

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Муратов Ильгиз Ильдусович

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ,  
ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ С  
ВЫПОЛНЕНИЕМ РАСШИРЕННОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ

3.1.9 – Хирургия

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, профессор

С.И. Ачкасов

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

О.И. Сушков

Москва, 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. РАСШИРЕННАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ В ХИРУРГИИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ.....	14
1.1 Основные принципы хирургического лечения рака ободочной кишки.....	14
1.2 Непосредственные результаты хирургического лечения в сочетании с ДЗ лимфодиссекцией при раке ободочной кишки.....	21
1.3 Качество жизни больных после хирургического лечения рака ободочной кишки с лимфодиссекцией в объеме ДЗ .....	25
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ .....	33
2.1 Дизайн исследования .....	33
2.2 Характеристика больных, включенных в исследование .....	38
2.3 Лабораторные и инструментальные методы обследования.....	43
2.4 Предоперационная подготовка пациентов и хирургическое вмешательство ...	45
2.5 Адьювантная химиотерапия и динамическое наблюдение пациентов в послеоперационном периоде.....	49
2.6 Оценка качества жизни .....	50
2.7 Методы статистической обработки результатов .....	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИЙ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПО ПОВОДУ РАКА С ЛИМФАДЕНЭКТОМИЕЙ В ОБЪЕМЕ Д2 И Д3 .....	62
3.1 Непосредственные результаты резекций ободочной кишки по поводу.....	62
3.2 Систематический обзор и метаанализ проспективных исследований и собственных данных .....	74
ГЛАВА 4. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ С ВЫПОЛНЕНИЕМ РАСШИРЕННОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ.....	85
4.1 Оценка качества жизни и функциональных результатов у больных .....	85

4.2 Оценка качества жизни и функциональных результатов у больных после резекции ободочной кишки по поводу рака с лимфодиссекцией в объеме Д2 и Д3 при помощи опросника QLQ – CR29 v. 2.1.....	99
4.3 Факторы, влияющие на качество жизни больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки.....	112
4.4 Отдаленные результаты резекций ободочной кишки по поводу рака с лимфодиссекцией в объеме Д2 и Д3 .....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	122
ВЫВОДЫ .....	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций среди злокачественных заболеваний в мире по заболеваемости и остается одной из основных причин смертности в структуре общей онкопатологии [103]. В Российской Федерации прослеживается такая же ситуация. Так, за последние 10 лет заболеваемость раком ободочной кишки выросла с 102,3 до 157,7 случаев на 100 000 населения [3].

В настоящее время хирургическое вмешательство остается методом выбора при лечении рака ободочной кишки. По данным американского онкологического регистра при радикально выполненной резекции кишки 5-летняя выживаемость больных с этой патологией колеблется от 71,4% до 90,4% в зависимости от стадии заболевания [92].

В качестве оценки радикальности оперативного вмешательства во всем мире используют следующие основополагающие критерии, которые описывают качество удаленного макропрепарата:

- 1) соблюдение границ резекции;
- 2) сохранение целостности мезоколической фасции;
- 3) наличие в препарате не менее 12 регионарных лимфатических узлов (ЛУ) [123].

Если необходимость соблюдения границ резекции и сохранения целостности мезоколической фасции не вызывает сомнений, то в отношении необходимого объема лимфодиссекции (ЛД) при операциях по поводу рака ободочной кишки до сих пор ведутся споры [34, 109, 122, 124]. В зависимости от уровня перевязки магистрального сосуда, питающего пораженный участок кишки, возможно выполнение ЛД в разных объемах с удалением соответствующих ЛУ:

- Д1 – удаление параколических ЛУ при перевязке краевого сосуда;
- Д2 – удаление промежуточных ЛУ при перевязке основных питающих сосудов;

Д3 – удаление апикальных ЛУ при высокой перевязке основных питающих сосудов с обнажением передней полуокружности верхней брыжеечной вены или передней стенки аорты у пациентов при операциях по поводу рака правых и левых отделов ободочной кишки соответственно [118].

Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что выполнение расширенной ЛД приведет к удалению большего количества ЛУ в отличие от Д2 ЛД, а это, в свою очередь, может способствовать улучшению показателей общей выживаемости пациентов, поскольку многими авторами была выявлена положительная корреляционная связь между выживаемостью и количеством удаляемых ЛУ [68, 99, 101]. Например, крупное ретроспективное когортное исследование проспективно набранной базы данных по КРР из всех медицинских центров Японии продемонстрировало статистически значимое увеличение 5-летней общей выживаемости на 18% у пациентов с раком ободочной кишки рТ3–Т4 после операций с Д3 ЛД по сравнению с Д2 ЛД (ОР=0,827, 95% ДИ: 0,757–0,904,  $p=0,00003$ ) [69]. В то же время, по мнению других авторов, несмотря на увеличение показателей ОВ, выполнение Д3 ЛД сопряжено с увеличением частоты развития, как интра-, так и послеоперационных осложнений [47, 62, 90, 101, 125]. Как правило, исследования, изучающие влияние объема ЛД на частоту осложнений, являются либо ретроспективными, либо проспективными с ретроспективной контрольной группой. В настоящее время нет достаточного количества рандомизированных исследований, оценивающих риски развития осложнений при расширении объема ЛД, однозначно свидетельствующих о безопасности Д3 ЛД. Именно поэтому операции с расширенным объемом лимфодиссекции до сих пор не используются как рутинный метод хирургического лечения рака ободочной кишки.

Одним из перспективных исследований по оценке безопасности выполнения Д3 лимфодиссекции и анализу отдаленных результатов на сегодняшний день является многоцентровое рандомизированное исследование онкологических результатов выполнения Д3 лимфодиссекции при раке ободочной кишки (COLD trial) [63]. В 2020 году были опубликованы первые результаты,

указывающие на улучшение стадирования заболевания и отсутствие явного увеличения числа интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при выполнении ДЗ лимфодиссекции [64].

Но в то же время оценка качества проведенного лечения не должна основываться только на онкологических результатах и безопасности методики, так как немаловажное значение при анализе исходов проводимого лечения имеет качество жизни (КЖ) пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде [94]. Так, по данным Американского общества онкологов и Национального института рака, показатель КЖ располагается на втором месте по значимости критериев оценки результатов лечения после онкологических результатов лечения (общей и безрецидивной выживаемости) [48].

Соответственно, проведенное оперативное вмешательство должно не только отвечать всем онкологическим принципам выполнения операций и быть безопасным, но и не приводить к ухудшению качества жизни оперированных пациентов.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения под КЖ подразумевают восприятие индивидуумами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которой они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами данного человека. Субъективное восприятие собственного благополучия является основным методом оценки уровня КЖ [31].

Внедрение в 1991 году лапароскопических технологий в хирургию рака ободочной кишки способствовало улучшению физического и психического состояния оперированных больных, а также их скорейшей социальной реабилитации [4, 26, 57, 111]. Об этом также свидетельствуют результаты нескольких рандомизированных исследований, посвященных изучению уровня КЖ пациентов, оперированных по поводу рака толстой кишки. В данных работах (ALCCaS, COST) лапароскопический доступ операции продемонстрировал себя, как независимый фактор, статистически значимо улучшающий качество жизни в раннем послеоперационном периоде в сравнении с открытым вмешательством ( $p_{ALCCaS} < 0,01$ ;  $p_{COST} = 0,009$ ) [60, 82, 119].

Помимо изучения оперативного доступа в настоящее время исследователи лишь косвенно затрагивают проблему КЖ после выполнения различных объемов лимфодиссекции. В тех немногих исследованиях, которые были посвящены изучению уровня КЖ после выполнения ДЗ лимфодиссекции при раке ободочной кишки, специфическими неблагоприятными симптомами, снижающими его, являлись: диарея, развивающаяся у 6% больных, оперированных по поводу рака правых отделов ободочной кишки, и снижение или полная потеря эректильной функции у 47,7% пациентов при резекции левых отделов ободочной кишки по поводу рака [66, 77].

Однако, несмотря на проведенные исследования, достоверно оценить уровень КЖ пациентов после выполнения ДЗ лимфодиссекции не представляется возможным, поскольку в настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования по изучению КЖ больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки с выполнением разного объема лимфодиссекции и полной мезоколонэктомии (ПМЭ).

С января 2018 по февраль 2021 года в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России было проведено проспективное одноцентровое рандомизированное исследование, направленное на изучение влияния объема ЛД на уровень КЖ больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки.

### **Степень разработанности темы**

Безопасности расширенной лимфодиссекции в объеме ДЗ при лапароскопических и открытых операциях в настоящее время уделяется значительное внимание. Также ведутся работы по изучению влияния ДЗ ЛД на общую и безрецидивную выживаемость больных колоректальным раком. Вопрос качества жизни пациентов после подобного объема вмешательства при раке ободочной кишки затрагивается лишь косвенно. Кроме того, в настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, посвященные сравнению КЖ пациентов, перенесших резекции ободочной кишки с различным объемом лимфодиссекции (ДЗ vs. Д2).

### **Цель исследования**

Определить влияние расширенного объема лимфодиссекции на результаты лечения больных раком ободочной кишки.

### **Задачи исследования:**

1. Сравнить непосредственные результаты операций с лимфодиссекцией в объеме Д3 и Д2 у больных раком ободочной кишки.
2. Выполнить систематический обзор литературы и метаанализ данных проспективных рандомизированных исследований, изучающих частоту интра- и послеоперационных осложнений при выполнении Д3 и Д2 ЛД при операциях по поводу рака ободочной кишки с включением в анализ собственных данных.
3. Изучить влияние объема ЛД на КЖ пациентов, оперированных по поводу рака ободочной кишки.
4. Оценить влияние объема ЛД на частоту и вероятность развития неблагоприятных симптомов у больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки.
5. Провести анализ факторов, влияющих на КЖ пациентов, после операций по поводу рака ободочной кишки.
6. Оценить отдаленные результаты операций с лимфодиссекцией в объеме Д3 и Д2 у больных раком ободочной кишки.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в России проведено проспективное рандомизированное исследование, оценивающее влияние расширенного объема лимфодиссекции на качество жизни пациентов, перенесших резекции ободочной кишки по поводу рака.

При помощи методов статистического анализа выполнена оценка КЖ пациентов после Д3 и Д2 лимфодиссекции.

Впервые проведен систематический обзор литературы и метаанализ проспективных рандомизированных исследований, посвященных изучению влияния расширенного объема ЛД на частоту интра- и послеоперационных

осложнений у больных раком ободочной кишки при открытых и лапароскопических операциях.

С помощью логистического регрессионного анализа определены факторы, ассоциированные со снижением КЖ пациентов после операций по поводу рака ободочной кишки.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлено, что выполнение хирургического вмешательства с ДЗ ЛД при раке ободочной кишки не снижает КЖ оперированных больных. Проведен метаанализ рандомизированных исследований и собственных данных, изучающих влияние ДЗ ЛД на частоту интра- и послеоперационных осложнений. Было показано, что выполнение расширенного объема лимфодиссекции не приводило к статистически значимому увеличению частоты осложнений. Таким образом, расширенный объем ЛД может быть рекомендован в качестве метода лечения больных раком ободочной кишки с подозрением на метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

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

1. Выполнение расширенного объема ЛД у больных раком ободочной кишки не увеличивает вероятность развития интраоперационных (ОШ=1,34, 95% ДИ: 0,87–2,07,  $p=0,18$ ) и послеоперационных (ОШ=0,93, 95% ДИ: 0,71–1,22,  $p=0,6$ ) осложнений.
2. Наличие кишечной стомы (ОШ=5,6 95% ДИ: 1,7–18,9,  $p=0,005$ ) является независимым фактором, ассоциированным со снижением уровня КЖ пациентов в раннем послеоперационном периоде.
3. Выполнение ДЗ ЛД статистически значимо не снижает уровень КЖ больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки, в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с Д2 ЛД.
4. На основании прогностической модели установлено, что у больных после выполнения правосторонней гемиколэктомии с ДЗ ЛД вероятность развития диареи составляет 65,8%.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность результатов рандомизированного исследования подтверждается достаточным размером выборки, рассчитанной по формуле Лера [74]. Для достижения поставленной цели и решения сформулированных в диссертационной работе задач использовались современные методы исследования и статистического анализа. Статистическая значимость различий достигалась при значении  $p < 0,05$ . Положения, выносимые на защиту, подтверждены полученными результатами исследования и отображены в выводах и практических рекомендациях.

### **Апробация работы**

Диссертационное исследование было рассмотрено и одобрено на заседании локального независимого этического комитета ФГБУ «ГНЦК имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) 31.10.2018 г.

Апробация работы состоялась 7 декабря 2022 года на совместной научно-практической конференции сотрудников отдела онкопроктологии и отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также в ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УДП РФ.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности

«Хирургия»

Область диссертационного исследования включает проведение систематического обзора с метаанализом рандомизированных исследований и собственных данных, оценивающих безопасность применения расширенной лимфодиссекции при операциях по поводу рака ободочной кишки. Она также включает в себя анализ непосредственных и отдаленных результатов

хирургического вмешательства с ДЗ ЛД и их влияние на показатели уровня КЖ пациентов, что соответствует п. 3 «Обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов», а также п. 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.9 – Хирургия.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности  
«Онкология, лучевая терапия»

Область диссертационного исследования включает оценку эффективности методов хирургического лечения пациентов по поводу рака ободочной кишки и изучение влияния этих методов на показатели безрецидивной и общей выживаемости, что соответствует п. 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» паспорта специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

#### **Личный вклад автора**

Соискателем был выполнен систематический обзор литературы и метаанализ данных по исследуемой теме. На основании имеющихся литературных данных и актуальности изучаемой темы автором был разработан дизайн исследования. Автором лично проводились разъяснительные беседы с пациентами с последующим их анкетированием (изучены анамнестические и демографические данные, клинические проявления заболевания, проанализированы результаты лабораторных и инструментальных методов исследования). Автор участвовал в оперативных вмешательствах по поводу рака ободочной кишки с объемами ЛД ДЗ и Д2 в качестве ассистента и оперирующего хирурга. Он также осуществлял разметку патоморфологических препаратов после операций. Автором были оценены непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов, проведен статистический анализ полученных данных. По результатам исследования были изложены основные положения диссертационной работы, сформулированы выводы и практические рекомендации.

## Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы в периодических изданиях, в том числе в журналах, рекомендуемых ВАК для размещения материалов докторских и кандидатских диссертаций, в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования:

1) Туктагулов, Н.В. Выбор объема лимфодиссекции при раке правой половины ободочной кишки / Н.В. Туктагулов, О.И. Сушков, И.И. Муратов, Д.Г. Шахматов, И.В. Назаров // Колопроктология. – 2018. – № 3 (65). – С. 84-94.

2) Шахматов, Д.Г. Гемиколэктомия с расширенной лимфодиссекцией при обратном расположении внутренних органов / Д.Г. Шахматов, К.Р. Сайфутдинова, Р.Р. Елигулашвили, И.И. Муратов // Колопроктология. – 2020. – № 4 (74). – С. 107-114.

3) Karachun, A. Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing d2 versus d3 lymph node dissection for colonic cancer (cold trial) / A. Karachun, L. Panaiotti, A. Olkina, T. Lankov, A. Petrov, T. Ovchinnikova, I. Chernikovskiy, N. Savanovich, G. Sharygin, L. Markushin, S. Achkasov, O. Sushkov, D. Shakhmatov, I. Nazarov, I. Muratov, D. Aleshin, O. Maynovskaya, Y. Gevorkyan, D. Kharagezov, D. Kaymakchi, A. Milakin // British Journal of Surgery. – 2020. – № 5 (107). – P. 499-508.

4) Шельгин, Ю.А. Качество жизни пациентов после расширенной лимфодиссекции при операциях по поводу рака ободочной кишки / Ю.А. Шельгин, И.И. Муратов, О.И. Сушков, Д.Г. Шахматов, К.Р. Сайфутдинова, Е.М. Шунин, Е.М. Романова, С.И. Ачкасов // Колопроктология. – 2021. – № 2 (20). – С. 17-28.

Результаты проведенного исследования доложены на ученом совете ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, (Москва, 31 мая 2021 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Съезд колопроктологов России» (г. Москва, 06–08 октября 2022 г.).

## Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, содержащего 130 источников, которые изложены на 153 страницах, набранных в редакторе Microsoft Word 2017 для Windows текста, шрифтом Times New Roman, кеглем 14 с полуторным интервалом. Диссертационная работа содержит 30 таблиц, 26 рисунков.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

## РАСШИРЕННАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ В ХИРУРГИИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

### 1.1 Основные принципы хирургического лечения рака ободочной кишки

В истории хирургического лечения рака толстой кишки можно выделить два ключевых этапа.

Первый – это зарождение принципов онкологического радикализма в начале XX века, когда разными авторами независимо друг от друга впервые была доказана необходимость удаления не только участка кишечной трубки, пораженной опухолью, но и соответствующего ему сегмента лимфатической системы [58, 84, 87]. Традиционно выделяют 3 группы ЛУ ободочной кишки, подлежащих удалению. Впервые такое разделение ЛУ на группы было продемонстрировано в работе Jemieson J. и Dobson J. в 1909 году:

ЛУ 1 уровня – околоободочные или эпиколические ЛУ, прилежащие непосредственно к стенке кишки, и надободочные или параколические ЛУ, располагающиеся вдоль маргинальных сосудов;

ЛУ 2 уровня – промежуточные или мезоколические ЛУ, которые находятся вдоль основных лимфоваскулярных ножек;

ЛУ 3 уровня – главные или апикальные ЛУ, расположенные у основания магистральных сосудов [58].

В последние десятилетия в литературе все больше встречаются исследования, посвященные изучению лимфатического пути метастазирования опухоли и различных хирургических подходов, обеспечивающих контроль этого процесса [25, 58]. Иными словами, развитие хирургии рака ободочной кишки в последние годы в значительной мере было обусловлено сменой парадигмы: она из «хирургии кишечной трубки» стала «хирургией лимфатического аппарата».

Проведенные ранее исследования доказали способность опухоли к регионарному метастазированию, как в центральном направлении по ходу

основных питающих сосудов, так и по ходу параколического коллектора [49]. По некоторым данным, частота метастатического поражения ЛУ 1 уровня в проекции опухоли составляет 52,9%, в 5 см проксимальнее опухоли – 18,6%, а на том же расстоянии дистальнее – 12,9%, в 10 см от опухоли в обоих направлениях – менее 1,4% [50]. Соответственно, резекция сегмента кишки с отступлением от опухоли на 10 см в обоих направлениях с удалением соответствующего участка брыжейки представляется оправданным с точки зрения соблюдения онкологических принципов. В то же время по данным Tagliacozzo S. и соавт. (1992), метастазы в ЛУ были выявлены у 43% пациентов, при этом в основании магистральных артерий метастатически пораженные апикальные ЛУ определялись в 34% случаев [110].

При локализации опухоли в правых отделах ободочной кишки метастатическое поражение параколических ЛУ выявляется в 41%, мезоколических – в 18%, апикальных – от 1% до 22% наблюдений. При поражении левых отделов ободочной кишки метастазы в параколических ЛУ встречались в 51%, мезоколических – в 29%, апикальных – в 8,6% случаев [25, 33, 110].

Таким образом, удаление регионарных ЛУ, помимо первичной опухоли, является одним из ключевых этапов хирургического лечения рака ободочной кишки. Однако все вышеперечисленное не позволяет однозначно высказаться о необходимом уровне перевязки питающего сосуда и удалении соответствующего объема брыжейки.

