. – Vol. 20(1). – P. 29-41.

129. Nygren, J. Preoperative oral carbohydrate therapy / J. Nygren, A. Thorell, O. Ljungqvist // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2015. – Vol. 28. – P. 364-369.

130. Oral antibiotic bowel preparation reduces length of stay and readmissions after colorectal surgery / G.D. Toneva, R.J. Deierhoi, M. Morris [et al.] // *J Am Coll Surg* – 2013. – Vol. 216. – P. 756-762.

131. Oral mechanical bowel preparation for colorectal surgery: systematic review and metaanalysis / I.J. Dahabreh, D.W. Steele, N. Shah [et al.] // *Dis Colon Rectum.* – 2015. – Vol. 58. – P. 698-707.

132. Oronsky, B. Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future / B. Oronsky, T. Reid, C. Larson // *Semin Oncol.* – 2020. – Vol. 47(1). – P. 85-92.
133. Outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology – A systematic review and meta-analysis / S.P. Bisch, C.A. Jago, E. Kalogera [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2021. – Vol. 161. – P. 46-55.
134. Palliative pelvic exenteration: A systematic review of patient-centered outcomes / PelvEx Collaborative // *Eur J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 45(10). – P. 1787-1795.
135. Palliative pelvic exenteration: A systematic review of patient-centered outcomes / H.M. Kroon, N.N. Dudi-Venkata, S. Bedrikovetski [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology.* – 2019. – Vol. 45(10). – P. 1787-1795.
136. Passarello, K. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care / K. Passarello, S. Kurian, V. Villanueva // *Semin Oncol Nurs.* – 2019. – Vol. 35(2). – P. 157-165.
137. Penny, S.M. Ovarian Cancer: An Overview / S.M. Penny // *Radiol Technol.* – 2020. – Vol. 91(6). – P. 561-575.
138. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study) / P. Moya, L. Soriano-Irigaray, J.M. Ramirez [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95(21). – P. e3704.
139. Prehabilitation programs and ERAS protocols in gynecological oncology: a comprehensive review / S. Schneider, R. Armbrust, C. Spies [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2020. – Vol. 301(2). – P. 315-326.
140. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery / M.D. Smith, J. McCall, L. Plank [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 8. – P. 9161.
141. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer / R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1731-1740.

142. Preparatory education for cancer patients undergoing surgery: a systematic review of volume and quality of research output over time / A. Waller, K. Forshaw, J. Bryant [et al.] // *Patient Educ Couns.* – 2015. – Vol. 23. – P. 3991.

143. Prevention of VTe in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ED: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / M.K. Gould, D.A. Garcia, S.M. Wren [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 141(2 Suppl). – P. e227-277.

144. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview / C. Santucci, G. Carioli, P. Bertuccio [et al.] // *Eur J Cancer Prev.* – 2020. – Vol. 29(5). – P. 367-381.

145. Pushing the boundaries of pelvic exenteration by maintaining survival at the cost of morbidity / R.L. Venchiarutti, M.J. Solomon, C.E. Koh [et al.] // *Br J Surg.* – 2019. – Vol. 106(10). – P. 1393-1403.

146. Rectosigmoid adenocarcinoma revealed by metastatic anal fistula. The visible part of the iceberg: a report of two cases with literature review / B. Benjelloun, S. Aitalalim, L. Chbani [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 209.

147. Reduction of postoperative complication rate with the use of early oral feeding in gynecologic oncologic patients undergoing a major surgery: a randomized controlled trial / L. Minig, R. Biffi, V. Zanagnolo [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 3101-3110.

148. Renehan, A.G. Techniques and Outcome of Surgery for Locally Advanced and Local Recurrent Rectal Cancer / A.G. Renehan // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2016. – Vol. 28(2). – P. 103-115.

149. Return on investment of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) multiguide, multisite implementation in Alberta, Canada / N. Thanh, A. Nelson, X. Wang [et al.] // *Can. J. Surg.* – 2020. – Vol. 63. – P. E542-E550.

150. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature / O. Raglan, I. Kalliala, G. Markozannes [et al.] // *Int J Cancer.* – 2019. – Vol. 145(7). – P. 1719-1730.

151. Role and impact of multimodal prehabilitation for gynecologic oncology patients in an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program / E. Miralpeix, G. Mancebo, S. Gayete [et al.] // *Int J Gynecol Cancer*. – 2019. – Vol. 29(8). – P. 1235-1243.

152. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) / A. Du Bois, A. Reuss, E. Pujade-Lauraine [et al.] // *Cancer*. – 2009. – Vol. 6. – P. 1234-1244.

153. Rollins, K.E. Enhanced recovery after surgery: Current status and future progress / K.E. Rollins, D.N. Lobo, G.P. Joshi // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. – 2021. – Vol. 35(4). – P. 479-489.

154. Rollins, K.E. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis / K.E. Rollins, H. Javanmard-Emamghissi, D.N. Lobo // *World J Gastroenterol*. – 2018. – Vol. 24(4). – P. 519-536.

155. Schierbeck, G. Prehabilitation as Novel Paradigm Shift in Cancer Care / G. Schierbeck // *Semin Oncol Nurs*. – 2022. – Vol. 38(5). – P. 151327.

156. Shah, P.R. Enhanced Recovery After Surgery, Lean, and claims-based quality databases: how does it all make sense? / P.R. Shah, S. Leichtle, P. Spencer // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2021. – Vol. 34(2). – P. 161-167.

157. Silver, J.K. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes / J.K. Silver, J. Baima // *Am J Phys Med Rehabil*. – 2013. – Vol. 92. – P. 715-727.

