

**И.Г. ГАТАУЛЛИН, В.Г. САВИНКОВ, С.А. ФРОЛОВ,
А.М. КОЗЛОВ, А.А. МОРЯТОВ**

Казанская государственная медицинская академия
Самарский областной клинический онкологический диспансер
Самарский государственный медицинский университет

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БЛИЖАЙШИХ РЕЗУЛЬТАТОВ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**

Прогнозирование в современной онкохирургии – эффективный инструмент в организации и управлении лечебным процессом. Поиск надежных прогностических критериев развития послеоперационных осложнений позволит выявить больных группы высокого риска развития послеоперационных осложнений, сократить сроки стационарного лечения пациентов с благоприятным прогнозом. Хорошо известен чувствительный и динамичный маркер синдрома системного воспалительного ответа – С-реактивный белок. В данном исследовании проведена оценка возможности использования определения С-реактивного белка в качестве предиктора гнойных послеоперационных осложнений. Показано, что количественное определение уровня С-реактивного белка в плазме крови и его динамики в раннем послеоперационном периоде позволяет прогнозировать развитие гнойных послеоперационных осложнений у больных колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, хирургическое лечение, гнойные осложнения, прогнозирование, С-реактивный белок

Гатауллин Ильгиз Габдулович – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии. E-mail: ilgizg@list.ru

Савинков Валерий Германович – врач-онколог, заведующий онкологическим отделением (абдоминальная онкология) Самарского областного клинического онкологического диспансера. E-mail: savinkovvg@samaraonko.ru

Фролов Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического отделения (абдоминальная онкология) Самарского областного клинического онкологического диспансера. E-mail: frol_ser@mail.ru

Козлов Алексей Михайлович – кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического отделения (абдоминальная онкология) Самарского областного клинического онкологического диспансера. E-mail: amibalu4@gmail.com

Моряттов Александр Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Самарского государственного медицинского университета. E-mail: ama78@mail.ru

**I.G.GATAULLIN, V.G.SAVINKOV, S.A.FROLOV,
A.M.KOZLOV, A.A.MORYATOV**

Kazan State Medical Academy
Samara Regional Oncology Center
Samara State Medical University

**PROGNOSIS OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS
IN COLORECTAL CANCER PATIENTS**

Nowadays, prediction in colorectal surgery is a very useful instrument in managing the health care system in hospitals. Search for reliable risk factors of postoperative complications allows to reveal complication risk group of patients and to decrease hospital stay for patients with a good prognosis. C-reactive protein is well known as a sensitive and dynamic marker of systemic inflammatory response syndrome. This study evaluates the feasibility of using of C-reactive protein as predictor of septic postoperative complications. Analysis of serum CRP in early postoperative period is shown to predict septic postoperative complications in colorectal cancer patients.

Key words: colorectal cancer, surgical treatment, C-reactive protein, prediction, septic complications

Gataullin Ilgiz Gabdullovich – Doctor of Medicine, Professor, Surgery and Oncology Department. E-mail: ilgizg@list.ru

Savinkov Valeriy Germanovich – Oncologist, Head of Abdominal Surgery Department. Samara Regional Oncology Center. E-mail: savinkovvg@samaraonko.ru

Frolov Sergey Aleksandrovich – Candidate of Medicine, Oncologist, Abdominal Surgery Department. Samara Regional Oncology Center. E-mail: frol_ser@mail.ru

Kozlov Alexey Mibailovich – Candidate of Medicine, Oncologist, Abdominal Surgery Department. Samara Regional Oncology Center. E-mail: amibalu4@gmail.com

Moriatov Alexander Alexandrovich – Candidate of Medicine, Associate Professor, Oncology Department. Samara State Medical University. E-mail: ama78@mail.ru

Неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком, наукоемкость применяемых терапевтических подходов обуславливают колоссальные финансовые затраты для лечения данной группы больных. Хирургическое лечение является основным методом радикального лечения, окончательного стадирования, а также необходимым компонентом в стратегии лечения пациентов с распространенным раком. Операции, выполняемые при колоректальном раке, предполагают удаление большого массива тканей, формирование межкишечных анастомозов или колостомы, могут быть связаны со значительной кровопотерей, нередко продолжительность операций превышает 2,5-3 часа. Основной группой послеоперационных осложнений у больных раком толстой кишки являются гнойно-септические, частота их достигает 3-30% [1,2,3]. Именно гнойные осложнения являются причиной длительного пребывания пациента в стационаре. Благодаря применению современных источников энергии для рассечения и коагуляции тканей, сшивающих аппаратов, малоинвазивных технологий операций, детальной отработке методики операции, совершенствованию мануальных навыков зачастую удается обеспечить гладкость течения послеоперационного периода [4]. На современном этапе обеспечение экономической эффективности работы клиники является одной из основных задач системы здравоохранения. Пришло время для разработки программы, подразумевающей индивидуальный подход к ведению больных, с возможностью минимизации стационарного койко-дня без ущерба для качества лечения. Уменьшение длительности пребывания пациента в стационаре благотворно сказывается на противоэпидемической обстановке, психологическом состоянии пациента. Возможность создания подобной программы была показана зарубежными коллегами (Протокол Fast track, Fast recovery program для пациентов, перенесших операции по поводу заболеваний ободочной кишки) [5]. Для достижения этой цели необходима большая работа по учету, единообразной регистрации послеоперационных осложнений колоректальной хирургии, выявлению зна-

чимых факторов риска осложнений, разработке профилактических мероприятий по снижению уровня осложнений. Важным элементом в данной работе является прогнозирование послеоперационных осложнений. Внимание исследователей привлекают лабораторные маркеры, уровень которых в раннем послеоперационном периоде коррелирует с частотой послеоперационных осложнений [6, 7]. Одним из таких маркеров является С-реактивный белок.

С-реактивный белок (СРБ), обнаруженный в 30-е годы прошлого столетия, получил свое название из-за способности связывать в присутствии ионов Ca^{2+} -полисахаридный компонент мембраны пневмококка в сыворотке крови больных острой пневмонией [8]. С тех пор СРБ успел стать “золотым маркером” острой фазы воспаления, так как по сравнению с другими известными «острофазными» белками – альфа 1-антитрипсином, фибриногеном, гаптоглобином и другими, он является, пожалуй, самым чувствительным и динамичным маркером синдрома системного воспаления (за 5-8 ч его концентрация в крови возрастает в 10-1000 раз).

Синтез и катаболизм СРБ, как и других белков острой фазы, происходит в основном в печени и регулируется целым рядом медиаторов, среди которых цитокины, анафилотоксины, глюкокортикоиды. К настоящему времени известно, что промотор гена СРБ содержит регуляторные последовательности, взаимодействующие с ИЛ-1 и ИЛ-6, а также ФНО.

Таким образом, СРБ относится к факторам врожденного иммунного ответа. Особенностью продукции этого белка является неспецифичность (по отношению к первопричине воспаления) и высокая корреляция между его концентрацией в крови с причиной, тяжестью и стадией заболевания. Физиологический уровень СРБ зависит от многих факторов: наследственности, особенностей питания, заболеваний, перенесенных в детстве, и др.; обычно его концентрация в сыворотке крови не превышает 3 мг/л. Превышение нормального уровня СРБ используется в лабораторной диагностике как индикатор воспаления и степени его тяжести, а снижение – как показатель нормализации процесса [9, 10].

Учитывая литературные данные о высокой чувствительности и динамичности данного показателя, а также доступность методики при наличии соответствующего оборудования, логично предположить, что использование уровня С-реактивного белка в качестве прогностического критерия осложнений возможно.

Цель исследования: оценка эффективности определения уровня С-реактивного белка в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования гнойных осложнений у больных колоректальным раком.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе отделения колопроктологии Самарского областного клинического онкологического диспансера и носило проспективный характер. 278 больных колоректальным раком были включены в исследование. Мужчин было 143, женщин – 135. Возраст пациентов колебался от 27 до 85 лет. Рак прямой кишки был диагностирован у 150 пациентов, рак сигмовидной кишки – у 78 пациентов, рак нисходящего отдела ободочной кишки – у 12 пациентов, селезеночного изгиба ободочной кишки – у 9 пациентов, ЗНО правой половины ободочной кишки – у 29 пациентов. У всех пациентов при плановом гистологическом исследовании удаленного препарата была выявлена аденокарцинома той или иной степени дифференцировки. Стоит отметить, что у пациентов, включенных в исследование, преобладали опухоли Т3-Т4 (более 80%), регионарное метастазирование имело место в 34% случаев, отдаленные метастазы выявлены у 11 пациентов. Пациентам исследуемой группы были выполнены стандартные радикальные и циторедуктивные оперативные вмешательства, показанные при той или иной локализации опухоли. Все хирургические оперативные вмешательства были выполнены через лапаротомный доступ. Предоперационный койко-день у подавляющего большинства пациентов не превышал 3 суток. Больные осматривались терапевтом и анестезиологом с целью оценки тяжести сопутствующей патологии и необходимости коррекции предоперационной подготовки. Подготовка кишечника осуществлялась с применением раствора полиэтиленгликоля по общепринятой схеме при отсутствии противопоказаний, либо с помощью очистительных клизм у больных с хронической кишечной непроходимостью. Всем пациентам проводилась антибиотико-профилактика – внутривенное введение амоксициллина клавуланата 1.2 гр за 30