Второй этап в эволюции подходов к лечению рака ободочной кишки связан с развитием «хирургии эмбриональных слоев». Heald R.J. в 1982 году впервые предложил и обосновал принцип тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) при операциях по поводу рака прямой кишки, основанный на концепции фасциально-футлярного удаления препарата [51]. При данной методике диссекция тканей осуществляется вдоль мезоректальной фасции с полным удалением мезоректальной клетчатки со всеми лимфатическими узлами, расположенными в ней. Соблюдение фасциально-футлярного принципа выделения при удалении

прямой кишки привело к снижению частоты развития местных рецидивов с 13,5% до 5% и увеличению 5-летней общей выживаемости пациентов с 81,7% до 87,5% [52, 79]. В 2009 году немецкий хирург-онколог Hohenberger W. перенес принцип фасциально-футлярного выделения прямой кишки в хирургию рака ободочной кишки и ввел понятие полной мезоколонэктомии (ПМЭ) [54]. При ПМЭ мобилизация ободочной кишки и мезоколической клетчатки осуществляется путем диссекции в межфасциальном слое между фасцией Тольда, покрывающей мезоколон, и передним листком фасции Героты, являющейся частью париетальной фасции [11, 54]. Применение ПМЭ в рутинной практике способствовало снижению частоты местных рецидивов с 6,5% до 3,6% (95% ДИ: 1,6–5,6,  $p < 0,001$ ) и увеличению общей 5-летней выживаемости с 82,1% до 89,1% (95% ДИ: 86,0–92,2,  $p < 0,001$ ) [54]. Однако, несмотря на широкое распространение ПМЭ и стандартизованного подхода к соблюдению проксимальных и дистальных границ резекции, объему мезоколонэктомии при операциях по поводу рака ободочной кишки, до настоящего времени остается открытым вопрос о необходимом объеме лимфодиссекции. Поскольку при ПМЭ уровень пересечения артерии строго не регламентирован, сосуд может быть лигирован как у места отхождения от аорты, так и в 1 см от нее [106]. Таким образом, ПМЭ с высокой перевязкой сосуда по объему удаленной брыжейки не равнозначна ПМЭ с ДЗ ЛД. Так как при выполнении ДЗ ЛД должна быть удалена клетчатка с ЛУ вдоль ствола верхней брыжеечной вены при операциях по поводу рака правой половины ОК либо в области передней стенки аорты у места отхождения нижней брыжеечной артерии в случае вмешательства по поводу рака левых отделов ободочной кишки [63].

Впервые соотношение между удаленным объемом брыжейки и объемом ЛД было четко сформировано в японских клинических рекомендациях по лечению рака ободочной кишки в 1977 году [56]. Согласно данному стандарту лечения выделяют 3 уровня (объема) лимфодиссекции при раке ободочной кишки:

Под Д1 лимфаденэктомией подразумевают диссекцию только параколической группы ЛУ.

При лимфаденэктомии в объеме Д2 иссекается параколическая и промежуточная группа ЛУ.

Д3 лимфодиссекция представляет собой удаление всех трех групп ЛУ, включая апикальную.

Японскими хирургами в качестве стандарта лечения рака ободочной кишки cT3–4bN(1–2) была принята расширенная лимфодиссекция в объеме Д3. В последующем данный вариант ЛД стал применяться в качестве рутинного метода лечения и в других странах Азии [118]. Основной причиной использования расширенного объема ЛД следует считать выявленную прямую зависимость между частотой поражения ЛУ и степенью инвазии опухоли: чем глубже опухоль прорастает в кишечную стенку, тем выше вероятность метастатического поражения ЛУ, в том числе лимфоузлов апикальной группы [15]. Данный факт нашел подтверждение и в ретроспективном исследовании американских авторов, основной задачей которого было установить приверженность хирургов рекомендациям Американского объединенного комитета по изучению рака (American Joint Committee on Cancer; AJCC) и определить корреляцию между выживаемостью и количеством исследованных ЛУ в удаленном операционном препарате. На основании ретроспективного анализа медицинской документации 82896 пациентов было установлено, что частота поражения регионарных ЛУ при глубине прорастания опухоли кишечной стенки, соответствующей стадии T1, варьировала от 6,5% до 11%, при T2 составляла от 14,7% до 16,7%, при T3 колебалась от 39% до 41,9% и при прорастании опухолью всех слоев кишечной стенки (T4) была от 45,8% до 51,5%. В исследовании также было продемонстрировано, что показатели медианы общей выживаемости (ОВ) были статистически значимо выше у тех больных, в операционном препарате которых было обнаружено более 15 ЛУ ( $p < 0,001$ ). Так, показатель ОВ у пациентов после хирургического лечения и удаления более 15 ЛУ с I стадией рака был выше на 11, а при II и III стадиях – на 54 и 21 месяц соответственно [32].

Исходя из вышесказанного, логично сделать вывод, что количество исследованных и метастатически пораженных удаленных ЛУ наряду с

лимфоваскулярной и перивазальной инвазией является важным прогностическим фактором при колоректальном раке. В настоящее время считается, что для определения критерия «N» первичной опухоли в удаленном препарате должно быть не менее 12 ЛУ [39].

В работе Kobayashi H. и соавт. (2006) было установлено, что метастатическое поражение мезоколических и апикальных ЛУ ассоциировано с худшими показателями 5-летней ОБ, чем поражение эпи- и параколических – 52% и 74% соответственно ( $p=0,0002$ ) [67]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Kim S.N. и соавт. (2014) при изучении безрецидивной выживаемости (БВ). Так, при метастатическом поражении апикальных ЛУ 5-летняя БВ у оперированных больных составила 38,1%, а при поражении эпи- и параколических ЛУ этот показатель был статистически значимо выше – 72,5% ( $p=0,002$ ) [65].

Однако вопрос определения апикального ЛУ остается дискуссионным. Для хирурга – это любой ЛУ в пределах одного сантиметра от аорты, а для морфолога – это тот ЛУ, который максимально отдален от опухоли [45, 127].

В 1977 году с целью стандартизации объемов ЛД японскими коллегами была разработана специальная классификация, согласно которой каждой из групп ЛУ присваивается трехзначный код:

1 цифра – обозначает пораженный орган;

2 цифра – указывает на локализацию опухоли в слепой, восходящей ободочной, поперечной ободочной, нисходящей ободочной, сигмовидной или прямой кишке;

3 цифра – обозначает собственно группу пораженных ЛУ (выделяют параколическую – 1, промежуточную – 2, апикальную – 3) (Рисунок 1.1).

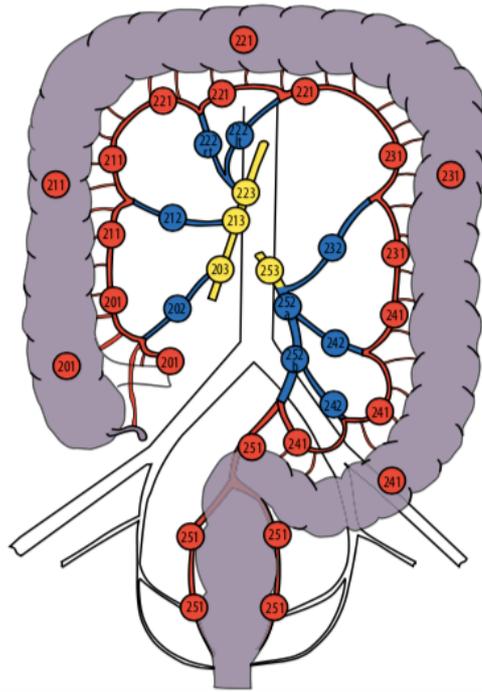


Рисунок 1.1 – Японская клинко-анатомическая классификация регионарных лимфатических узлов ободочной и прямой кишки [118]. Красным цветом выделены параколические ЛУ (I порядка), синим цветом – промежуточные ЛУ (II порядка) и желтым – главные или апиальные ЛУ (III порядка)

В настоящее время ПМЭ в сочетании с удалением 203, 213, 223, 253 групп ЛД выполняется хирургами, как при открытых, так и при лапароскопических операциях [20, 34].

При этом в рандомизированном исследовании Kitano S. и соавт. (2017) не было получено статистически значимых различий в показателях общей 5-летней выживаемости пациентов в зависимости от вида доступа хирургического вмешательства: при открытых операциях она составила 90,4% (95% ДИ: 87,5–92,6), а при лапароскопических данный показатель был равен 91,8% (95% ДИ: 89,1–93,8) [66].

Не остается без внимания вопрос о влиянии расширенного объема ЛД на показатели ОВ и БВ. Данный вопрос был впервые изучен Kotake K. и соавт. (2014) в многоцентровом ретроспективном исследовании. У 10098 больных, перенесших хирургическое лечение рака ободочной кишки с ДЗ (n=6580) и Д2 (n=3518) ЛД, были оценены отдаленные результаты. 5-летняя ОВ пациентов, оперированных по поводу рака ободочной кишки с глубиной прорастания

кишечной стенки pT3 и pT4 (в соответствии с классификацией TNM 8-й редакции), была статистически значимо выше после выполнения ДЗ, чем Д2 лимфодиссекции – 65,2% и 34,8% соответственно (OR=0,8, 95% ДИ: 0,76–0,9,  $p = 0,00003$ ). Однако исследуемые группы были несопоставимы по возрасту, локализации опухолевого поражения, критерию pT и схемам адьювантной химиотерапии. С целью исключения систематической ошибки была выполнена псевдорандомизация пациентов, включенных в исследование, по отобранным ковариатам (полу, возрасту, патоморфологическому типу опухоли, ее локализации, критериям pT и pN, схеме адьювантной химиотерапии). Из всей когорты пациентов для дальнейшего анализа было изъято 6850 пациентов (по 3425 человек в группе ДЗ и Д2 ЛД соответственно). В сопоставимой когорте пациентов ОВ по-прежнему была статистически значимо выше после ДЗ ЛД, чем у больных, перенесших лимфодиссекцию в объеме Д2 ( $p = 0,0001$ ). В заключение авторы высказали мнение, что ДЗ ЛД у больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки в стадии pT3-T4, обеспечивает более высокие показатели ОВ по сравнению с Д2 ЛД [69].

В то же время необходимо отметить, что количество обнаруженных в препарате и исследованных ЛУ, а также оценка качества выполненной ПМЭ зависят не только от хирургической техники, но и от качества патоморфологического заключения.

Для повышения качества патоморфологического исследования в отношении ЛУ применяются следующие методики: прижизненная маркировка ЛУ путем инъекции метиленового синего в питающие сосуды в проекции опухоли или использование раствора Дэвидсона (GEWF solution – 500 мл абсолютного этанола, 170 мл дистиллированной воды, 80 мл 37% формальдегида, 50 мл ледяной уксусной кислоты) в качестве фиксирующего препарата для улучшения визуализации ЛУ в брыжейке ободочной кишки [88, 109].

Для объективной оценки выполненной мезоколонэктомии Quirke P. и West N. были выделены 3 степени качества выполненной ПМЭ:

– хорошее – если брыжейку ободочной кишки обволакивает целостный

фасциальный футляр, который состоит из мезоколической фасции и брюшины;

- удовлетворительное – в фасциальном футляре обнаруживаются небольшие дефекты без повреждения мышечной оболочки стенки кишки;
- неудовлетворительное – определяемые дефекты фасциального футляра и брыжейки ободочной кишки вовлекают мышечный слой стенки ободочной кишки [123].

## **1.2 Непосредственные результаты хирургического лечения в сочетании с ДЗ лимфодиссекцией при раке ободочной кишки**

Внедрение в мировую клиническую практику расширенного объема ЛД при операциях по поводу рака ободочной кишки выводит на первый план вопрос безопасности данной методики, а также ее влияния на качество жизни больных.

Так, в исследовании Han D.P. и соавт. (2012) была изучена частота и структура интраоперационных осложнений у 177 больных, перенесших лапароскопически-ассистированную правостороннюю гемиколэктомия (ПГКЭ) с ДЗ ЛД. Конверсия лапароскопической операции в открытую по причине развития интраоперационных осложнений произошла у 4 (2,26%) больных (3 внутрибрюшных кровотечения и одна перфорация 12-перстной кишки). Посчитав частоту осложнений приемлемой, авторы сделали вывод, что лапароскопическая ПГКЭ с ДЗ ЛД является осуществимой и безопасной, как и вмешательство, выполненное открытым способом [46].

Обсуждая влияние объема ЛД на развитие послеоперационных осложнений, необходимо отдельно рассмотреть вопрос несостоятельности межкишечного анастомоза (НА) как наиболее грозного хирургического осложнения.

Wu X. и соавт. (2017) ретроспективно проанализировали результаты хирургических вмешательств у 546 пациентов, оперированных в объеме лапароскопической ПГКЭ, выявили увеличение частоты НА с 0,8% до 2,1% при расширении объема лимфодиссекции с Д2 до Д3 соответственно [125]. В другом

ретроспективном исследовании, упомянутом нами ранее, Han D.P. и соавт. (2012) было установлено, что после ПГКЭ с ДЗ ЛД несостоятельность илеотрансверзоанастомоза развилась в 7 (3,95%) случаях, а при выполнении Д2 ЛД – в 5 (2,6%) наблюдениях ( $p=0,05$ ) [46].

После операций по поводу рака левых отделов ободочной кишки частота НА существенно выше. Так, в метаанализе Zeng J. и соавт. (2018), включившем 5917 пациентов, частота развития несостоятельности анастомоза при высокой перевязке нижней брыжеечной артерии с ДЗ ЛД ( $n=2265$ ) независимо от вида хирургического доступа и степени экстренности оперативного вмешательства была статистически значимо выше в сравнении с низким лигированием артерии при Д2 ЛД ( $n=3652$ ) – 9,8% и 7% соответственно (ОШ=1,33; 95% ДИ: 1,10–1,62,  $p=0,004$ ). В то же время, комментируя полученные результаты, авторы не исключают наличие систематической ошибки ввиду высокой гетерогенности исследований и публикационного смещения, в том числе в силу включения в метаанализ, наряду с рандомизированными, ретроспективных исследований [130].

Также необходимо упомянуть, что помимо влияния на ближайшие результаты хирургического лечения НА может ухудшить онкологические результаты, увеличивая риск развития местного рецидива. К подобному утверждению по результатам ретроспективного исследования пришли Bell S.W. и соавт. (2003), которые изучали факторы риска развития местного рецидива после передней резекции по поводу рака прямой кишки, выполненной у 403 пациентов. Было установлено, что НА является независимым фактором риска, который статистически значимо увеличивает вероятность развития местного рецидива (ОШ=3,8; 95% ДИ: 1,8–7,9,  $p<0,001$ ) [23].

Еще одним осложнением, непосредственно связанным с расширением объема ЛД, называют лимфорею, развивающуюся, по некоторым данным, у больных в раннем послеоперационном периоде от 1% до 6,5% случаев [6, 89, 90]. Под лимфореей подразумевают выделение по дренажам из брюшной полости неинфицированной молочно-белой перитонеальной жидкости, богатой триглицеридами, при отсутствии лихорадки, симптомов перитонита и повышения

уровня воспалительных маркеров в анализах крови [61, 75].

Лимфорея может статистически значимо увеличивать сроки послеоперационного пребывания больных в стационарах на 4 и более дней [20, 81].

Основной причиной развития данного осложнения является интраоперационное повреждение лимфатических сосудов во время выполнения расширенной лимфаденэктомии [61]. Особого внимания заслуживает ретроспективное исследование Nishigori H. и соавт. (2012), в котором были проанализированы факторы риска длительной лимфореи после хирургического лечения КРР у 907 пациентов. В данной работе лимфорея была зарегистрирована у 9 (1%) больных после резекции ободочной и прямой кишки. Авторы установили, что лимфорея статистически значимо чаще развивалась у пациентов после резекции правых отделов ободочной кишки с ДЗ ЛД (n=5), чем после резекции левых отделов ободочной кишки с ДЗ ЛД (n=1) в 5,6% и 0,5% наблюдений соответственно ( $p < 0,01$ ) [90].

В другом исследовании Вае S.U. и соавт. (2014) анализ частоты и структуры осложнений в группе больных, перенесших резекции ободочной кишки с ДЗ ЛД, показал, что лимфорея статистически значимо чаще наблюдалась в группе пациентов с открытым доступом хирургического вмешательства – в 14,1% наблюдений, чем после лапароскопических операций – в 3,5% случаев ( $p = 0,015$ ). Причиной такого различия по данному показателю авторы связывают с лучшей визуализацией зоны апикальных ЛУ, а также использованием ультразвукового скальпеля при лапароскопических операциях [20].

У большинства пациентов для ликвидации лимфореи весьма эффективна консервативная терапия, включающая голодание, высокобелковую диету с низким содержанием жиров, назначение препаратов соматостатина [30, 42]. При ее неэффективности Nishigori H. и соавт. (2012) рекомендуют хирургическое вмешательство с перевязкой лимфатических сосудов [90].

Другим осложнением, с которым сталкиваются 10% – 17% пациентов после резекции ободочной кишки с ДЗ ЛД, является парез желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) [22, 29]. Наибольший вклад в изучение данной проблемы внесли Moghadamyeghaneh Z. и соавт. (2016), проведя ретроспективное исследование результатов хирургического лечения 27560 взрослых пациентов, перенесших резекцию толстой кишки. Авторы поставили цель: выявить факторы риска развития пареза ЖКТ после резекции толстой кишки. В результате проведенного анализа было установлено, что парез ЖКТ развился у 3497 (2,7%) больных. Последующий регрессионный анализ продемонстрировал, что ПГКЭ с ДЗ ЛД (ОШ=1,25, 95% ДИ: 1,06–1,48,  $p<0,01$ ), диагноз болезни Крона (ОШ=1,3, 95% ДИ: 1,03–1,76,  $p=0,02$ ), сепсис, диагностированный до операции (ОШ=1,63, 95% ДИ: 1,29–2,06,  $p<0,01$ ), хронические запоры в анамнезе (ОШ=3,67, 95% ДИ: 1,4–9,6,  $p<0,01$ ) являлись независимыми факторами, увеличивающими риск развития пареза ЖКТ [86]. В то же время проспективных рандомизированных исследований, целью которых было бы изучение влияние расширенного объема ЛД на развитие данного осложнения, в литературе обнаружено не было.

Отдельного внимания заслуживают результаты отечественного многоцентрового проспективного рандомизированного исследования «COLD-trial» № NCT03009227, одной из задач которого была оценка влияния объема лимфодиссекции на частоту интра- и послеоперационных осложнений у больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки. В рамках данной работы был проведен анализ результатов в двух группах пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки с Д2 ( $n=56$ ) и Д3 ( $n=60$ ) ЛД. Было установлено, что выполнение ДЗ ЛД не сопряжено с ростом частоты интра- и послеоперационных осложнений, общая частота которых в группе Д2 ЛД составила 51,8%, а в группе Д3 ЛД – 61,7% ( $p=0,28$ ). Высокая частота осложнений была обусловлена включением в анализ всех возможных общехирургических и общесоматических «нежелательных явлений»: НА, внутрибрюшные абсцессы, кровотечения, острая кишечная непроходимость, нагноения и серомы в области послеоперационных ран, гематомы, анастомозит, парез ЖКТ, гастростаз, антибиотико-ассоциированная диарея, атония мочевого пузыря, лимфорея, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония, реактивный плеврит, пароксизм фибрилляции

предсердий, острый коронарный синдром, отек легких, гипертонический криз и другие [5].

### **1.3 Качество жизни больных после хирургического лечения рака ободочной кишки с лимфодиссекцией в объеме ДЗ**

Важным аспектом в контексте оценки результатов выполнения расширенного объема лимфодиссекции при операциях по поводу рака ободочной кишки, является такой показатель, как качество жизни. Изучению этого вопроса посвящено относительно небольшое число работ, а рандомизированные исследования отсутствуют вовсе.

Для удобства при оценке влияния различных факторов на уровень КЖ больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки, их можно условно разделить на так называемые модифицируемые и немодифицируемые факторы. К немодифицируемым факторам следует отнести пол и возраст пациентов, прогрессирование заболевания в виде местного рецидива или отдаленных метастазов. Под модифицируемыми факторами подразумевают вид и объем оперативного вмешательства, наличие превентивной стомы, проведение адъювантной химиотерапии [8].