158. Smith, H.J. Enhanced Recovery After Surgery in Surgical Specialties: Gynecologic Oncology / H.J. Smith, C.A. Leath 3rd, J.M. Straughn Jr. // *Surg Clin North Am*. – 2018. – Vol. 98(6). – P. 1275-1285.

159. Stewart, C. Ovarian Cancer: An Integrated Review / C. Stewart, C. Ralyea, S. Lockwood // *Semin Oncol Nurs*. – 2019. – Vol. 35(2). – P. 151-156.

160. Stoffel, E.M. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults / E.M. Stoffel, C.C. Murphy // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158(2). – P. 341-353.

161. Straubhar, A. Update on the role of surgery in the management of advanced epithelial ovarian cancer / A. Straubhar, D.S. Chi, K. Long Roche // *Clin Adv Hematol Oncol*. – 2020. – Vol. 18(11). – P. 723-731.

162. Suresh, V. Enhanced recovery after gynecologic surgery / V. Suresh // *Am J Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol. 224(3). – P. 335-336.

163. Surgical prehabilitation in patients with cancer: state-of-the-science and recommendations for future research from a panel of subject matter experts / F. Carli, J.K. Silver, L.S. Feldman [et al.] // *Phys Med Rehabil Clin N Am*. – 2017. – Vol. 28. – P. 49-64.

164. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs / G. de Lissovoy, K. Fraeman, V. Hutchins [et al.] // *Am J Infect Control*. – 2009. – Vol. 37. – P. 387-397.

165. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis / R.E. Bristow, R.S. Tomacruz, D.K. Armstrong [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2002. – Vol. 20(5). – P. 1248-1259.

166. Systematic review of the costs of laparoscopic colorectal surgery / H.M. Dowson, A. Huang, Y. Soon [et al.] // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2007. – Vol. 6(50). – P. 908-919.

167. Sznurkowski, J.J. En bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer preceded by central ligation of vessels supplying the tumor bed: a description of surgical technique and a feasibility study / J.J. Sznurkowski // *World journal of surgical oncology*. – 2016. – Vol. 14(1). – P. 133.

168. The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: a systematic review and meta-analysis / J. Moran, E. Guinan, P. McCormick [et al.] // *Surgery*. – 2016. – Vol. 160. – P. 1189-1201.

169. The application of enhanced recovery after surgery for upper gastrointestinal surgery: Meta-analysis / Z.D. Huang, H.Y. Gu, J. Zhu [et al.] // *BMC Surg.* – 2020. – Vol. 20(1). – P. 3.
170. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira [et al.] // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 250(2). – P. 187-196.
171. The Effect of Mechanical Bowel Preparation on the Surgical Field in Laparoscopic Gynecologic Surgeries: A Prospective Randomized Controlled Trial / U.K. Ozturk, S. Acar, S. Akış [et al.] // *J Invest Surg.* – 2022. – Vol. 35(7). – P. 1604-1608.
172. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement / S. Rajagopalan, E. Mascha, J. Na [et al.] // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 108. – P. 71-77.
173. The Eras Colon-Rectum Piemonte Group. Perioperative Care in Colorectal Cancer Surgery before a Structured Implementation Program of the ERAS Protocol in a Regional Network. The Piemonte EASY-NET Project / L. Pellegrino, E. Pagano, M.E. Allaix [et al.] // *Healthcare (Basel).* – 2021. – Vol. 10(1). – P. 72.
174. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer / D. Cibula, R. Potter, F. Planchamp [et al.] // *Virchows Arch.* – 2018. – Vol. 472. – P. 919-936.
175. The Evolving Field of Neoadjuvant Therapy in Locally-advanced Rectal Cancer: Evidence and Prospects / J. Ominelli, M. Valadão, R.O. Araujo [et al.] // *Clin Colorectal Cancer.* – 2021. – Vol. 20(4). – P. 288-298.
176. Thirty-day outcomes after gynecologic oncology surgery: A single-center experience of enhanced recovery after surgery pathways / L. Bernard, J.M. McGinnis, J. Su [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2021. – Vol. 100. – P. 353-361.
177. Time to make enhanced recovery after surgery the standard / J.B. John, A. Hemsley, M. Nunns [et al.] // *Br J Hosp Med (Lond).* – 2020. – Vol. 81(3). – P. 1-4.

178. Validation of an enhanced recovery after surgery protocol in gynecologic surgery: An Italian randomized study / F. Ferrari, S. Forte, N. Sbalzer [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 223. – P. 543.e1-543.e14.

179. Variation in care for surgical patients with colorectal cancer: protocol adherence in 12 European hospitals / R. van Zelm, E. Coeckelberghs, W. Sermeus [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease.* – 2017. – Vol. 10(32). – P. 1471-1478.

180. Volkova, L.V. Cervical Carcinoma: Oncobiology and Biomarkers / L.V. Volkova, A.I. Pashov, N.N. Omelchuk // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22(22). – P. 12571.

181. Wick, E.C. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review / E.C. Wick, M.C. Grant, C.L. Wu // *JAMA Surg.* – 2017. – Vol. 152. – P. 691-697.

182. Yoshida, R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis / R. Yoshida // *Breast Cancer.* – 2021. – Vol. 28(6). – P. 1167-1180.

183. Zhang, J. Is mechanical bowel preparation necessary for gynecologic surgery? A systematic review and meta-analysis / J. Zhang, L. Xu, G. Shi // *Gynecol Obstet Invest.* – 2016. – Vol. 81. – P. 155-161.