минут до разреза. Повторное введение антибиотика проводилось при длительности операции более 3 часов. Профилактическое введение антибиотиков проводилось в течении 24 часов после операции. В послеоперационном периоде антибиотики назначались на 5 дней только в случае интраоперационной перфорации кишки/опухоли, при наличии параканкрозного внутрибрюшного абсцесса и т.д. Все операции выполнялись с максимальным соблюдением требований асептики и антисептики. Операции выполнялись хирургами-онкологами специализированного отделения регионального онкологического центра.

В послеоперационном периоде пациенты находились под постоянным динамическим наблюдением лечащего врача, получали адекватное обезболивание (в подавляющем большинстве случаев это была эпидуральная анестезия), инфузионную терапию, им проводились перевязки. Особое внимание уделялось профилактике тромботических осложнений (компрессионный трикотаж на нижние конечности, фраксипарин п/к в профилактических дозах, ранняя активизация больных).

В послеоперационном периоде рутинно применялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, по показаниям – компьютерная томография, рентгенография легких.

Исследование С-реактивного белка в динамике осуществлялось нефелометрическим методом на анализаторе Image компании Beckman Coulter. Использовался набор реагентов для определения CRP в сыворотке крови. Количественное определение уровня С-реактивного белка проводилось 50 больным до операции, а также на 1, 2, 3, 5, 7 сутки после операции. Параллельно проводилась оценка и регистрация критериев системной воспалительной реакции в динамике (термометрия, оценка уровня лейкоцитов периферической крови, клинические критерии).

Результаты исследования

В описанной группе пациентов гнойные послеоперационные осложнения были диагностированы у 48 пациентов, что составило 17,2 %. С целью систематизации гнойные осложнения были разделены на 3 группы: 1 – нагноение послеоперационной раны (включая параколостомическую рану, промежностную рану), 2 – абсцесс брюшной полости/пресакрального пространства, 3 – несостоятельность швов анастомоза. Случаи несостоятельности швов культи прямой кишки относили в группу пресакрального абсцесса. Отдель-

но указывалось наличие или отсутствие перитонита, повторных операций, летальности. Структура гнойных послеоперационных осложнений представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура гнойных послеоперационных осложнений

Гнойные послеоперационные осложнения	Количество больных				
	Всего		Перитонит	Повторная операция	Умерло
	n	%			
Нагноение послеоперационной раны	31	11,1	0	0	0
Абсцесс брюшной полости	3	1,0	0	3	0
Абсцесс пресакрального пространства	7	2,5	1	3	1
Несостоятельность швов анастомоза	7	2,5	1	3	0
Всего:	48	17,2	2	9	1

Гнойно-воспалительные осложнения в большинстве случаев диагностировались на 6-7 сутки после операции. Самым грозным послеоперационным осложнением является несостоятельность швов анастомоза. В контрольной группе данное осложнение имело место у 7 больных (2,5%): в 1 случае после гемиколэктомии слева (выполнена релапаротомия, экстирпация анастомоза, санация, дренирование брюшной полости), в 4 – после передней резекции прямой кишки с применением циркулярного степплера (в 3-х случаях эффективным оказалось консервативное ведение, в 1-м – сформирована разгрузочная трансверзостом), у 3 пациентов развился некроз низведенной в анальный канал сигмовидной кишки (в 1 случае выполнена обструктивная резекция низведенной кишки). Летальных исходов у больных с несостоятельностью анастомоза не было. В исследуемой группе умер 1 пациент от абдоминального сепсиса, перитонита, источником которого был абсцесс пресакрального пространства. Средний койко-день у паци-

ентов без осложнений составил 16, у пациентов с осложнениями – 20 дней.