Значимым фактором, влияющим на КЖ, является пол пациентов, оперированных по поводу КРР. Одними из первых влияние пола на КЖ пациентов оценили Schmidt С.Е. и соавт. (2005) в проспективном 5-летнем исследовании результатов хирургического лечения рака прямой кишки у 519 больных. Изучения уровня КЖ пациентов проводилось путем их анкетирования до операции, а также через 3, 6, 12, 24 месяцев после нее при помощи опросников EORTC QLQ-C30. В результате проведенного анализа было установлено, что уровень КЖ и степень выраженности физического функционирования у женщин через 24 месяца после хирургического лечения рака прямой кишки по сравнению с дооперационными показателями были статистически значимо ниже, чем у мужчин – 61 и 68,3 vs. 65,3 и 78,1 баллов соответственно ( $p < 0,05$ ). Балльная

оценка выраженности бессонницы у женщин была статистически значимо выше, чем у мужчин – 36 и 24 балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Та же тенденция была отмечена в отношении степени выраженности диареи – 25 баллов у женщин против 20 баллов у мужчин ( $p < 0,05$ ). В то же время у мужчин проблемы с сексуальным удовлетворением были статистически значимо более выражены, чем у женщин – 61,2 против 33,9 балла соответственно ( $p < 0,05$ ) [102].

Аналогичные результаты были получены в другом проспективном исследовании Grosek J. и соавт. (2019) при анализе результатов анкетирования 197 пациентов (116 мужчин и 81 женщина), оперированных по поводу рака толстой кишки. Авторами было установлено, что у пациенток после проведенного лечения когнитивное и эмоциональное функционирование было статистически значимо ниже, чем у мужчин – 83,5 и 80 vs. 89,8 и 85,7 баллов ( $p = 0,034$ ) ( $p = 0,008$ ) соответственно [44].

При изучении влияния немодифицируемых факторов на уровень КЖ больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки, было выявлено, что у лиц младше 60 лет степень выраженности неблагоприятных симптомов была больше, чем у лиц старшего поколения [59, 116]. Так, по данным ретроспективного популяционного исследования Jansen L. и соавт. (2011), через год после операции у пациентов моложе 60 лет ( $n = 38$ ) отмечались клинически значимые нарушения физического ( $p = 0,002$ ), ролевого ( $p < 0,001$ ), эмоционального ( $p < 0,001$ ), когнитивного ( $p < 0,001$ ) и социального ( $p < 0,001$ ) функционирования и наблюдалась повышенная утомляемость ( $p < 0,001$ ) по сравнению с дооперационными показателями. Больные моложе 60 лет статистически значимо чаще предъявляли жалобы на нарушение сна ( $p < 0,001$ ), запоры ( $p = 0,002$ ), диарею ( $p < 0,001$ ) и финансовые трудности ( $p < 0,001$ ) после проведенного лечения [59].

Напротив, у пациентов старше 70 лет через 12 месяцев после хирургического вмешательства по поводу рака ободочной кишки наблюдалась противоположная тенденция: было выявлено клинически значимое улучшение уровня КЖ ( $p = 0,003$ ), физического ( $p = 0,004$ ), ролевого ( $p = 0,02$ ) функционирования по сравнению с исходными показателями. Заслуживает

внимание тот факт, что через 10 лет после хирургического лечения статистически значимых различий в уровне КЖ пациентов моложе 60 и старше 70 лет получено не было [59].

В ранее упомянутом проспективном исследовании Grosek J. и соавт. (2019) было оценено влияние оперативного вмешательства по поводу рака ободочной кишки на уровень КЖ после операции у 197 больных с учетом возраста пациентов. У больных 74 лет и старше ( $n=99$ ) через 12 месяцев после перенесенной операции средний показатель физического функционирования был статистически значимо ниже, чем у пациентов младше 74 лет ( $n=98$ ) – 78,6 и 87,5 баллов соответственно ( $p=0,001$ ) [44].

Еще одним немодифицируемым фактором, безусловно оказывающим влияние на уровень КЖ, является развитие рецидива основного заболевания независимо от его локализации. Данный аспект был изучен в одном из первых популяционных исследований Arndt V. и соавт. (2006), где оценка уровня КЖ проводилась через 1 и 3 года после операции по поводу рака ободочной кишки методом анкетирования больных с использованием валидизированных опросников оценки качества жизни онкологических больных QLQ – C30 v. 3.0 (QLQ-C30) и больных колоректальным раком (QLQ-CR38). Авторы установили, что наличие рецидива КРР у 26 из 222 пациентов, перенесших резекцию ободочной или прямой кишки, привело к существенному снижению уровня КЖ. В этой группе было отмечено статистически значимое снижение уровня физического (с 79,7 до 68,8 балла,  $p<0,01$ ) и социального (с 75,7 до 51,4 балла,  $p=0,02$ ) функционирования, увеличение степени выраженности проблем со сном (с 34,2 до 44,9 балла,  $p=0,02$ ), аппетитом (с 8,6 до 20 баллов,  $p=0,02$ ), финансовых трудностей (с 13,8 до 32,0 баллов,  $p=0,05$ ) [18].

Помимо вышеперечисленных немодифицируемых факторов в настоящее время исследователями активно изучается влияние модифицируемых факторов на уровень КЖ. Одним из них является доступ оперативного вмешательства. Внедрение с 1991 года лапароскопических технологий в лечении КРР способствовало улучшению уровня КЖ пациентов, оперированных

малоинвазивными методами, по сравнению с большими, перенесшими традиционные «открытые» операции [1]. Впервые влияние доступа хирургического вмешательства на КЖ больных в отдаленном послеоперационном периоде (5-лет после постановки диагноза) было изучено в популяционном исследовании Thong M.S. и соавт. (2020). Результаты исследования продемонстрировали, что лапароскопический доступ (n=86) при хирургическом лечении КРР обеспечивает более высокий уровень КЖ пациентов, чем открытая операция (n=156). Это выражается в большей удовлетворенности больных внешним видом (87,2 против 81,5 балла,  $p=0,04$ ), а также более низким уровнем выраженности болевого синдрома (7,5 против 13,1 балла,  $p=0,05$ ) после лапароскопических операций по поводу КРР в сравнении с открытыми [112]. В других работах было продемонстрировано, что, помимо уменьшения выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде, лапароскопический доступ был связан со снижением частоты раневой инфекции и сокращением длительности госпитализации в сравнении с «открытой» хирургией при сопоставимых онкологических результатах [9, 60]. Влияние лапароскопического доступа на уровень КЖ в отдаленном периоде было изучено в проспективном исследовании Карачуна А.М. и соавт. (2018). В данной работе авторы оценивали влияние вида хирургического доступа на уровень КЖ пациентов (n=30), оперированных по поводу КРР с использованием валидизированных опросников Европейской организации по исследованию и лечению рака. Было установлено, что пациенты на 60-й день после лапароскопических вмешательств отмечали большую удовлетворенность своим телом в сравнении с больными, оперированными открытым способом – 88,3 и 74,3 балла соответственно ( $p=0,05$ ). Также у больных после лапароскопических операций статистически значимо меньше наблюдалась выраженность дизурических расстройств – 11 баллов, чем при «открытых» операциях – 37,7 баллов ( $p=0,047$ ). Авторы также отметили снижение выраженности боли в области послеоперационных ран и в животе ( $p=0,0005$ ) по сравнению с открытыми [4].

Напротив, в отличие от результатов исследований, перечисленных ранее, Andersson J. и соавт. (2013) в проспективной рандомизированной работе продемонстрировали отсутствие преимуществ лапароскопического метода хирургического вмешательства над открытым у больных, оперированных по поводу рака прямой кишки в отдаленном периоде. Анализ результатов лечения 260 пациентов, оперированных лапароскопически, и 125 больных, перенесших открытые операции, показал отсутствие статистически значимых различий в уровне КЖ через 12 месяцев после вмешательства – 79,4 и 78,7 балла соответственно ( $p=0,646$ ) [17].

Другим модифицируемым фактором, способным повлиять на уровень КЖ, является лимфодиссекция. Согласно результатам проспективного исследования Thorsen Y. и соавт. (2016), выполнение расширенной ЛД при резекции правых отделов ободочной кишки через 30 дней после операции приводило к увеличению частоты стула до 3 раз день у 32,7% из 49 пациентов основной группы. В то время как после выполнения Д2 ЛД увеличение количества дефекаций до 3 раз в день наблюдалось лишь у 12,3% больных ( $n=49$ ). Различия между группами по данному признаку оказались статистически значимыми ( $p=0,02$ ). Учащение дефекации в данном случае авторы связывали с денервацией тонкой кишки в результате повреждения нервного сплетения, располагающегося по ходу верхней брыжеечной артерии, а также с утратой сегмента толстой кишки вследствие ее резекции [113].

Принимая во внимание тот факт, что частота развития неблагоприятных симптомов коррелирует не только с ЛД, но и с объемом выполненного оперативного вмешательства, сравнение частоты их проявления у больных после резекции правых ( $n=38$ ) и левых ( $n=47$ ) отделов ободочной кишки с Д3 ЛД было осуществлено в ретроспективном исследовании Ohigashi S. и соавт. (2011). Так, было выявлено, что существенно большее влияние на уровень КЖ оказывают ночные дефекации по сравнению с учащением стула в дневное время суток. Авторами было выявлено, что ночные дефекации через 3 месяца после выполнения правосторонней гемиколэктомии с Д3 ЛД отмечали 13,2%

оперированных больных, тогда как после ЛГКЭ с расширенной ЛД этот показатель был в 6 раз статистически значимо ниже – 2,1% ( $p < 0,05$ ) [96].

Еще два аспекта, которые необходимо рассмотреть при освещении возможных последствий выполнения расширенной ЛД у больных в ходе операций по поводу рака левой половины ободочной и прямой кишки – это возникновение эректильной дисфункции (ЭД) и нарушения мочеиспускания, обусловленных повреждением нервных сплетений у основания НБА. Liang J.T. и соавт. (2007) в ходе исследования, посвященного оценке результатов хирургического лечения больных раком прямой кишки ( $n=98$ ), изучили частоту развития мочеполовой дисфункции после передней резекции прямой кишки с ДЗ ЛД. Авторы установили, что нарушение мочеиспускания той или иной степени выраженности развилось у 75,5% оперированных больных, а у 14,8% оно приобрело постоянный характер. Нарушение эякуляции наблюдалось у 91,7% мужчин, а 47,7% больных жаловались на снижение и потерю эрекции полового члена [77].

Помимо оперативного доступа и объема лимфодиссекции фактором, снижающим уровень КЖ пациентов, является наличие кишечной стомы на передней брюшной стенке. В исследовании Fusini C. и соавт (2008) было проведено сравнение уровня КЖ больных, оперированных по поводу рака прямой кишки через 5 лет после вмешательства. В основную группу ( $n=30$ ) были включены пациенты, перенесшие операцию Гартмана, а в контрольную ( $n=32$ ) – оперированные в объеме низкой передней резекции с формированием превентивной стомы, которые были закрыты у всех больных в сроки до 6 месяцев. По возрасту, полу, стадии заболевания, схемам проводимой химиотерапии группы были однородны. Анализ результатов показал, что уровень КЖ пациентов основной группы был статистически значимо ниже, чем контрольной – 56,1 и 83,3 балла соответственно ( $p=0,0004$ ). Этот факт исследователи объяснили худшими показателями физического, ролевого и сексуального функционирования у больных основной группы по сравнению с контрольной – 70,7 vs. 83,3 ( $p=0,0036$ ), 67,7 vs. 95,8 ( $p=0,001$ ), 11,1 vs. 30,2 балла ( $p=0,04$ ) соответственно. Также больные после операции Гартмана в сравнении с пациентами, перенесшими низкую

переднюю резекцию прямой кишки, отмечали повышенную утомляемость – 44,4 vs. 14,6 балла ( $p=0,0018$ ), потерю аппетита – 33,3 vs. 12,5 балла ( $p=0,029$ ), снижение удовлетворенности своим внешним видом – 63 vs. 90,3 балла ( $p=0,0029$ ) [41].

Помимо непосредственного влияния хирургического вмешательства стоит также учитывать вклад адьювантной ХТ, которая, будучи проведенной у части больных, неизбежно окажет влияние на их уровень КЖ. В популяционном исследовании Bouvier A.M. и соавт. (2008) было проведено изучение уровня КЖ 233 пациентов до и после перенесенного хирургического лечения и адьювантной ХТ по поводу КРР с использованием опросника EORTC QLQ – C30. Анализ результатов полученных анкет показал, что, несмотря на развившиеся у части больных побочные эффекты в виде диареи, тошноты, рвоты, нейропатии, а также гематологической токсичности, уровень КЖ больных раком ободочной кишки, получавших адьювантную химиотерапию, статистически значимо не отличался от уровня КЖ пациентов, ХТ не получавших – 70 и 60 баллов соответственно ( $p=0,2$ ) [28].

В рандомизированном исследовании Vorner M.M. и соавт. (2004), проанализировав влияние химиотерапии на уровень КЖ 75 больных с метастатическим КРР, выявили статистически значимое улучшение физического самочувствия у больных с частичным или полным ответом ( $n=20$ ) на лечение по сравнению с больными, не ответившими на него ( $n=39$ ) ( $p<0,01$ ), а также работоспособности ( $p<0,05$ ) и эмоционального функционирования ( $p<0,05$ ) [27].

В проспективном исследовании Lee K.M. и соавт. (2020) у 57 больных изучался уровень КЖ через 12 месяцев после хирургического лечения рака правых отделов ободочной кишки, а также влияние на него ХТ. Авторами проводилось анкетирование пациентов с использованием валидированного опросника качества жизни EORTC QLQ-C30 до операции и после нее. Через 1 год после проведенного лечения было выявлено увеличение уровня КЖ по сравнению с исходным с 59,5 до 74 баллов ( $p=0,001$ ), улучшение ролевого (с 86,8 до 96,5 баллов,  $p=0,001$ ), эмоционального (с 81,9 до 97,1 баллов,  $p<0,001$ ) и социального

(с 81,6 до 96,5 баллов,  $p < 0,001$ ) функционирования. В то же время было установлено, что проведение адъювантной химиотерапии статистически значимо ассоциировано с большей степенью выраженности нарушений сна (с 14,6 до 17 баллов,  $p = 0,005$ ) и снижением суммарного показателя симптоматических шкал (с 147,3 до 44,9 баллов,  $p = 0,017$ ) [72].

Lewis C. и соавт. (2016) провели проспективное исследование, в котором были изучены различные аспекты, связанные с КЖ у 453 больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки II стадии. Причем у 265 пациентов была проведена адъювантная ХТ, а у 188 больных показаний к ХТ не было. Авторами было продемонстрировано, что через 24 месяца после окончания лечения у больных, получавших химиотерапию, независимо от ее схемы была выявлена обратная корреляционная связь между фактом проведения адъювантной ХТ и общим показателем функционального состояния пациентов ( $r_{xy} = -5,02$ ; 95% ДИ:  $-7,32 - -2,72$ ,  $p < 0,01$ ), а также их уровнем КЖ ( $r_{xy} = -3,91$ ; 95% ДИ:  $-5,83 - -1,99$ ,  $p < 0,01$ ). Таким образом было доказано, что пациенты, перенесшие ХТ, имели более низкий уровень КЖ, чем больные, ее не получавшие [76].

Проведенный анализ литературы продемонстрировал, что в настоящее время в мире активно проводятся исследования, направленные на изучение влияния различных факторов на уровень КЖ больных раком толстой кишки. Из результатов этих исследований следует, что на КЖ оказывают влияние не только факторы, связанные с конкретным больным, но и применяемые методы и подходы к лечению. Стоит подчеркнуть, что несмотря на наличие большого количества публикаций, посвященных изучению влияния объема ЛД на непосредственные результаты лечения, рандомизированных исследований, которые изучали бы влияние объема ЛД на уровень КЖ пациентов, оперированных по поводу рака ободочной кишки, нет. Также до настоящего времени отсутствуют публикации, посвященные оценке влияния ДЗ ЛД на отдаленные результаты лечения. В этой связи проведение исследования, направленного на решение этих вопросов, представляется актуальным.

## ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн исследования

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России было проведено одноцентровое рандомизированное исследование, целью которого стала оценка влияния расширенного объема лимфодиссекции на качество жизни и результаты лечения больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки. С сентября 2018 по февраль 2021 года в него было включено 182 пациента. Работа была проведена в рамках многоцентрового рандомизированного исследования «COLD trial» на базе отделов онкологии и хирургии ободочной кишки и онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России [63]. Для участия в настоящем исследовании были отобраны больные раком ободочной кишки, соответствующие следующим критериям.

#### **Критерии включения:**

- 1) рак ободочной кишки cT1-4aN0-2M0;
- 2) аденокарцинома по данным патоморфологического исследования;
- 3) больные, набравшие 0–2 балла по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group);
- 4) анестезиологический риск, соответствующий 1–3 классу по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists);
- 5) возраст 18 лет и старше;
- 6) подписанное информированное согласие.

#### **Критерии невключения:**

- 1) отказ от участия в исследовании;
- 2) беременность или период лактации;
- 3) наличие синхронных, метасинхронных или местно-распространенных злокачественных опухолей.

#### **Критерии исключения:**

- 1) наличие отдаленных метастазов по данным интраоперационной ревизии;
- 2) наличие рака средней трети поперечной ободочной кишки;
- 3) необходимость проведения внутрибрюшной химиотерапии;
- 4) отказ от участия в исследовании на любом из этапов.

Для проведения сравнения уровня качества жизни в зависимости от выполнения объема лимфодиссекции был проведен расчет необходимого числа пациентов по формуле Лера (при заданной мощности исследования 80%):

$$N = \frac{16}{(\delta/\sigma)^2} \quad (2.1)$$

где  $N$  – размер выборки,  $\delta$  – минимальная клинически значимая разность изучаемых показателей,  $\sigma$  – значение среднего квадратического отклонения для основного изучаемого показателя [74].

КЖ пациентов изучалось при помощи валидизированных опросников, разработанных Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer, EORTC). В 2008 году EORTC были представлены справочные данные балльной оценки уровня КЖ больных с злокачественными заболеваниями разной локализации [104]. Для расчета объема выборки были использованы значения уровня КЖ больных раком ободочной кишки из данного справочника.

Предположим, что в группе сравнения средний балл уровня КЖ не изменится по сравнению со справочными данными и составит 60,7 баллов со средним квадратичным отклонением 23 балла [104]. Поскольку изменение уровня КЖ на 5–10 баллов согласно основному документу EORTC соответствует клинически значимому изменению, то в основной группе мы ожидаем уменьшение данного показателя на 10 баллов [98]. Тогда при расчете по формуле с использованием вышеприведенных значений минимальный объем каждой из сравниваемых групп составит 86 человек. При наборе пациентов в группы также

была заложена ожидаемая потеря из-под наблюдения в 10% пациентов (Рисунок 2.1).