Исследуемая группа больных разделена на 2 подгруппы: пациенты с осложнениями и пациенты без осложнений.

Динамика уровня С-реактивного белка и уровня лейкоцитов в периферической крови в послеоперационном периоде представлена в таблицах 2 и 3 (норма СРБ до 0,8 мг/дл).

Ко 2-м суткам после операции уровень С-реактивного белка у всех пациентов достигал пика – среднее значение уровня СРБ в подгруппе с осложнениями – 16,3 мг/дл, в подгруппе без осложнений – 10,7 мг/дл. В подгруппе больных без осложнений СРБ постепенно и неуклонно снижался и к 5-м суткам в среднем составил 5,7 мг/дл. При осложненном течении послеоперационного периода к 5-м суткам после операции уровень СРБ продолжал нарастать или сохранялся на высоком уровне, среднее значение 12,5 мг/дл ($p < 0,05$). В то же время, динамика стандартных критериев системной воспалительной реакции не позволяет на-

Таблица 2

Динамика уровня С-реактивного белка в плазме крови в послеоперационном периоде

Подгруппы больных	Средний уровень С-реактивного белка мг/дл					
	До операции	1-е сут	2-е сут	3-е сут	5-е сут	7-е сут
С осложнениями	0,7	12,4	16,3	16,1	12,5	11,6
Без осложнений	0,8	7,3	10,7	9,4	5,7	3,8

Таблица 3

Динамика уровня лейкоцитов в периферической крови в послеоперационном периоде

Подгруппы больных	Средний уровень лейкоцитов тыс/мкл					
	До операции	1-е сут	2-е сут	3-е сут	5-е сут	7-е сут
С осложнениями	7,7	11,3	9,7	10,1	12,0	14,5
Без осложнений	6,4	10,4	9,4	9,1	8,7	7,9

дежно и своевременно прогнозировать течение послеоперационного периода.

В рутинной практике было бы целесообразно определять уровень СРБ на 2-е и 5-е сутки после операции. При стабильно высоких цифрах (более 10 мг/дл) или при нарастании СРБ риск гнойных послеоперационных осложнений высокий. Неуклонное снижение СРБ может быть весомым аргументом в решении вопроса о досрочной выписке пациента.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности использования динамики уровня СРБ в качестве предиктора послеоперационных осложнений. Необходимы комплексные исследования на большом клиническом материале для оценки надежности различных прогностических критериев осложнений в колоректальной хирургии. Прогнозирование в современной онкохирургии является эффективным инструментом для организации и управления лечебным процессом. Разработка доступных и надежных алгоритмов для прогнозирования послеоперационных осложнений позволит индивидуализировать тактику ведения каждого пациента, выявить группу риска развития осложнений, избежать излишних лечебно-диагностических назначений и сократить сроки госпитализации пациентов с благоприятным прогнозом.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21. – Приложение 1.
2. Дунаевский И.В., Гельфонд В.М. Подготовка, обеспечение и послеоперационная терапия больных, оперируемых по поводу колоректального рака // Практическая онкология. – 2005. – Т.6. – № 2. – С. 127-131.
3. Козлов А.М. Результаты циторедуктивных операций у больных с синхронными билобарными метастазами колоректального рака в печени // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. – № 5-6. – С. 102-105.
4. Титов В.Н. Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 8. – С. 3-10.
5. Alves A., et al. Postoperative mortality and morbidity in patients undergoing colorectal surgery. – Arch. Surg. – 140. – P. 278-283.
6. Belows C.F. et al. Early predictors of anastomotic leaks after colectomy. Tech Coloproctol 13:41-47. National Nosocomial Infections Surveillance. System Report, data summary 1992-2004. Am. J. Infect. Control. – 32. – P. 470-485.
7. Delaney C.P. et al. Fast-track postoperative management protocol for patients with high comorbidity undergoing colorectal surgery. Br. J. Surg. – 88. – P. 1533-38.
8. Hart W.R. et al. SIRS: laboratory markers. Cleve. Clin. J. Med. – 1989. – Vol. 56. – P. 126-130.
9. Reith H.B. et al. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. Dig. Surg. – 15. – P. 260-265.
10. Tillet W.S. et al. C-reactive protein. J. Exp. Med. – 1930. – Vol. 52. – P. 561-571.