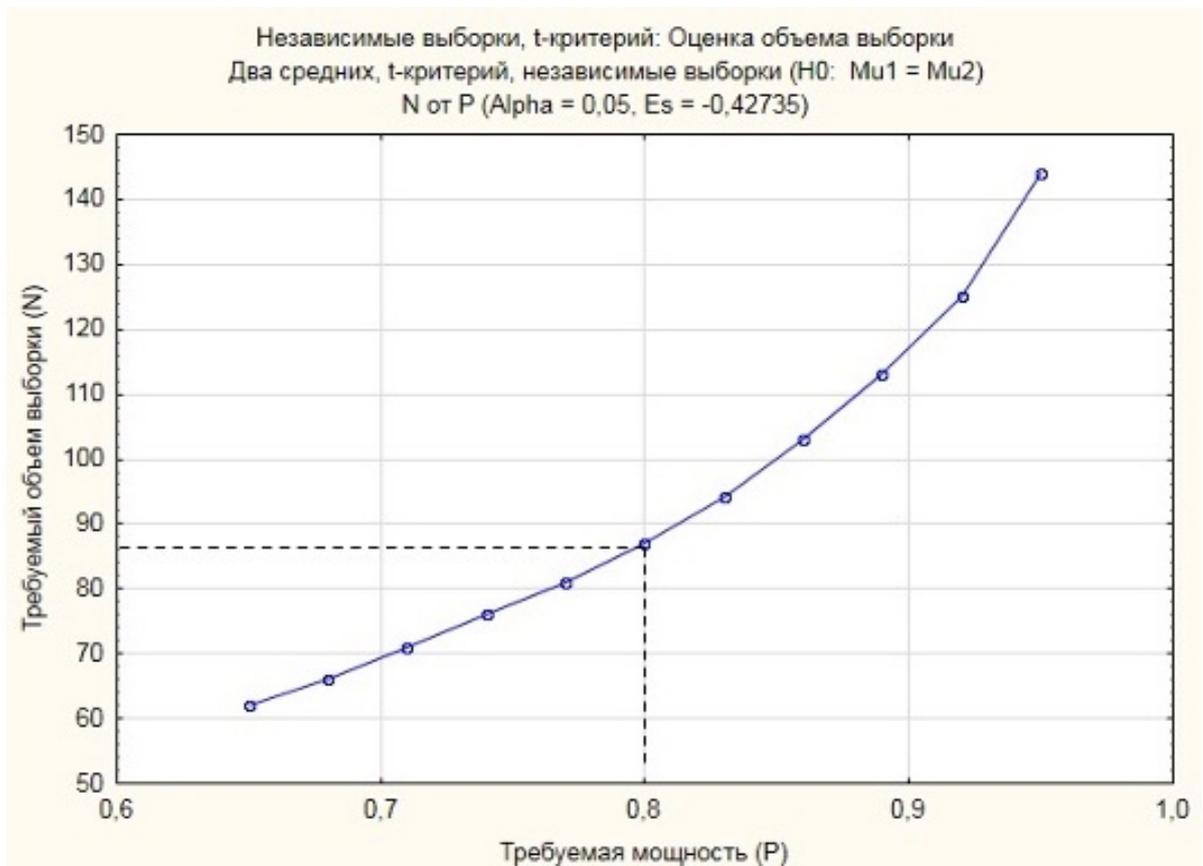


Рисунок 2.1 – График оценки объема выборки

Всем пациентам диагноз рака ободочной кишки был установлен на основании комплексного предоперационного обследования, включающего компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, колоноскопию, патоморфологическое исследование биопсийного материала. Стадирование опухоли производилось при помощи классификации TNM (8-я редакция, 2018 год) [15, 43, 120]. Оценка удаленного препарата с исследованием ЛУ проводилась патоморфологом после его разметки членом операционной бригады с маркировкой брыжейки удаленного сегмента кишки. Также выполнялась оценка качества удаленного макропрепарата (Рисунок 2.2) [118].

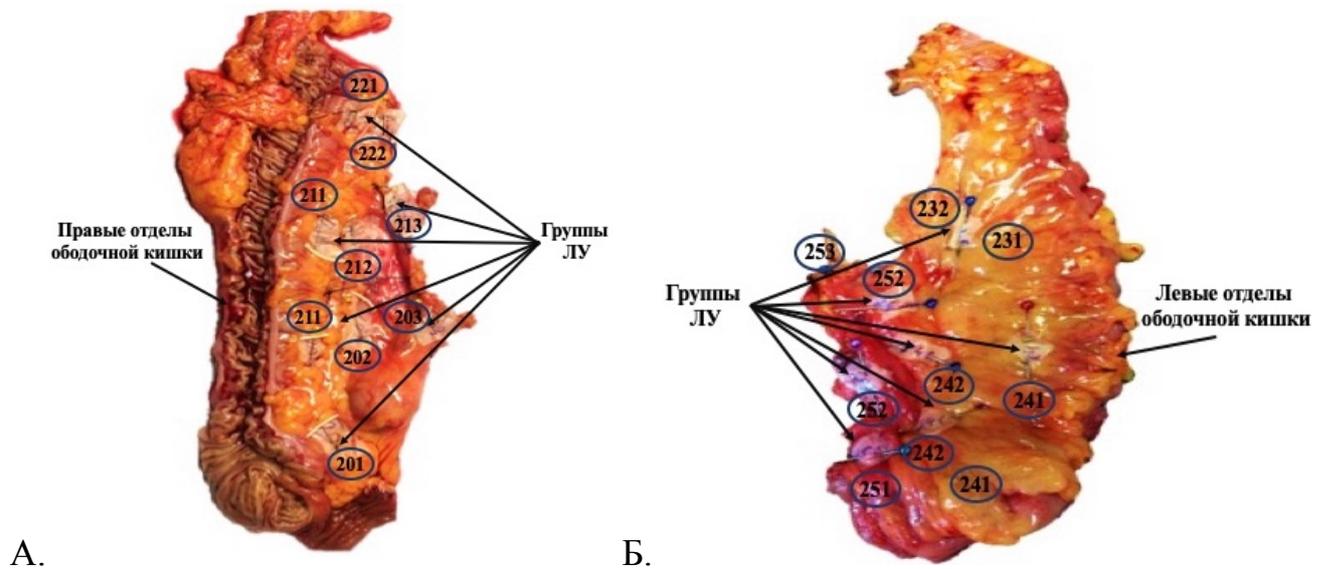


Рисунок 2.2 – Фотография удаленного операционного препарата правых отделов ободочной кишки с терминальным отделом подвздошной кишки и маркированными группами ЛУ. Пациент Г., 54 лет (А); фотография удаленного операционного препарата левых отделов ободочной кишки с маркированными группами ЛУ. Пациент Д., 48 лет (Б)

Пациенты, удовлетворяющие критериям отбора, были рандомизированы в 2 группы. В основную были включены те пациенты, которым выполнялась резекция ободочной кишки с расширенной лимфодиссекцией в объеме Д3 (92 человека). В группе сравнения оказались больные, оперативные вмешательства которых сопровождалась ЛД в объеме Д2 (90 человек). Рандомизация проводилась до операции при помощи интернет-ресурса генератора случайных чисел ([www.randomizer.org](http://www.randomizer.org)). После интраоперационной ревизии 4 пациента (по 2 из каждой группы) были исключены из исследования ввиду местно-распространенного характера опухоли и выявления отдаленных метастазов. Таким образом, в окончательный анализ было включено 90 и 88 человек в группы Д3 и Д2 ЛД соответственно. Далее осуществлялось наблюдение за пациентами в течение периода стационарного лечения и в последующие 12 месяцев после выписки. Исследователем проводилась регистрация всех осложнений, изучался их характер и частота возникновения (Рисунок 2.3).

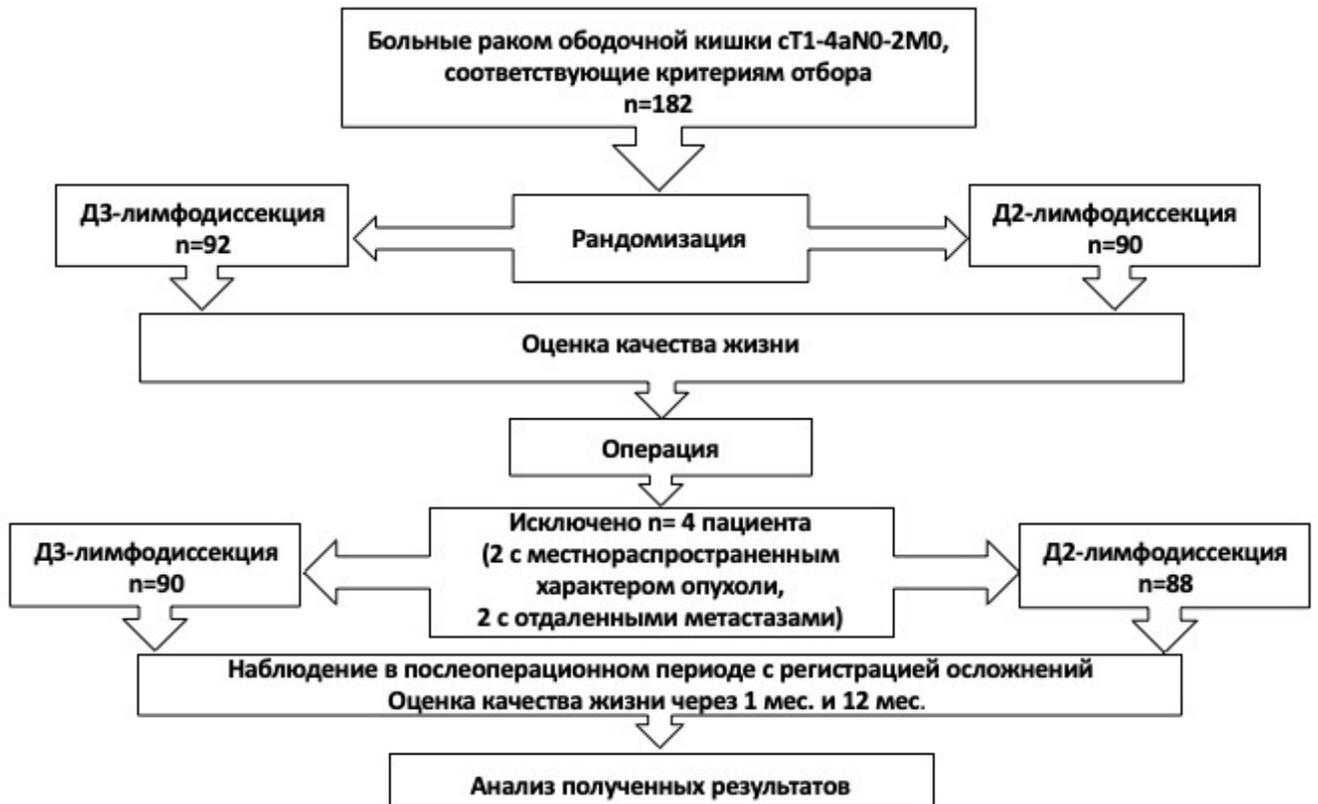


Рисунок 2.3 – Блок схема исследования

Качество жизни пациентов оценивалось за день до операции и через 1 и 12 месяцев после нее. Для оценки КЖ использовались два валидированных опросника (Опросник QLQ – C30 v. 3.0, Опросник QLQ – CR29 v. 2.1) Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer, EORTC, <https://www.eortc.org>).

Курация больных в стационаре и заполнение медицинской документации проводилась лечащими врачами отделения. Врачом-исследователем осуществлялся контроль за ведением медицинской документации с регистрацией в ежедневных дневниках послеоперационных осложнений в случае их возникновения. Наблюдение после выписки пациентов осуществлялось исследователем при помощи телефонного анкетирования или на контрольном осмотре в поликлиническом отделении.

## 2.2 Характеристика больных, включенных в исследование

Все больные в исследуемых группах перед госпитализацией проходили полное клиническое обследование, которое включало осмотр пациентов, лабораторные и инструментальные методы исследования. При клиническом осмотре осуществлялся сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания и жизни с анализом данных о наличии сопутствующих заболеваний, степени их компенсации и проводимой терапии на момент обращения. Для определения степени влияния злокачественного заболевания на повседневную деятельность больного использовалась шкала оценки состояния ECOG (Таблица 2.1) [105].

Таблица 2.1 – Шкала ECOG

Баллы	Характеристика
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Для оценки анестезиологического риска использовалась шкала ASA, состоящая из 5 пунктов оценки физического статуса пациента (Таблица 2.2) [35].

Физикальное исследование включало в себя определение антропометрических данных, пальпацию живота, пальцевое исследование прямой кишки, пальцевое вагинальное исследование для исключения сопутствующих заболеваний половых органов у всех пациентов женского пола.

Таблица 2.2 – Оценка операционного риска по шкале ASA

Класс	Физическое состояние
I	Пациенты, не имеющие системных заболеваний
II	Пациенты с компенсированным системным заболеванием, не вносящим существенных ограничений в физическую и социальную активность
III	Пациенты с серьезным системным заболеванием, которое ограничивает физическую и (или) социальную активность, однако может быть компенсировано в результате лечения
IV	Пациенты с декомпенсированным заболеванием, требующим постоянного приема лекарственных препаратов
V	Пациенты, которые могут погибнуть в течение 24 часов вне зависимости от того, будет или не будет оказана им медицинская помощь

При проведении сравнительного анализа исследуемые группы были сопоставимы по гендерным, антропометрическим и основным клиническим характеристикам ( $p > 0,05$ ). Так, в основной группе было 37 (41,1%) мужчин и 53 (58,9%) женщины, в группе сравнения мужчин было 36 (40,9%), а женщин – 52 (59,1%). Медиана возраста пациентов в основной группе составила 65 (59–72) лет и 63 (58–70) года в группе сравнения ( $p = 0,28$ ). У большинства больных опухоль располагалась в левой половине ОК – по 52 случая в каждой из исследуемых групп. В группе Д3 ЛД опухоль располагалась в правой половине ободочной кишки у 38 (42,2%) человек, а в группе Д2 ЛД – у 36 (40,9%) пациентов.

Также необходимо отметить, что у 65 (72,3%) и 59 (67%) пациентов в группах Д3 и Д2 ЛД соответственно имелось осложненное течение заболевания – клинические проявления нарушения кишечной проходимости в стадии субкомпенсации, вторичной анемии, перифокального воспаления (Таблица 2.3).

Оценка физического статуса по шкале ECOG у пациентов в группах показала, что большинство больных, включенных в исследование, были способны выполнять всю работу до заболевания (0 баллов по шкале ECOG) – 53 (58,9%) и 56 (63,6%) в группе Д3 и Д2 соответственно. Оценка степени анестезиологического риска по шкале ASA выявила, что у большей части пациентов, как в основной, так и в контрольной группе, была установлена II

степень анестезиологического риска – у 66 (73,3%) и 63 (71,6%) пациентов соответственно ( $p=0,79$ ). Сопутствующие заболевания в стадии компенсации имели 79 (87,8%) человек в группе расширенной ЛД и 77 (87,5%) пациентов в группе сравнения ( $p=0,9$ ) (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Характеристика исследуемых групп

Показатели		Группа Д3 ЛД (n=90)	Группа Д2 ЛД (n=88)	p
Пол	Мужской	37 (41,1%)	36 (40,9%)	0,97
	Женский	53 (58,9%)	52 (59,1%)	
Возраст, полных лет		65 (59-72)	63 (58-70)	0,28
Антропометрические данные	Рост, м	1,69 (1,6-1,76)	1,68 (1,62-1,75)	0,94
	Масса тела, кг	76 (68-89)	74,5 (65-86,5)	0,45
	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1 (24,5-29,7)	26,5 (23,2-30,4)	0,33
ASA, класс	I	21 (23,3%)	20 (22,7%)	0,79
	II	66 (73,3%)	63 (71,6%)	
	III	3 (3,3%)	5 (5,7%)	
Шкала ECOG	0	53 (58,9%)	56 (63,6%)	0,7
	1 балл	33 (36,7%)	30 (34,1%)	
	2 балла	4 (4,4%)	2 (2,3%)	
Сопутствующие заболевания		79 (87,8%)	77 (87,5%)	0,9
Локализация опухоли	Правые отделы ОК*	38 (42,2%)	36 (40,9%)	0,8
	Левые отделы ОК*	52 (57,8%)	52 (59,1%)	
Осложнения рака ободочной кишки	Вторичная анемия	15 (16,7%)	8 (9,1%)	0,13
	Нарушение кишечной проходимости	30 (33,3%)	36 (40,9%)	0,29
	Перифокальное воспаление	20 (22,2%)	15 (17,1%)	0,45
Примечание: *ОК – ободочная кишка.				

Чаще всего диагностировались заболевания сердечно-сосудистой системы, а именно ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. Вторыми по

частоте были заболевания пищеварительной системы, которые преимущественно были представлены гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. Третьими по частоте встречаемости были заболевания эндокринной системы, в основном представленные сахарным диабетом. При этом статистически значимых различий между группами по характеру сопутствующих заболеваний выявлено не было (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Распределение больных в группах в зависимости от характера сопутствующих заболеваний

Сопутствующее заболевание	Группа Д3 ЛД (n=90)	Группа Д2 ЛД (n=88)	p
Сердечно-сосудистой системы	72 (80%)	61 (69,3%)	0,1
Органов дыхания	2 (2,2%)	7 (8,0%)	0,09
Органов пищеварения	36 (40%)	35 (39,8%)	0,9
Органов мочеполовой системы	12 (13,3%)	11 (12,5%)	0,8
Эндокринной системы	19 (21,1%)	24 (27,3%)	0,3

Медиана ИМТ в основной и контрольной группах была равна 27,1 (24,5–29,7) кг/м<sup>2</sup> и 26,5 (23,2–30,4) кг/м<sup>2</sup> соответственно. При этом в каждой из групп преобладали пациенты с избыточной массой тела и ожирением: в группе Д3 – 40 (44,4%) и 22 (24,5%) человека, в группе Д2 – 27 (30,7%) и 25 (28,4%) человек соответственно (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Распределение пациентов в группах по степени ИМТ

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Группа Д3 ЛД (n=90)	Группа Д2 ЛД (n=88)	p
Дефицит массы тела <18,5	0	2 (2,3%)	-
Норма 18,5–24,9	28 (31,1%)	34 (38,6%)	0,3
Избыточная масса тела (предожирение) 25–29,9	40 (44,4%)	27 (30,7%)	0,06
Ожирение I–II–III степени ≥30	22 (24,5%)	25 (28,4%)	0,5

Анализ результатов патоморфологического исследования операционных препаратов выявил отсутствие статистически значимых различий между группами по гистологическому типу опухолей, глубине инвазии опухоли кишечной стенки и частоте метастатического поражения регионарных ЛУ. В большинстве случаев морфологическая структура опухоли в основной и контрольной группах была представлена умеренно-дифференцированной аденокарциномой – 76,7 % и 71,6% наблюдений соответственно. У 50 (55,6%) пациентов основной и 37 (42,0 %) больных группы сравнения опухоль прорастала все слои кишечной стенки и вращалась в клетчатку брыжейки без вовлечения соседних органов и структур. Несмотря на преобладание пациентов с глубиной инвазии кишечной стенки pT3-T4, метастатическое поражение регионарных ЛУ зарегистрировано у 34 (37,8%) пациентов основной группы и 29 (33%) (p=0,8). Однако стоит отметить, что объем ЛД статистически значимо влиял на количество исследованных ЛУ. Так, при лимфаденэктомии в объеме Д2 в препарате было обнаружено в среднем  $29,9 \pm 12,6$ , а при Д3 ЛД –  $34,2 \pm 13,2$  лимфоузла (p=0,03) (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Патоморфологическая характеристика опухолей пациентов обеих групп

Характеристика опухоли и ее локализация		Группа Д3 ЛД (n=90)	Группа Д2 ЛД (n=88)	p
Морфологический тип опухоли	Низкодифференцированная аденокарцинома	6 (6,7%)	10 (11,4%)	0,2
	Умеренно- дифференцированная аденокарцинома	69 (76,7%)	63 (71,6%)	
	Высокодифференцированная аденокарцинома	2 (2,2%)	7 (8%)	
	Слизистая аденокарцинома	13 (14,4%)	8 (9%)	
Критерий Т	pT1	11 (12,2%)	14 (15,9%)	0,4
	pT2	10 (11,1%)	13 (14,8%)	
	pT3	50 (55,6%)	37 (42,0%)	
	pT4a	19 (21,1%)	24 (27,3%)	

Продолжение таблицы 2.6

Среднее число ЛУ в удаленном препарате		34,2±13,2	29,9±12,6	0,03
Критерий N	pN0	56 (62,2%)	59 (67,1%)	0,8
	pN1a	12 (13,3%)	9 (10,2%)	
	pN1b	9 (10%)	9 (10,2%)	
	pN2a	9 (10%)	6 (6,8%)	
	pN2b	4 (4,5%)	5 (5,7%)	

### 2.3 Лабораторные и инструментальные методы обследования

Необходимый предоперационный комплекс обследований и анализов проводился на амбулаторном этапе.

#### **Лабораторные методы исследования (руководитель отдела клинико-биохимических исследований – А.В. Каменева)**

С целью стандартного обследования перед операцией и мониторинга стационарного лечения больным выполнялся клинический, биохимический анализ крови, гемокоагулограмма, общий анализ мочи, определялся уровень онкомаркеров (ракового эмбрионального антигена и СА-19-9) в анализах крови.

#### **Рентгенологические методы исследования (руководитель отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии – доктор медицинских наук И.В. Зароднюк)**

Для определения точной локализации опухоли и степени ее распространения выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза на 64-срезовом сканере Philips Brilliance CT 64 Slice, США с внутривенным контрастированием рентгенконтрастными препаратами омнипак 350 или ультравист 370.

#### **Эндоскопические методы исследования (руководитель отдела эндоскопии и эндохирургии – кандидат медицинских наук А.А. Ликутов)**

С целью предоперационной диагностики сопутствующих заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта всем пациентам выполняли

гастроскопию. Для этого использовали гастроскопы Fujinon FG-1Z (Япония) и Olympus GIF N180 (Япония). Исследование проводилось натощак и не требовало специальной подготовки. Своевременное выявление патологических изменений позволило осуществить их лечение и провести профилактику возможных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Эндоскопическое исследование толстой кишки в данной работе являлось одним из основополагающих. Оно выполнялось всем больным перед операцией колоноскопами Olympus, Exera-III: CF-HQ190L, CFH190L; Pentax EPKi: EC-34i10L, EC-38i10L. Предварительно перед исследованием проводилась механическая подготовка кишечника препаратами полиэтиленгликоля. Во время выполнения колоноскопии определялась локализация и распространенность опухоли, степень сужения просвета кишки. Для определения гистологического характера образований выполнялась биопсия. У 30 (33,3%) больных в группе Д3 ЛД и 36 (40,9%) пациентов в группе Д2 ЛД осмотр толстой кишки был возможен только до уровня циркулярного сужения просвета кишки экзофитным компонентом опухоли.

**Патоморфологические методы исследования (руководитель отдела – кандидат медицинских наук О.А. Майновская)**

Гистологическое исследование биоптатов, полученных при колоноскопии, проводилось с целью предоперационной верификации диагноза и степени дифференцировки опухоли.

Исследование удаленного препарата происходило в два этапа. На первом этапе производилась морфометрия нефиксированного патоморфологического препарата с регистрацией его размеров, оценкой качества мезоколонэктомии и групп ЛУ в резецированном сегменте брыжейки. Вторым этапом заключался в изучении микроскопических характеристик удаленной опухоли с определением ее гистологического типа и степени дифференцировки, глубины инвазии кишечной стенки, наличия лимфоваскулярной, венозной и перинеуральной инвазии, а также состоянии ЛУ. Стадирование опухоли осуществлялось при помощи классификации TNM (8-я редакция, 2018 год) [15].

## **Ультразвуковые методы исследования (руководитель отдела – доктор медицинских наук Ю.Л. Трубачева)**

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений до госпитализации проводилось ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей на аппарате Hi Vision Preirus Hitachi (Япония) с помощью линейного высокочастотного датчика частотой 5-10 МГц.

### **2.4 Предоперационная подготовка пациентов и хирургическое вмешательство**

Предоперационная подготовка пациентов в отделениях осуществлялась по принятым в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России стандартам. Накануне выполнения оперативного вмешательства со всеми пациентами проводилась разъяснительная беседа о запланированном объеме хирургического лечения, возможных осложнениях и их последующем влиянии на качество жизни. Далее больным для подписания предоставлялось информированное добровольное согласие на операцию и на участие в клиническом исследовании.

В последующем каждому пациенту вне зависимости от рандомизации проводилась предоперационная маркировка места возможного выведения кишечной стомы на переднюю брюшную стенку.

Следующий этап подготовки заключался в механической очистке кишечника при помощи приема препаратов на основе полиэтиленгликоля. При наличии или подозрении на нарушение кишечной проходимости подготовка вышеописанными растворами не проводилась. В данном случае больным рекомендовалось прекращение приема твердой пищи за 6 часов, жидкости за 2 часа до операции, накануне вечером перед операцией и утром в день операции проводились очистительные клизмы.

В последующем за 12 часов до операции выполнялась подкожная инъекция препарата низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе. В день

операции и в ближайшем послеоперационном периоде выполнялась механическая профилактика тромбообразования путем использования медицинского компрессионного трикотажа.

Для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений осуществлялось внутривенное введение антибактериальных препаратов широкого спектра действия за 60 минут до начала операции, при длительных операциях продолжительностью более 3 часов введение данных препаратов повторялось.

Во всех случаях для контроля диуреза производилась катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея. Все хирургические вмешательства выполнялись под комбинированной анестезией с постановкой эпидурального катетера. В операционной пациент располагался лежа на операционном столе с согнутыми в тазобедренных и коленных суставах и разведенными ногами. С целью предотвращения падения пациента при изменении положения тела из Тренделенбурга в Фовлера производилась его фиксация специальными ограничителями в плечевом поясе и ногах. Доступ оперативного вмешательства выбирался на усмотрение оперирующего хирурга. При лапароскопическом доступе требовалось формирование карбоксиперитонеума. Для этого использовалась игла Вереша, которой пунктировалась брюшная полость в супраумбиликальной области, или применялась открытая методика постановки первого троакара по Хассену, с последующим наложением карбоксиперитонеума с давлением 12 мм рт. ст. Через установленный троакар в брюшную полость вводился лапароскоп и выполнялась ревизия органов брюшной полости. Объем резекции кишечника определялся в зависимости от локализации и распространенности опухоли. После выполнения ревизии и определения объема резекции производилась мобилизация ободочной кишки и мезоколической клетчатки в пределах фасции Тольдта с сохранением ее целостности. Выбор уровня перевязки питающих сосудов, объема лимфодиссекции у конкретного больного зависел от рандомизации его в основную или контрольную группу. При оперативных вмешательствах с расширенной лимфодиссекцией в объеме ДЗ на правых отделах ободочной кишки выполнялось выделение и пересечение

подвздошно-ободочной, при наличии – правой ободочной, а в случае расширенного вмешательства – средней ободочной артерии у места отхождения от верхней брыжеечной артерии (ВБА) с удалением соответствующей клетчатки. Одним из критериев адекватности выполнения ДЗ ЛД было обнажение передней полуокружности верхней брыжеечной вены. Так, у 26 пациентов было выполнено удаление 201, 202, 203, 211, 212, 213, 221, 222 групп лимфатических узлов, а у 12 пациентов помимо ранее перечисленных ЛУ дополнительно иссекалась 223 группа ЛУ ввиду выполнения расширенной правосторонней гемиколэктомии (ПГКЭ).

В случае локализации опухоли в левых отделах ободочной кишки (52 пациента) выполнялась обработка основания нижней брыжеечной артерии с освобождением передней стенки аорты от клетчатки и удалением 231, 232, 241, 242, 251, 252, 253 групп ЛУ (Рисунок 2.4).

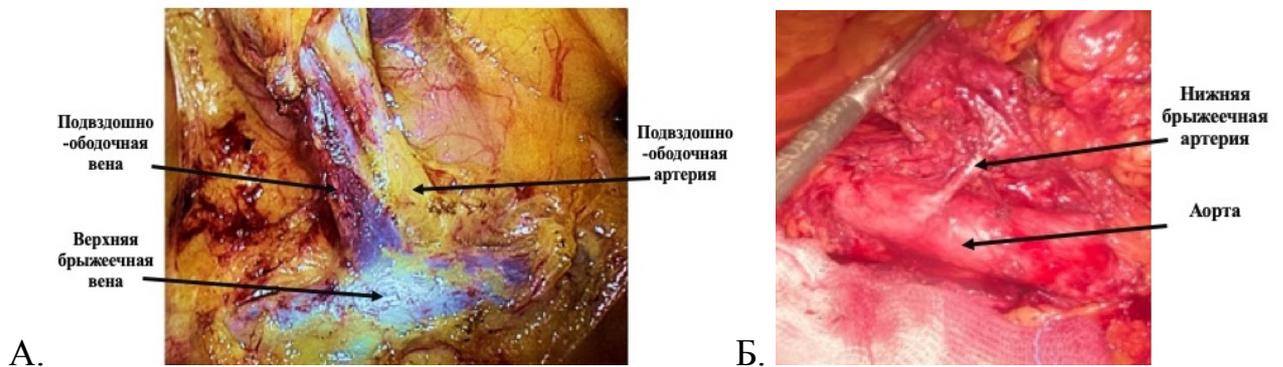


Рисунок 2.4 – Интраоперационная фотография:

А. Правосторонняя гемиколэктомия. Этап операции – скелетизация подвздошно-ободочной артерии и вены при ЛД в объеме ДЗ. Пациент Г., 68 лет;

Б. Левосторонняя гемиколэктомия. Этап операции – выделение нижней брыжеечной артерии при ЛД в объеме ДЗ. Видна оголенная передняя стенка аорты. Пациент Д., 57 лет

При расположении опухоли в правых отделах ободочной кишки и выполнении Д2 объема ЛД (35 пациентов) магистральные сосуды пересекались на уровне корня брыжейки ободочной кишки с оставлением клетчатки в основании подвздошно-ободочной, правой ободочной и средней ободочной артерии, без

освобождения передней поверхности верхней брыжеечной вены. В данном случае выполнялось удаление 201, 202, 211, 212, 221, 222 групп ЛУ.

При операции по поводу рака левой половины ОК и выполнении Д2 ЛД лигирование нижней брыжеечной артерии производилось у корня брыжейки в 1,5–2 см от места отхождения без обнажения передней поверхности аорты с удалением 231, 232, 241, 242, 252 групп ЛУ (18 пациентов). Либо пересечение нижней брыжеечной артерии осуществлялось сразу после отхождения левой ободочной артерии с сохранением последней (34 пациента). В данном случае 231 и 232 группа ЛУ не удалялась (Рисунок 2.5).

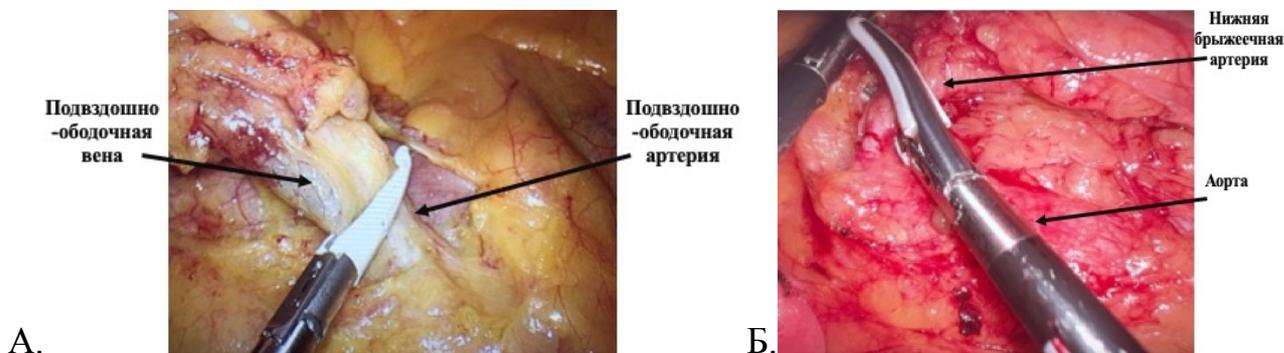


Рисунок 2.5 – Интраоперационная фотография:

А. Правосторонняя гемиколэктомия. Этап операции – пересечение подвздошно-ободочной артерии и вены с выполнением ЛД в объеме Д2. Пациент Е., 72 лет;

Б. Левосторонняя гемиколэктомия. Этап операции – лигирование нижней брыжеечной артерии с выполнением ЛД в объеме Д2.

Пациент Ж., 81 год

После выполнения мобилизации пораженного отдела кишки при лапароскопической операции у 80 (88,9%) и 78 (88,6%) пациентов в группе Д3 и Д2 ЛД соответственно ( $p=0,96$ ) хирургом выбиралось оптимальное место для осуществления мини-лапаротомии. Далее производилась резекция пораженного участка кишки с формированием экстракорпорального анастомоза. Оперативное вмешательство в большинстве случаев заканчивалось дренированием брюшной полости – у 80 (88,9%) и 76 (86,4%) пациентов в основной и контрольной группах соответственно ( $p=0,65$ ). Лапаротомная рана ушивалась послойно. У 5 (5,6%)

пациентов в группе Д3 ЛД и у 7 (8%) больных в группе Д2 ЛД потребовалось сформировать отключающую стому ( $p=0,5$ ).

## **2.5 Адьювантная химиотерапия и динамическое наблюдение пациентов в послеоперационном периоде**

В послеоперационном периоде через 4–5 недель у 53 (58,9%) и 53 (60,2%) больных основной и контрольной группы была проведена адьювантная химиотерапия с использованием следующих схем:

XELOX – Оксалиплатин  $130 \text{ мг/м}^2$  в/в 2-х часовая инфузия в 1-й день; Капецитабин  $1000 \text{ мг/м}^2$  per os с 1 по 14 день каждые 3 недели;

FOLFOX – Оксалиплатин  $100 \text{ мг/м}^2$  внутривенно; Лейковорин  $200 \text{ мг/м}^2$ , 2-х часовая инфузия в 1-й день плюс 5-Фторурацил (5-ФУ)  $400 \text{ мг/м}^2$  внутривенно струйно. Далее инфузия 5-ФУ  $2600\text{-}3000 \text{ мг/м}^2$  46 часов каждые 2 недели;

FOLFIRI – Иринотекан  $180 \text{ мг/м}^2$  в первый день внутривенно; Лейковорин  $200 \text{ мг/м}^2$  2-х часовая инфузия в первый день; 5-ФУ  $400 \text{ мг/м}^2$ , в/в струйно. Далее 5-ФУ  $2600\text{-}3000 \text{ мг/м}^2$  в/в 46 часов каждые 2 недели;

Капецитабин –  $2500 \text{ мг/м}^2$  per os с 1 по 14 день, интервал 7–10 дней.

У большинства больных в основной и контрольной группах при проведении адьювантной химиотерапии использовалась схема XELOX – 34 (64,2%) и 29 (54,7%) наблюдений соответственно (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Схемы адьювантной химиотерапии в группах

Схема химиотерапии	Группа Д3 ЛД n = 53	Группа Д2 ЛД n = 53	p
XELOX	34 (64,2%)	29 (54,7%)	0,56
FOLFOX	7 (13,1%)	10 (18,9%)	
FOLFIRI	1 (1,9%)	0 (0%)	
Капецитабин	11 (20,8%)	14 (26,4%)	

В последующем всем пациентам с целью исключения возврата заболевания было рекомендовано наблюдение у онколога по месту жительства и прохождение контрольных обследований в соответствии с клиническими рекомендациями [10].

## 2.6 Оценка качества жизни

Оценка качества жизни была проведена у 90 (100%) и 88 (100%) больных в основной и контрольной группах соответственно. Для оценки уровня КЖ пациентов проводилось их анкетирование за день до операции, на 30 день и через 12 месяцев после нее с использованием двух валидированных опросников Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer, EORTC, <https://www.eortc.org>) (Таблицы 2.7, 2.10).

Первый опросник оценки качества жизни онкологических больных QLQ – С30 v. 3.0 представляет собой комплекс вопросов, группированных в многоэлементные шкалы и отдельные предметы:

- 1) пять функциональных шкал (физическая, ролевая, когнитивная, эмоциональная и социальная);
- 2) три шкалы симптомов (слабость, тошнота/рвота, боль);
- 3) шкала общего КЖ;
- 4) шесть отдельных предметов (нарушение сна, снижение аппетита, запор, диарея, одышка, финансовые проблемы) [14].

Пациенты, отвечая на предложенные вопросы, выставляли оценку от 1 до 4 баллов, где цифра «1» означает отсутствие функциональных проблем или проявление симптомов, а цифра «4» соответствует наличию серьезных функциональных проблем или высокого уровня проявления симптомов (Таблицы 2.8–2.9).

Таблица 2.8 – Опросник QLQ – С30 v. 3.0

Вопросы	Совсем нет	Слегка	Существенн о	Очень сильно
Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая длительную прогулку?	1	2	3	4
Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая небольшую прогулку на улице?	1	2	3	4
Требуется ли Вам находиться в постели или в кресле в течение дня?	1	2	3	4
Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4
Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или при ином проведении свободного времени?	1	2	3	4
Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4
Чувствовали ли Вы тошноту?	1	2	3	4
Была ли у Вас рвота?	1	2	3	4
Был ли у Вас запор?	1	2	3	4
Был ли у Вас понос?	1	2	3	4

## Продолжение таблицы 2.8

Чувствовали ли Вы усталость?	1	2	3	4			
Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами?	1	2	3	4			
Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например, читать газету или смотреть телевизор?	1	2	3	4			
Испытывали ли Вы чувство напряженности?	1	2	3	4			
Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	1	2	3	4			
Испытывали ли Вы чувство раздражения?	1	2	3	4			
Испытывали ли Вы чувство подавленности?	1	2	3	4			
Было ли Вам трудно что-то вспомнить?	1	2	3	4			
Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей семейной жизни?	1	2	3	4			
Мешало ли Вам Ваше физическое состояние или проводимое лечение появляться на людях (ходить в гости, в кино и т.д.)?	1	2	3	4			
Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	1	2	3	4			
Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?	1	2	3	4	5	6	7
Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю неделю?	1	2	3	4	5	6	7

Таблица 2.9 – Шкалы опросника КЖ онкологических больных QLQ – C30 v. 3.0

Шкалы	Количество вопросов	Размах вариации*	№ вопроса
Качество жизни /QoL	2	6	29, 30
Функциональные шкалы			
Физическое функционирование	5	3	1, 2, 3, 4, 5
Роловое функционирование	2	3	6,7

## Продолжение таблицы 2.9

Эмоциональное функционирование	4	3	21, 22, 23, 24
Когнитивное функционирование	2	3	20, 25
Социальное функционирование	2	3	26, 27
Симптоматические шкалы			
Усталость	3	3	10, 12, 18
Тошнота и рвота	2	3	14, 15
Боль	2	3	9, 19
Одышка	1	3	8
Бессонница	1	3	11
Потеря аппетита	1	3	13
Запоры	1	3	16
Диарея	1	3	17
Финансовые проблемы	1	3	28
Примечание: *Размах вариации – это разность между максимальным и минимальным значением ответов на отдельные вопросы.			

Предварительно пациентов информировали, что под диареей подразумевалось учащенное опорожнение кишечника до 4 раз или более в день жидким или неоформленным кишечным содержимым, соответствующее 6–7 типу по Бристольской шкале (Таблица 2.10) [100].

Таблица 2.10 – Бристольская шкала формы кала

Тип 1	Отдельные твердые комки, типа орехов, трудно продвигаются
Тип 2	В форме колбаски, но комковатый
Тип 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный кал
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц

Больным предварительно были разъяснены варианты ответов на вопрос о наличии диареи, которые подразделялись на 4 типа: «совсем нет» – отсутствие диареи, «слегка» – частота жидкого или неоформленного стула 4 раза в день расценивалась, как легкая форма диареи, «существенно» – эпизоды дефекации до 5–6 раз в сутки в виде жидкого или неоформленного стула, «очень сильно» –

число опорожнений жидким или неоформленным стулом составляло более 7 раз в день [2].

Второй опросник – дополнительный модуль для больных колоректальным раком QLQ – CR29 v. 2.1, который предназначен для оценки КЖ у пациентов с различными стадиями заболевания и методами лечения. Данный модуль в отличие от базового опросника QLQ – C30 v. 3.0 включает блок специфических вопросов, касающихся проблем, связанных с КРР. Он был разработан с целью повышения специфичности и чувствительности при определении КЖ больных с злокачественным поражением толстой кишки. Модуль содержит 29 вопросов, которые также формируют функциональные и симптоматические шкалы. Каждая из приведенных шкал содержит от 2 до 7 вопросов. Ответы на вопросы представлены в виде простых утверждений шкалы Ликерта (Таблицы 2.11–2.12) [44].

Таблица 2.11 – Опросник QLQ – CR29 v. 2.1

Вопросы	Совсем нет	Слегка	Существенно	Очень сильно
Часто ли Вы мочились в течение дня?	1	2	3	4
Часто ли Вы мочились ночью?	1	2	3	4
Было ли у Вас непроизвольное испускание (истечение) мочи?	1	2	3	4
Испытывали ли Вы боль при мочеиспускании?	1	2	3	4
Были ли у Вас боли в животе?	1	2	3	4
Испытывали ли Вы боль в области ягодиц/заднепроходного отверстия /прямой кишки?	1	2	3	4
Возникало ли у Вас вздутие живота?	1	2	3	4
Была ли в стуле кровь?	1	2	3	4
Была ли слизь в стуле?	1	2	3	4
Испытывали ли Вы сухость во рту?	1	2	3	4
Выпадали ли у Вас волосы в результате лечения?	1	2	3	4

Продолжение таблицы 2.11

Испытывали ли Вы проблемы со вкусовыми ощущениями?	1	2	3	4
Беспокоились ли Вы о Вашем здоровье в будущем?	1	2	3	4
Беспокоились ли Вы по поводу Вашего веса?	1	2	3	4
Чувствовали ли Вы себя физически менее привлекательным(ой) в результате Вашего заболевания или лечения?	1	2	3	4
Стали ли Вы в меньшей степени ощущать себя женщиной/мужчиной в результате болезни или лечения?	1	2	3	4
Были ли Вы недовольны Вашим телом?	1	2	3	4
Есть ли у Вас стома (калоприемник)?	Да		Нет	
Если ответ на 18 вопрос «ДА»				
Было ли у Вас непроизвольное отхождение газов из калоприемника?	1	2	3	4
Было ли у Вас непроизвольное отхождение стула из калоприемника?	1	2	3	4
Возникало ли раздражение кожи вокруг калоприемника?	1	2	3	4
Была ли необходимость частой смены калоприемника в течение дня?	1	2	3	4
Была ли необходимость частой смены калоприемника за ночь?	1	2	3	4
Испытывали ли Вы стеснение (смущение) из-за калоприемника?	1	2	3	4
Были ли у Вас проблемы с уходом за калоприемником?	1	2	3	4
Были ли у Вас непроизвольные отхождения газов/вздутия из прямой кишки?	1	2	3	4
Было ли у Вас непроизвольное отхождение стула из прямой кишки?	1	2	3	4

Продолжение таблицы 2.11

Было ли у Вас раздражение кожи вокруг заднепроходного отверстия?	1	2	3	4
Часто ли Вы опорожняли кишечник в течение дня?	1	2	3	4
Часто ли Вы опорожняли кишечник ночью?	1	2	3	4
Испытывали ли Вы смущение (стеснение) из-за Ваших опорожнений кишечника?	1	2	3	4
Пол	МУЖСКОЙ		ЖЕНСКИЙ	
Насколько сильно Вас интересовали сексуальные отношения?	1	2	3	4
Были ли у Вас трудности с достижением или поддержанием эрекции?	1	2	3	4
Насколько сильно Вас интересовали сексуальные отношения?	1	2	3	4
Испытывали ли Вы боль или неприятные ощущения во время полового акта?	1	2	3	4

Таблица 2.12 – Шкалы дополнительного модуля для больных колоректальным раком QLQ – CR29 v. 2.1

Шкалы	Количество вопросов	Размах вариации*	№ вопроса
<b>Функциональные шкалы</b>			
Тревожность	1	3	13
Масса тела	1	3	14
Образ тела	3	3	15, 16, 17
Сексуальный интерес (мужчины)	1	3	26
Сексуальный интерес (женщины)	1	3	28
<b>Симптоматические шкалы</b>			
Учащенное мочеиспускание	2	3	1, 2
Недержание мочи	1	3	3
Дизурия	1	3	4
Боль в животе	1	3	5
Боль в ягодицах	1	3	6
Вздутие живота	1	3	7
Кровь и слизь в стуле	2	3	8, 9

Продолжение таблицы 2.12

Сухость во рту	1	3	10
Выпадение волос	1	3	11
Изменение вкуса	1	3	12
Метеоризм	1	3	19
Недержание стула	1	3	20
Раздражение кожи	1	3	21
Частая дефекация	2	3	22, 23
Смущение	1	3	24
Проблемы с уходом за стомой	1	3	25
Импотенция (эректильная дисфункция)	1	3	27
Диспареуния	1	3	29

Результаты ответов отражались в баллах от 0 до 100. Для стандартизации ответов пациентов и перевода их в балльную шкалу использовалось линейное преобразование.

Первым этапом рассчитывалось среднее значение для каждой из шкал, состоящих из нескольких вопросов.

$$RS = \left\{ \frac{(I_1 + I_2 + \dots + I_n)}{n} \right\}, \quad (2.2)$$

где RS – среднее значение,  $I_1, I_2, \dots, I_n$  – баллы, начисленные в соответствии с ответами на вопросы,  $n$  – количество вопросов.

Вторым этапом проводилось непосредственное преобразование в балльный диапазон с расчетом по следующим формулам:

$$\text{Функциональная шкала} = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{\text{размах вариации}} \right\} \times 100. \quad (2.3)$$

$$\text{Симптоматическая шкала} = \left\{ \frac{(RS-1)}{\text{размах вариации}} \right\} \times 100. \quad (2.4)$$

$$\text{Качество жизни} = \left\{ \frac{(RS - 1)}{6} \right\} \times 100. \quad (2.5)$$

При оценке функционального статуса увеличение количества баллов свидетельствовало об улучшении КЖ. При анализе симптоматических шкал и отдельных предметов наблюдается обратная закономерность – большее количество баллов говорит о худшем КЖ [98].

## **2.7 Методы статистической обработки результатов**

Данные из первичной документации больных вносились в электронную базу, созданную на платформе Microsoft Access и Excel программного обеспечения Microsoft Office для Windows. Для обработки и анализа полученных данных применялись программы IBM SPSS Statistics 26 Version, Statistica 13.3 (Tibco, США) и GraphPad Prism 7 для Windows. Для проверки нормальности распределения использовались критерии Колмогорова–Смирнова с коррекцией значимости Лиллиефорса, проводился анализ гистограмм и показателей асимметрии, эксцесса. При подтверждении нормального распределения количественные данные выражались в виде среднего значения (M) со стандартным отклонением (SD) и указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Дальнейший описательный анализ подобных данных проводился с использованием методов параметрической статистики (t-тест с поправкой Стьюдента). В случае выявления распределения отличного от нормального количественные результаты выражались в виде медиан (Me) и интерквартильного размаха (Q1 – Q3). Последующее сравнение групп проводилось с использованием теста Манна–Уитни. Описательный вариант статистики для качественных переменных представлен в виде числа пациентов (процент наблюдений). Бинарные категориальные переменные в группах оценивались при проведении анализа четырехпольной таблицы сопряженности (2x2) с помощью точного двустороннего теста Фишера или  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса.

При оценке влияния объема лимфодиссекции на уровень КЖ пациентов при сравнении групп попарно использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями для нормально распределенных значений,

критерий Фридмана для негауссового распределения. С целью учета возможного влияния различных факторов на зависимость качества жизни пациентов от объема ЛД был выполнен двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с повторными наблюдениями и включением пола и возраста в качестве поправочных ковариат. В результате полученных линейных регрессионных моделей выполнен анализ маргинальных средних с 95% ДИ в исследуемых группах. Для выявления влияния возможных факторов на изменение КЖ использовался линейный и логистический регрессионный метод с представлением результатов в виде отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. С целью дальнейшего изучения взаимосвязей между влияющими друг на друга факторами для номинальных значений использовалось дерево решений (Classification Tree), для количественных параметров – корреляционный анализ с оценкой силы связи по шкале Чеддока (Таблица 2.13).

Таблица 2.13 – Интерпретация шкалы Чеддока

Значения	Характеристика тесноты корреляционной связи
<0,1	связь отсутствует
0,1 – 0,3	слабая
0,3 – 0,5	умеренная
0,5 – 0,7	заметная
0,7 – 0,9	высокая
0,9 – 0,99	весьма высокая

С целью расчета безрецидивной и общей выживаемости использовался метод Каплана–Мейера с построением кривой выживаемости. Метод регрессии Кокса использовался для оценки изменения выживаемости в зависимости от воздействия различных факторов. Для оценки значимости связи с выявленными факторами и сравнении групп использовался критерий лог-ранк Мантеля–Кокса. Результаты выражались в медианах срока наблюдения со стандартным отклонением и 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

Систематический обзор литературы с элементами метаанализа выполнен согласно рекомендациям The preferred reporting items for systematic reviews and

metaanalyses checklist (PRISMA) [78, 95]. В качестве оценок суммарных значений дихотомических данных использовались ОШ с 95% доверительным интервалом, разность средних (MD), стандартизованная разность средних (SMD). Полученные данные, выраженные в медианах и межквартильном размахе, были преобразованы в среднее значение со стандартным отклонением при помощи метода описанного Hozo S.P. и соавт.

$$\bar{x} = \frac{a+2m+b}{4}. \quad (2.6)$$

$$s = \frac{1}{12} \left( \frac{(a-2m+b)^2}{4} + (b-a)^2 \right), \quad (2.7)$$

где  $\bar{x}$  – среднее значение,  $S$  – стандартное отклонение,  $m$  – медиана,  $a$  – минимум,  $b$  – максимум [55].

Если хотя бы одно из значений двухпольной таблицы равнялось нулю, ОШ рассчитывалось по методу Peto. Риск смещения во включенных исследованиях был оценен с использованием шкалы «Risk of Bias 2» (RoB 2) [7, 53, 107]. Визуализация риска смещения производилась при помощи robvis (<https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>). Описательные статистики, такие как проценты, были рассчитаны для обобщающего анализа в отношении каждого интересующего показателя на основе данных, представленных в отдельных исследованиях. Частоты исходов были взвешены в соответствии с количеством пациентов в каждой серии случаев. Неоднородность включенных исследований оценивалась тестом Q Кокрана и индексом гетерогенности (I<sup>2</sup>). I<sup>2</sup>>50% рассматривался как показатель высокой гетерогенности, и в таких случаях использовалась модель случайных эффектов. Высокие значения I<sup>2</sup> связаны с высоким значением Q статистики и свидетельствуют о статистической значимости гетерогенности (p<0,05). I<sup>2</sup> в интервале от 15% до 50% рассматривалась как умеренная гетерогенность, в таких случаях также использовалась модель случайных эффектов. В остальных случаях при низкой гетерогенности исследований использовалась модель фиксированных эффектов.

Вычисления проводились с использованием Microsoft Excel, результаты вычислений были валидированы с использованием программы Review Manager 5.4. Для опосредованного сравнения обработка данных также выполнялась при помощи онлайн-сервиса «Open Meta-analyst», доступного по ссылке [www.cebm.brown.edu/openmeta/](http://www.cebm.brown.edu/openmeta/). С применением данного инструмента были получены сопоставимые результаты метаанализа. Статистически значимыми считались показатели при ДИ, не пересекавшем значение 1,0 на графике.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИЙ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПО ПОВОДУ РАКА С ЛИМФАДЕНЭКТОМИЕЙ В ОБЪЕМЕ Д2 И Д3**

#### **3.1 Непосредственные результаты резекций ободочной кишки по поводу рака с лимфодиссекцией в объеме Д2 и Д3**

В анализ результатов было включено 178 больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки cT1-4aN0-2M0, 90 больных – в основную и 88 пациентов в группу сравнения. Стоит отметить превалирование лапароскопических операций в основной и контрольной группах – 80 (88,9%) и 78 (88,6%) случаев соответственно ( $p=0,96$ ). Открытые операции были выполнены в 10 наблюдениях в каждой из групп. Примерно с одинаковой частотой больным основной и контрольной групп были выполнены резекции различных отделов ободочной кишки (Таблица 3.1). Таким образом, в отношении вида оперативного доступа и объема операции статистически значимых различий между группами выявлено не было. Резекция ОК по типу операции Гартмана была выполнена у 2 больных основной и у 1 пациента группы сравнения. В остальных случаях хирургическое вмешательство заканчивалось формированием межкишечного анастомоза в большинстве случаев ручным способом. По способу формирования анастомоза не было выявлено статистически значимых различий между группами. У 3 (3,3%) и 6 (6,8%) пациентов основной и контрольной групп соответственно хирургическое вмешательство было закончено формированием превентивной кишечной стомы ( $p=0,5$ ). Также не было различий между группами по объему интраоперационной кровопотери, медиана этого показателя в основной и контрольной группах была равна 50 (30–100) и 50 (20–100) мл соответственно ( $p=0,56$ ). Средняя продолжительность оперативных вмешательств в основной группе была статистически значимо больше, чем в группе сравнения – 216,6 и 204,3 минут соответственно ( $p=0,04$ ) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Характер операций в группах

Операция		Группа Д3 ЛД (n=90)	Группа Д2 ЛД (n=88)	p*
Лапароскопическая		80 (88,9%)	78 (88,6%)	0,96
Открытая		10 (11,1%)	10 (11,4%)	0,96
ПГКЭ <sup>1</sup>		38 (42,2%)	35 (39,8%)	0,74
ЛГКЭ <sup>2</sup>		15 (16,7%)	18 (20,5%)	0,52
ДРС <sup>3</sup>		35 (38,9%)	33 (37,5%)	0,85
Резекция ободочной кишки по типу операции Гартмана		2 (2,2%)	1 (1,1%)	0,57
Субтотальная резекция ободочной кишки		0	1 (1,1%)	-
Способ извлечения препарата при лапароскопических операциях	доступ по Пфанненштилю	32 (34,4%)	23 (26,1%)	0,4
	срединная мини-лапаротомия	42 (46,7%)	49 (55,7%)	
Способ формирования анастомоза	ручной	59 (67,1%)	53 (60,9%)	0,46
	аппаратный	29 (32,9%)	34 (39,1%)	0,37
Формирование стомы		5 (5,6%)	7 (8%)	0,5
Ме интраоперационной кровопотери, мл		50 [30-100]	50 [20-100]	0,56
Средняя продолжительность операции, мин		216,6±54,4	204,3±63,5	0,04
Дренирование брюшной полости		80 (88,9%)	76 (86,4%)	0,65
Примечание: 1 – правосторонняя гемиколэктомия, 2 – левосторонняя гемиколэктомия, 3 – дистальная резекция сигмовидной кишки; * – анализ четырехпольной таблицы сопряженности (2x2) с помощью точного двустороннего теста Фишера или $\chi^2$ Пирсона с поправкой Йетса.				

Интраоперационные осложнения наблюдались у 9 (10%) пациентов основной и 8 (9,1%) оперированных больных группы сравнения. Группы по этому показателю статистически значимо не различались ( $p=1,0$ ). Конверсия произошла у 6 (6,7%) и 8 (8,9%) больных основной и контрольной группы соответственно ( $p=0,78$ ). При этом все случаи конверсии были обусловлены выраженным спаечным процессом в брюшной полости или выраженным висцеральным ожирением. Стоит отметить, что развившиеся в ходе выполнения хирургического вмешательства интраоперационные осложнения не повлияли на выполнение

ранее запланированного объема лимфодиссекции. Все развившиеся осложнения были ликвидированы и не привели к летальному исходу (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Интраоперационные осложнения и конверсия доступа в группах

Осложнения	Группа Д3 ЛД (n=90)	Группа Д2 ЛД (n=88)	p
Интраоперационные осложнения	9 (10%)	8 (9,1%)	1,0
Ранение кишки	4 (4,4%)	4 (4,5%)	1,0
Ранение брыжейки тонкой кишки	4 (4,4%)	2 (2,3%)	0,6
Ранение селезенки	-	2 (2,3%)	-
Ранение нижней брыжеечной артерии	1 (1,1%)	-	-
Конверсия доступа	6 (6,7%)	8 (8,9%)	0,78

Наиболее опасным интраоперационным осложнением, непосредственно связанным с выполнением расширенного объема ЛД, стало ранение нижней брыжеечной артерии в месте отхождения сосуда от аорты. Данное осложнение развилось у пациентки М., 72 лет при лапароскопической левосторонней гемиколэктомии с Д3 ЛД по поводу рака проксимальной трети сигмовидной кишки cT3N0M0.

Больная обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с жалобами на выделение крови со стулом. При амбулаторном обследовании пациентки во время колоноскопии удалось осмотреть всю толстую кишку. В проксимальной трети сигмовидной кишки была выявлена экзофитная опухоль с бугристой поверхностью, участками некроза и налетом фибрина, занимающая более 2/3 окружности кишечной стенки и суживающая просвет до 1,3 см. В сигмовидной кишке также определялись множественные дивертикулы до 0,4 см в диаметре без признаков воспаления. По результатам патоморфологического исследования биопсийного материала из опухоли были выявлены комплексы аденокарциномы кишечного типа.

При КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза отдаленных метастазов выявлено не было. На основании проведенного

обследования был установлен диагноз: рак проксимальной трети сигмовидной кишки cT3N0M0. Пациентка была обсуждена на онкологическом консилиуме. Принимая во внимание локализацию опухоли, распространенность заболевания, в соответствии с клиническими рекомендациями больной было запланировано оперативное вмешательство в объеме лапароскопической левосторонней гемиколэктомии. Пациентке было предложено участие в настоящем исследовании, и после получения информированного согласия больная была в него включена и рандомизирована в группу ДЗ ЛД.

19.11.2018 года при интраоперационной ревизии органов в брюшной полости отмечался умеренно-выраженный спаечный процесс: брыжейки тонкой и сигмовидной кишки были спаяны между собой. В основании брыжейки сигмовидной кишки отмечались рубцовые изменения. Был выполнен адгезиолизис. Опухоль протяженностью 5 см располагалась в проксимальной трети сигмовидной кишки, увеличенных ЛУ в брыжейке левых отделов ОК не определялось. При выделении нижней брыжеечной артерии у основания во время выполнения ДЗ ЛД произошло краевое ранение стенки нижней брыжеечной артерии в месте ее отхождения от аорты. Культия сосуда минимальной длины была клипирована при помощи лигирующих клипс Hem-o-lock, благодаря чему удалось избежать значительной кровопотери и конверсии вмешательства. Объем кровопотери составил 50 мл. Операция была завершена формированием трансверзо-сигмоидного анастомоза по типу «конец-в-конец» ручным способом.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии на 7 сутки после операции.

Анализируя причины развития данного осложнения, стоит отметить, что у больной имел место спаечный процесс в брюшной полости, фиброзные изменения брыжейки. Поэтому при выполнении ЛД в объеме ДЗ с использованием ультразвукового гармонического скальпеля, неадекватная визуализация основания нижней брыжеечной артерии привела к попаданию в бранши инструмента стенки нижней брыжеечной артерии в месте отхождения от аорты, что стало причиной ее травмы. Немедленное обнаружение травмы сосуда,

небольшой размер дефекта и своевременное клипирование позволили ликвидировать интраоперационное осложнение без значимых последствий для больной, влияния на план и объем оперативного вмешательства и на дальнейший ход лечебного процесса.

Последующий анализ частоты развития послеоперационных осложнений установил отсутствие статистически значимых различий между основной и контрольной групп по этому показателю – 17 (18,9%) и 10 (11,4%) случаев соответственно ( $p=0,16$ ).

Чаще всего в обеих группах был зарегистрирован парез желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – в 6 (6,7%) наблюдениях после Д3 ЛД и в 5 (5,7%) случаях после Д2 ЛД ( $p=1,0$ ).

Несостоятельность межкишечного анастомоза развилась в 2-х наблюдениях, по 1 случаю в каждой из групп после левосторонней гемиколэктомии. В группе Д3 ЛД пациент М. 63 лет был оперирован по поводу рака средней трети сигмовидной кишки сT3N0M0 в объеме лапароскопической левосторонней гемиколэктомии. Данные интраоперационной ревизии совпали с результатами предоперационного обследования опухоль располагалась в средней трети сигмовидной кишки, не прорастала серозную оболочку. Также стоит отметить, что на всем протяжении толстой кишки определялись дивертикулы до 0,3 см в диаметре без признаков воспаления. Больному была выполнена левосторонняя гемиколэктомия с формированием трансверзо-ректального анастомоза по типу «конец-в-конец» ручным способом двухрядным швом (внутренний – непрерывный через все слои, наружный – узловой серозно-мышечный). По завершении операции было осуществлено дренирование полости малого таза. Течение ближайшего послеоперационного периода было гладким, у больного восстановилась функция кишечника – был неоднократный самостоятельный стул, уровень С-реактивного белка был 130,1 мг/л, лейкоцитов –  $9,4 \times 10^9$ /л. Однако на 4 сутки после операции у больного было отмечено выделение небольшого количества кишечного содержимого по дренажу из брюшной полости. В срочном порядке была выполнена КТ-проктография – по задней стенке межкишечного

анастомоза был выявлен дефект размерами 0,5x0,5 см с затеком контрастного препарата в узкую ограниченную полость размерами 10x0,3 мм, дренирующуюся посредством дренажа, установленного в малый таз. Сообщение полости затека со свободной брюшной полостью отсутствовало. Общее состояние больного при этом не страдало, он не предъявлял жалоб. Живот при этом оставался мягким, безболезненным, перитонеальных симптомов не было. В анализах крови отсутствовала тенденция к росту значений воспалительных маркеров: уровень СРБ – 81,9 мг/л, лейкоцитов –  $8,12 \times 10^9$ /л, относительно предыдущих показаний. Температура тела не превышала субфебрильных значений.

Учитывая выявленные изменения, данная ситуация была расценена, как несостоятельность анастомоза с образованием затека, который дренировался на переднюю брюшную стенку посредством дренажа.

Ввиду отсутствия выраженных клинических и лабораторных проявлений развившейся несостоятельности анастомоза, значимого влияния на общее состояние пациента, адекватность дренирования зоны анастомоза, было принято решение о консервативном ведении данного пациента. При микробиологическом исследовании отделяемого из дренажа была выявлена *Escherichia coli*  $10^7$  КОЕ/мл. Больной был переведен на парентеральное питание. Была произведена смена антибактериальной терапии в соответствии с результатами определения чувствительности микрофлоры, проводилась противовоспалительная терапия, промывание дренажа, что оказало положительный эффект. На фоне проводимого лечения было отмечено сокращение количества кишечного отделяемого по дренажу до нуля. Учитывая положительную динамику в отношении уровня С-реактивного белка и лейкоцитов (снизились до 25,5 мг/л и  $5,92 \times 10^9$ /л соответственно), хороший клинический ответ от проводимого лечения, дренаж был удален на 18, а больной выписан на 21 день после первой операции в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача по месту жительства. В дальнейшем при контрольных обследованиях признаков возврата заболевания, несостоятельности межкишечного анастомоза выявлено не было.

В группе Д2 ЛД несостоятельность межкишечного анастомоза развилась у пациента Г. 72 лет после открытой дистальной резекции сигмовидной кишки с формированием десцендо-ректального анастомоза по типу «конец-в-конец» ручным способом двухрядным швом (внутренний – непрерывный через все слои, наружный – узловой серозно-мышечный) по поводу рака дистальной трети сигмовидной кишки сT3N1M0. На фоне гладкого течения раннего послеоперационного периода, на 3 день после операции больной стал предъявлять жалобы на боль в животе, гипертермию до 39<sup>0</sup>С. При объективном осмотре были выявлены положительные симптомы раздражения брюшины. В анализах крови было отмечено повышение уровня СРБ до 180,8 мг/л, лейкоцитов до 15,2x10<sup>9</sup>/л. Невозможность исключить несостоятельность кишечного анастомоза стала причиной выполнения КТ брюшной полости и малого таза с трансанальным контрастированием. В результате был диагностирован выход контраста за пределы кишечной стенки в области десцендо-ректального анастомоза через дефект размерами 0,4 см, прилежащая клетчатка была уплотнена и инфильтрирована. Наличие несостоятельности анастомоза, невозможность исключить перитонит, выраженная системная реакция организма стали показанием к экстренной операции. При интраоперационной ревизии брюшной полости был выявлен незначительный серозный выпот в объеме до 20 мл, петли тонкой и толстой кишки были без признаков воспаления и налетов фибрина. При ревизии зоны десцендо-ректального анастомоза, в том числе с проведением воздушной пробы, признаков сообщения просвета кишки с брюшной полостью не выявлено. Учитывая минимальный дефект стенки кишки в зоне анастомоза, отсутствие выраженной воспалительной реакции в брюшной полости, от разобщения анастомоза было решено отказаться в пользу формирования отключающей двуствольной илеостомы, дренирования брюшной полости, что и было выполнено. Дальнейший послеоперационный период на фоне проведения антибактериальной и противовоспалительной терапии протекал без осложнений. Больной в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара на 21 день после первой и на 17 день после второй операции. При контрольной

проктографии через 1 месяц выхода контраста за пределы кишечной стенки в области анастомоза не определялось. Илеостома была ликвидирована через 6 месяцев после проведения 8 курсов адьювантной химиотерапии по схеме XELOX.

Еще одну экстренную операцию потребовалось выполнить пациентке В. 66 лет из контрольной группы по поводу развившегося кровотечения из области аппаратного илеотрансверзоанастомоза.

Больная В. 23.05.2018 была оперирована в объеме лапароскопической правосторонней гемиколэктомии по поводу рака восходящей ободочной кишки сT3N0M0, осложненного анемией легкой степени тяжести (уровень гемоглобина составлял 102 г/л). При интраоперационной ревизии органов брюшной полости: в печени очаговых образований выявлено не было, желчный пузырь, желудок, 12-перстная кишка, петли тонкой кишки были без патологических изменений. Опухоль протяженностью 3 см располагалась в проксимальной трети восходящей ободочной кишки, была ограничена пределами кишечной стенки. Серозный покров кишки в проекции опухоли был инъецирован сосудами. Увеличенных ЛУ в брыжейке ободочной кишки не определялось. Учитывая локализацию опухоли и рандомизацию, пациентке была выполнена лапароскопически-ассистированная правосторонняя гемиколэктомия с Д2 ЛД и формированием аппаратного антиперистальтического илеотрансверзоанастомоза по типу «бок-в-бок» при помощи сшивающе-режущего аппарата. Зона степлерных швов была дополнительно укреплена отдельными узловыми швами.

В послеоперационном периоде на 2 день восстановилась функция кишечника, стали отходить газы, был стул без примеси крови. Однако на 5 сутки после операции больная отметила появление острой боли в правой половине живота. В общем анализе крови было выявлено снижение уровня гемоглобина до 71 г/л. При осмотре живот был болезненный в правых отделах, при глубокой пальпации определялись положительные симптомы раздражения брюшины. В связи с невозможностью исключить острую хирургическую патологию пациентка была оперирована в экстренном порядке. После выполнения лапаротомии и при интраоперационной ревизии брюшной полости в подпеченочном пространстве в

области илеотрансверзоанастомоза было выявлено скопление лизированной крови со сгустками объемом до 200 мл. Была произведена санация брюшной полости. При тщательной ревизии признаков продолжающегося кровотечения выявлено не было, оно было расценено как состоявшееся. Хирургическое вмешательство было завершено дренированием брюшной полости. В послеоперационном периоде больной проводилась комплексная антибактериальная, гемостатическая терапия. Для коррекции анемии была проведена гемотрансфузия. Дальнейший послеоперационный период протекал без осложнений, больная была выписана в удовлетворительном состоянии через 14 и 9 дней после первой и второй операции соответственно. Последующее наблюдение за больной в послеоперационном периоде в течение 24 месяцев не выявило признаков рецидива основного заболевания.

Нагноение послеоперационной раны развилось после лапароскопических операций в местах экстракции препарата у 4 пациентов основной группы и в 1 наблюдении в группе сравнения ( $p=0,37$ ). Данное осложнение во всех наблюдениях потребовало выполнения перевязок с промыванием ран и назначения антибактериальной и противовоспалительной терапии. На фоне проводимого лечения воспалительные явления были купированы у всех пациентов, которые были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Развитие абсцесса брюшной полости в послеоперационном периоде было зарегистрировано в одном наблюдении в каждой из групп. В основной группе у пациентки Б. 67 лет на 4 сутки после лапароскопической ПГКЭ по поводу рака проксимальной трети поперечной ободочной кишки сT4aN2M0 была отмечена гипертермия до  $38,3^{\circ}\text{C}$ , появление мутного отделяемого по дренажу из полости малого таза. Важно отметить, что у этой пациентки при интраоперационной ревизии в полости малого таза имел место выраженный спаечный процесс после ранее перенесенной экстирпации матки с придатками, в связи с чем был выполнен адгезиолизис, который, вероятно, привел к формированию и последующему нагноению гематомы полости малого таза. В анализах крови у больной

отмечалось повышение уровня СРБ до 179,4 мг/л и снижение уровня лейкоцитов до  $2,2 \times 10^9$ /л. По данным КТ от 26.10.2018 в полости малого таза и по ходу дренажа было выявлено жидкостной образование повышенной плотности, муфтообразно охватывающая дренажную трубку, объемом до 30 см<sup>3</sup>. По результатам микробиологического исследования отделяемого из дренажа, были обнаружены *Staphylococcus epidermidis*  $10^7$  КОЕ/мл и *Pseudomonas putida*  $10^4$  КОЕ/мл. Пациентке была назначена антибактериальная терапия с учетом результатов анализа на чувствительность микроорганизмов. Также проводились ежедневные промывания дренажа раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксида. На фоне проводимого лечения была отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества отделяемого по дренажу и изменения его характера на серозно-геморрагический. Произошла нормализация уровня маркеров воспаления в крови: СРБ снизился до 39,2 мг/л, лейкоциты до  $4,1 \times 10^9$ /л. После уменьшения количества отделяемого до нуля, на 15 день после операции дренаж из брюшной полости был удален. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на 18 день после операции.

Еще один случай развития абсцесса брюшной полости произошел в контрольной группе в послеоперационном периоде у больной Д. 57 лет, перенесшей лапароскопическую резекцию левых отделов ободочной кишки по поводу рака дистальной трети сигмовидной кишки сT4aN2M0. На 6 сутки после операции пациентка отметила подъем температуры тела до 38<sup>0</sup>С. В анализах крови был выявлен лейкоцитоз –  $16,3 \times 10^9$ /л, увеличение уровня СРБ до 116,9 мг/л. В экстренном порядке больной была выполнена КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с проктографией, при которой была выявлена инфильтрация тканей малого таза, жидкостное скопление объемом до 60 мл, расположенное пресакрально на уровне S1. Признаков несостоятельности анастомоза при КТ выявлено не было. Осложнение было расценено как абсцесс брюшной полости, решено было вести больную консервативно. При микробиологическом исследовании отделяемого по дренажу из области абсцесса малого таза были получены грамотрицательные бактерии *Escherichia coli*,  $10^8$

КОЕ/мл. В соответствии с определенной чувствительностью пациентке была назначена антибактериальная терапия. Дальнейшее лечение – с положительным эффектом: отделяемое по дренажу сократилось до нуля, уровень СРБ снизился до 29,8 мг/л, а лейкоцитов – до  $6,63 \times 10^9$ /л. На 11 день после перенесенной операции пациентка Д. была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Парез ЖКТ в послеоперационном периоде развился у 6 (6,7%) и 5 (5,7%) больных в основной и контрольной группах соответственно ( $p=1,0$ ). Во всех наблюдениях консервативное лечение было эффективно.

Лимфорей была зарегистрирована после операции у 7 (7,8%) пациентов основной и у 1 (1,1%) больного группы контроля ( $p=0,06$ ). Она характеризовалась выделением по дренажам из брюшной полости до 300 мл/сутки неинфицированной перитонеальной жидкости молочного цвета при отсутствии лихорадки, симптомов перитонита и повышения уровня воспалительных маркеров в анализах крови от 5 до 7 дней. У всех пациентов лимфорей была ликвидирована после консервативной терапии, включающей голодание, высокобелковую диету с низким содержанием жиров и назначение препаратов соматостатина (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Частота и характер послеоперационных осложнений в группах

Осложнения	Группа Д3 ЛД (n=90)	Группа Д2 ЛД (n=88)	p
Послеоперационные осложнения	17 (18,9%)	10 (11,4%)	0,16
Несостоятельность анастомоза	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1,0
Послеоперационное кровотечение	-	1 (1,1%)	-
Инфекционные осложнения в области послеоперационной раны	4 (4,4%)	1 (1,1%)	0,37
Абсцесс брюшной полости	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1,0
Парез желудочно-кишечного тракта	6 (6,7%)	5 (5,7%)	1,0
Лимфорей	7 (7,8%)	1 (1,1%)	0,06

Статистически значимых различий между группами по срокам нахождения больных в отделении анестезиологии и реанимации, активизации после операции, первого приема жидкости и твердой пищи, послеоперационному койко-дню не

было. У больных с осложненным течением послеоперационного периода медиана сроков пребывания в стационаре после операции составила 13 [11; 13] дней в группе Д2 ЛД и 12 [8; 14] дней в группе Д3 ЛД ( $p=0,9$ ). При отсутствии осложнений статистически значимых различий в пребывании пациентов после операций с Д3 и Д2 ЛД получено не было ( $p=0,056$ ) (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Характеристика послеоперационного периода в группах

Характеристика		Группа Д3 ЛД (n=90)	Группа Д2 ЛД (n=88)	p
Койко-день в АиР* (Ме)		1 [1; 1]	1 [0; 1]	0,09
Активизация пациентов, день (Ме)		2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,29
Первый прием жидкости, день (Ме)		1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,42
Первый прием твердой пищи, день (Ме)		3 [2; 4,45]	3 [1; 4]	0,21
Послеоперационный койко-день	общий	7 [6; 8]	7 [6; 8]	0,3
	есть п/о осложнение (Ме)	12 [9; 14]	13 [11; 13]	0,9
	нет п/о осложнение (Ме)	7 [6; 7]	7 [6; 8]	0,056
Примечание: *АиР – отделение анестезиологии и реанимации.				

Таким образом, проведенный анализ непосредственных результатов операций у больных раком ободочной кишки в группах продемонстрировал, что выполнение расширенного объема лимфодиссекции безопасно и не приводит к увеличению частоты интра- (10% при Д3 vs 9,1% при Д2 ЛД,  $p=1,0$ ) и послеоперационных (18,9% при Д3 vs 11,4% при Д2 ЛД,  $p=0,16$ ) осложнений, объема кровопотери (50 мл при Д3 vs 50 мл при Д2 ЛД,  $p=0,56$ ), но увеличивает продолжительность оперативного вмешательства с 204,3 до 216,6 минут по сравнению с Д2 ЛД ( $p=0,04$ ).

### **3.2 Систематический обзор и метаанализ проспективных исследований и собственных данных**

В настоящее время в научной литературе имеются опубликованные метаанализы и систематические обзоры, которые изучали влияние ПМЭ на функциональные результаты, а также ДЗ ЛД на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком ободочной кишки [16, 36, 117]. Однако они преимущественно основаны на результатах ретроспективных и проспективных нерандомизированных исследований.

Поэтому с целью изучения влияния ДЗ ЛД на частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений при операциях по поводу рака ободочной кишки нами был проведен метаанализ проспективных рандомизированных клинических исследований, оценивающих непосредственные результаты хирургического лечения. В анализ были включены также результаты настоящего исследования.

Систематический обзор литературы с элементами метаанализа выполнен согласно рекомендациям The preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses checklist (PRISMA) [78, 95]. Поиск литературы производился в базах данных MEDLINE/PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), EMBASE (Excerpta Medica) и Cochrane Central Register of Controlled Trials. В качестве поискового запроса использовались термины “cancer”, “colon”, “colorectal”, “surgery”, “operation”, “resection”, “right hemicolectomy”, “left hemicolectomy”, “D3 lymph node dissection”, “D3 lymphadenectomy”, “D2 lymph node dissection”, “D2 lymphadenectomy”, “short-term outcomes”. Дата последнего поиска – 28.02.2021. Дополнительными критериями включения в анализ были статьи на английском языке, проспективные исследования.

Статьи на других языках, описания отдельных случаев, ретроспективные исследования, доклинические исследования, обзоры, мнения экспертов, исследования на животных, а также исследования, результаты которых опубликованы только в форме тезисов, научные работы, в которых сообщалось о раке желудка, исключались из метаанализа. Дополнительно был проведен ручной

поиск ссылок в отобранных исследованиях для выявления статей, которые могли представлять интерес. Из включенных работ для дальнейшего анализа были отобраны следующие данные: ФИО автора, год публикации, характеристика исследования (дизайн), количество пациентов основной и контрольной групп, включенных в анализ, соотношение по полу, возраст больных, ИМТ, продолжительность операции, доступ оперативного вмешательства, частота и структура интра- и послеоперационных осложнений, длительность стационарного лечения.

При первоначальном поисковом запросе в PubMed в базе Medline обнаружено 1691 англоязычных статей. Поиск, направленный на выявление проспективных рандомизированных статей, обнаружил 80 публикаций. 1612 публикации не соответствовали критериям включения по различным причинам и были исключены из метаанализа. Из метаанализа исключались обзоры литературы, публикации, содержащие мнение экспертов, посвященные другим заболеваниям кишечника, а также исследования, носящие ретроспективный характер (Рисунок 3.1). При дальнейшем тщательном изучении отобранных работ в метаанализ были включены 4 проспективных рандомизированных исследования, касающиеся вопросов лимфодиссекции при раке ободочной кишки и собственные данные [37, 38, 64, 126]. Для исключения дублирования данных в окончательный анализ не были включены результаты лечения пациентов, оперированных в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России, из настоящего исследования, ранее включенные в публикацию Карачуна А.М. и соавт. (2020) [64]. Было исключено 25 больных. В общей сложности в анализ было включено 1406 пациентов. Статьи, отобранные для дальнейшего анализа, были опубликованы в 2016, 2020 и 2021 годах.



Рисунок 3.1 – Блок-схема алгоритма поиска литературы

Анализируемые в метаанализе основные характеристики исследований приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Характеристика анализируемых работ, сравнивающих безопасность Д3 и Д2 ЛД

Автор, год	Страна	Общее количество пациентов	Интраоперационные осложнения		Послеоперационные осложнения	
			Д3 ЛД	Д2 ЛД	Д3 ЛД	Д2 ЛД
Karachun A. 2020 [64]	Россия	99	3	1	27	20
Xu L. 2021 [126]	Китай	995	24	20	97	109
Feng B. 2016 [37]	Китай	99	19	12	0	0
Feng H. 2016 [38]	Китай	60	1	1	1	2
Собственные данные	Россия	153	9	8	17	10

Два исследования, включенные в метаанализ, в соответствии с Cochrane risk of bias checklist с учетом шкалы «Risk of Bias 2» имели низкий общий риск систематической ошибки (СО) по всем 5 параметрам [64, 126]:

- 1) процесс рандомизации;
- 2) ошибка, связанная с отклонением от намеченного вмешательства;
- 3) ошибка пропуска данных;
- 4) ошибка измерения результатов;
- 5) ошибка представления результатов.

Тогда как в двух других исследованиях по двум и более параметрам наблюдался средний общий риск СО [37, 38]. Во всех работах критерии методов рандомизации и распределения пациентов по группам имели низкий риск предвзятости. По критериям «представления результатов», «ослепление» пациентов, медперсонала и лиц, оценивающих эффект вмешательства, только две работы [37, 38] имели неопределенный риск СО. Данные показатели свидетельствуют о низком смещении результатов исследований (Рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 – Оценка риска СО в исследованиях, сравнивающих непосредственные результаты операций по поводу РОК с Д2 и Д3 ЛД

При сравнении исследований на однородность по таким параметрам, как возраст (ОШ=-1,15, 95% ДИ: -2,33–0,03,  $p=0,06$ ), ИМТ (ОШ=0,10, 95% ДИ: -0,28–0,48,  $p=0,60$ ), мужской (ОШ=1,16, 95% ДИ: 0,86–1,57,  $p=0,32$ ) и женский (ОШ=1,06, 95% ДИ: 0,95–1,19,  $p=0,31$ ) пол, локализация опухоли (правые отделы ободочной кишки: ОШ=0,79, 95% ДИ: 0,54–1,14,  $p=0,20$ ; левые отделы ободочной кишки: ОШ=1,01, 95% ДИ: 0,86–1,17,  $p=0,94$ ), индексу pT4a (ОШ=0,84, 95% ДИ:

0,68–1,05,  $p=0,12$ ) и доступу хирургического вмешательства (лапароскопические операции: ОШ=1,0, 95% ДИ: 0,98–1,02,  $p=0,91$ , открытые операции: ОШ=0,96, 95% ДИ: 0,52–1,78,  $p=0,90$ ), статистически значимых различий между группами с Д3 и Д2 ЛД получено не было.

Последующий анализ интраоперационных показателей не выявил статистически значимых различий в длительности операции при разных объемах ЛД (ОШ=-18,49, 95% ДИ: -67,17–30,19,  $p=0,46$ ). Однако стоит отметить гетерогенность исследований по изучаемому параметру времени хирургического вмешательства ( $I^2=98\%$ ), в связи с чем при расчете была использована модель случайных эффектов (Рисунок 3.3).

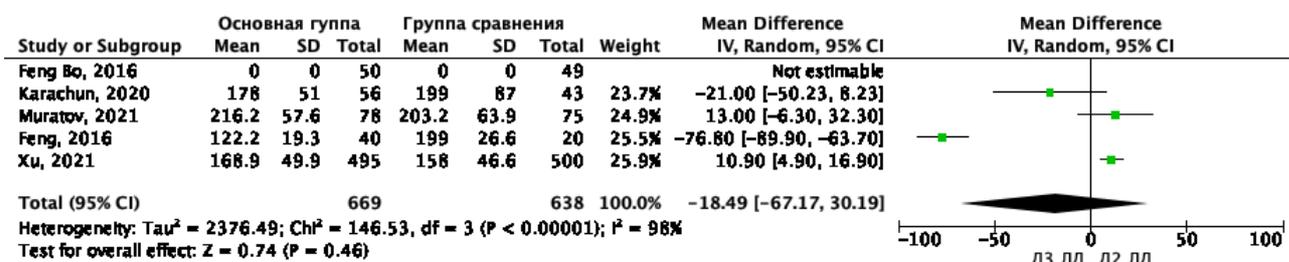


Рисунок 3.3 – Длительность операции в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

Статистически значимых различий по объему интраоперационной кровопотери между группами также не было получено (ОШ=0,41, 95% ДИ: -5,47–6,29,  $p=0,89$ ) (Рисунок 3.4).

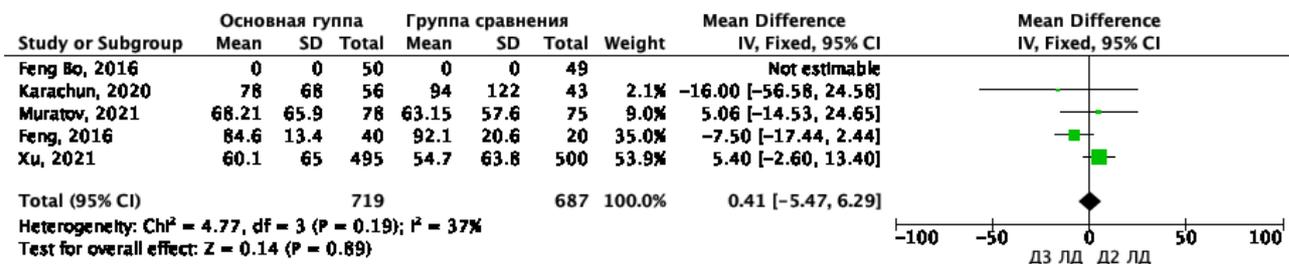


Рисунок 3.4 – Объем интраоперационной кровопотери в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

Анализ частоты развития интраоперационных осложнений при операциях с различными объемами ЛД не выявил статистически значимых различий между Д3 и Д2 группами (ОШ=1,34, 95% ДИ: 0,87–2,07,  $p=0,18$ ) (Рисунок 3.5).

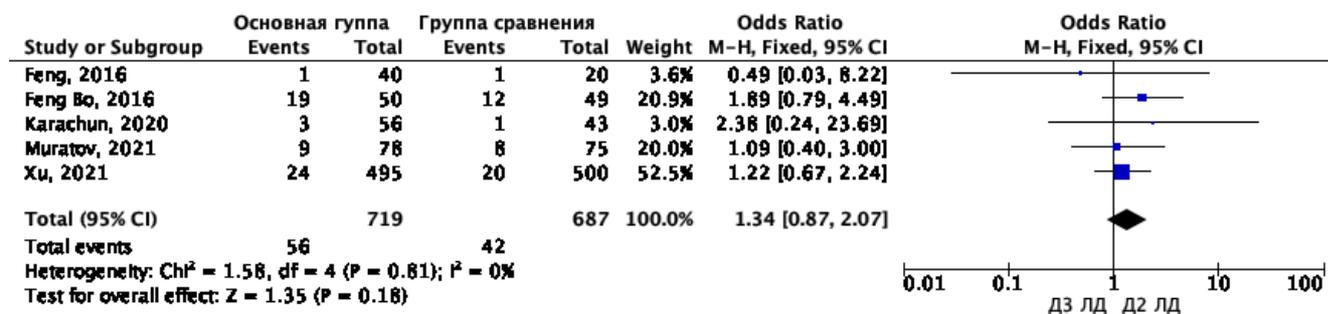


Рисунок 3.5 – Частота интраоперационных осложнений в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

При этом стоит отметить отсутствие публикационного смещения по параметру «частота интраоперационных осложнений» на диаграмме Funnel plot, так как результаты анализируемых исследований распределены симметрично относительно центральной оси (Рисунок 3.6).

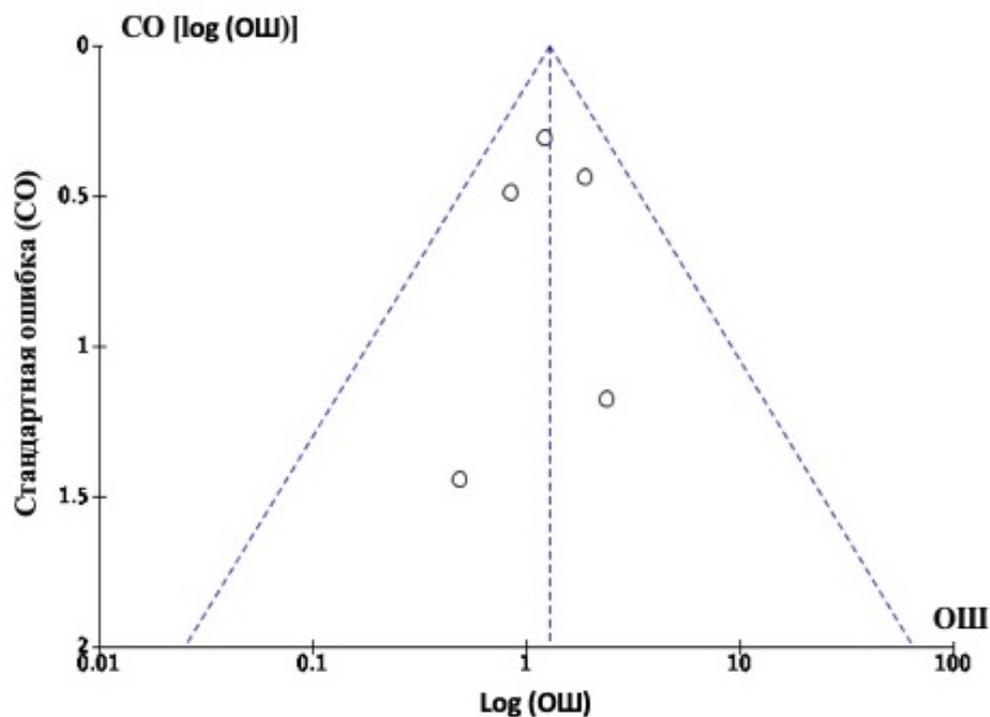


Рисунок 3.6 – Воронкообразная диаграмма публикационного смещения по параметру «частота интраоперационных осложнений»

Интраоперационными осложнениями, которые представлены в анализируемых исследованиях, были: травма стенки кишки с десерозированием или полной ее перфорацией, травма сосудов с развитием интраоперационного кровотечения. Так, при сравнении групп Д3 ЛД с Д2 ЛД по параметру «частота интраоперационной травмы кишечника» статистически значимых различий получено не было (ОШ=0,81, 95% ДИ: 0,26–2,46,  $p=0,71$ ) (Рисунок 3.7).

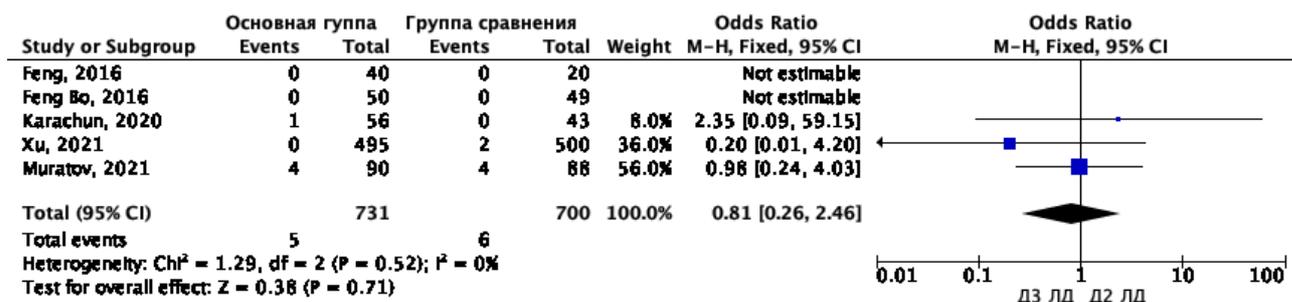


Рисунок 3.7 – Частота интраоперационной травмы кишечника в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

Такая же картина наблюдалась при сравнении частоты интраоперационных кровотечений в исследуемых группах (ОШ=1,49, 95% ДИ: 0,94–2,36,  $p=0,09$ ). Статистически значимых различий в частоте этого показателя не было (Рисунок 3.8).

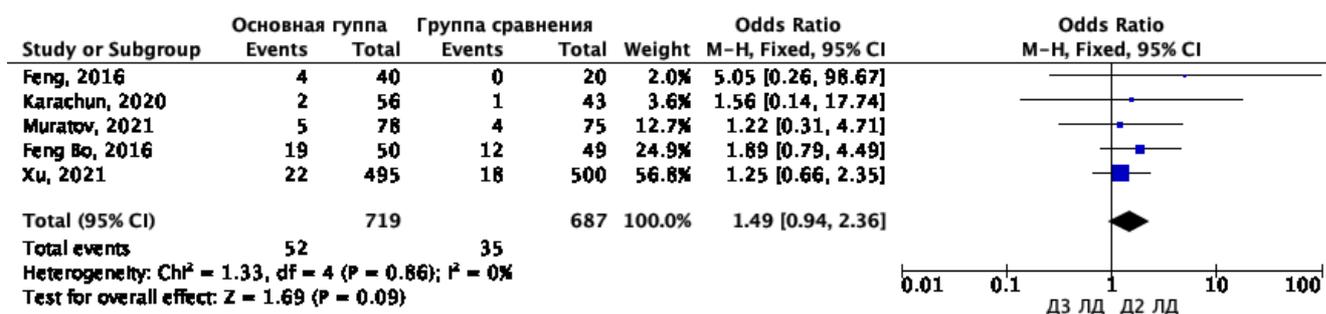


Рисунок 3.8 – Частота интраоперационных кровотечений в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

Анализ частоты развития осложнений в раннем послеоперационном периоде (в течение 30 дней) не выявил статистически значимых различий между группами по этому признаку (ОШ=0,93, 95% ДИ: 0,71–1,22,  $p=0,60$ ) (Рисунок 3.9).

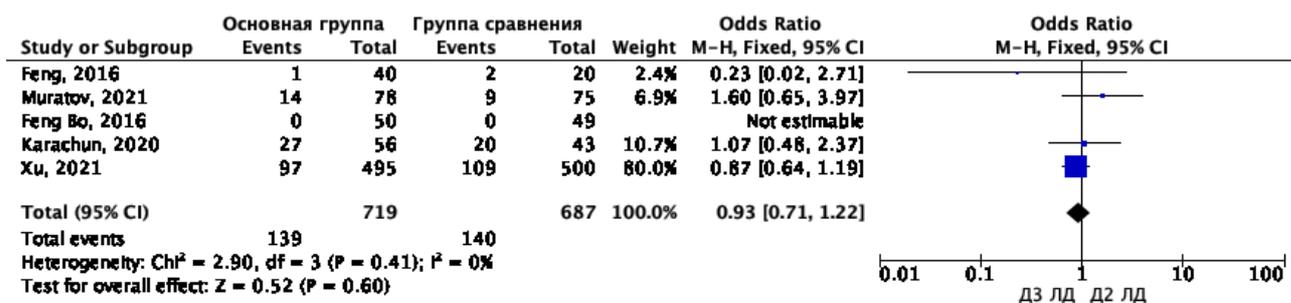


Рисунок 3.9 – Частота послеоперационных осложнений в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

Оценка публикационного смещения при построении воронкообразной диаграммы выявила асимметричное распределение результатов клинических исследований, которые представлены точками на графике, относительно оси центральной тенденции, что свидетельствует о наличии публикационного смещения среди отобранных для анализа работ (Рисунок 3.10).

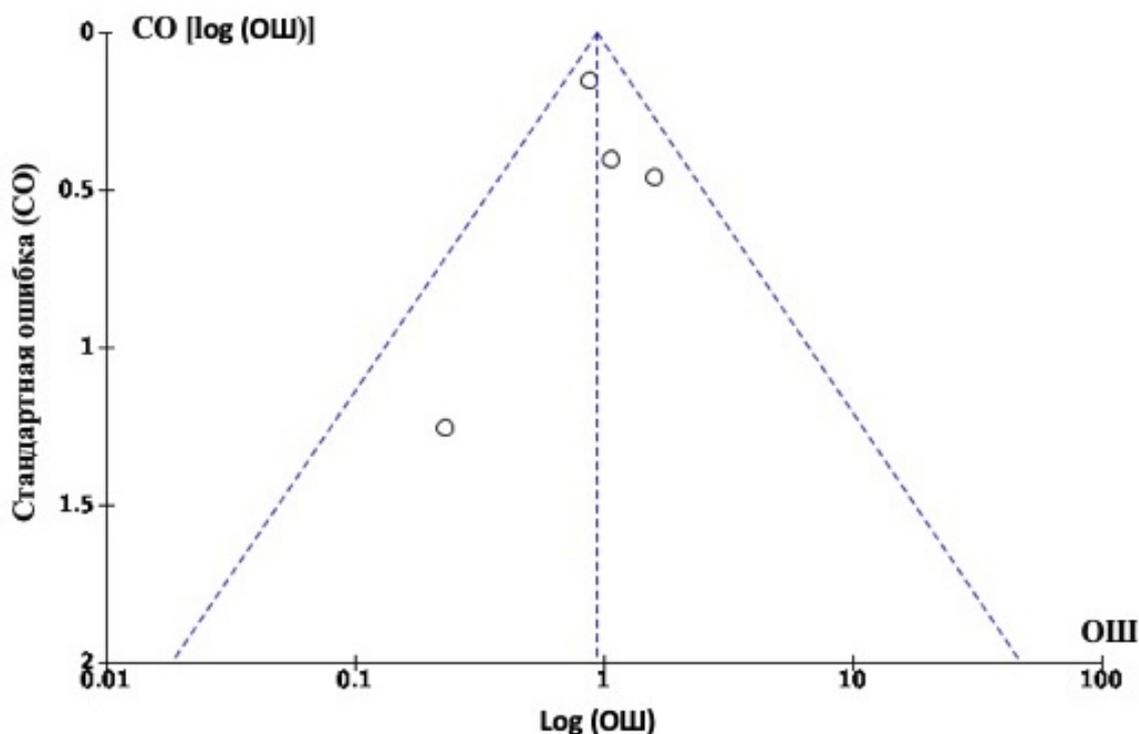


Рисунок 3.10 – Воронкообразная диаграмма публикационного смещения по параметру «частота послеоперационных осложнений»

Нами были проанализированы такие осложнения раннего послеоперационного периода, как несостоятельность анастомоза, абсцесс

брюшной полости, кровотечение, нагноение послеоперационной раны, лимфорейя, парез кишечника. Следует отметить отсутствие в анализируемых работах летальных исходов в течение 30 дней после хирургического вмешательства.

В отношении частоты несостоятельности кишечного анастомоза статистически значимых различий между группами выявлено не было (ОШ=0,63, 95% ДИ: 0,24–1,63,  $p=0,34$ ) (Рисунок 3.11).

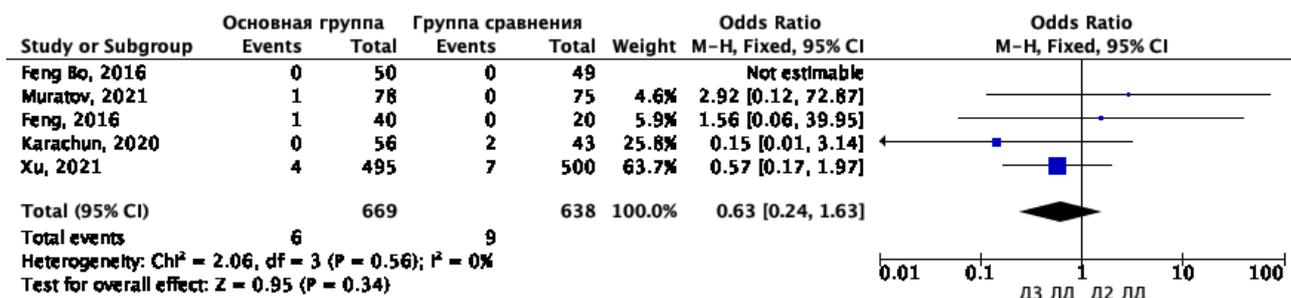


Рисунок 3.11 – Частота несостоятельности кишечного анастомоза в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

Частота возникновения абсцессов брюшной полости была статистически значимо выше в группе Д3 ЛД (ОШ=0,45, 95% ДИ: 0,21–0,98,  $p=0,04$ ), чем в группе Д2 ЛД (Рисунок 3.12).

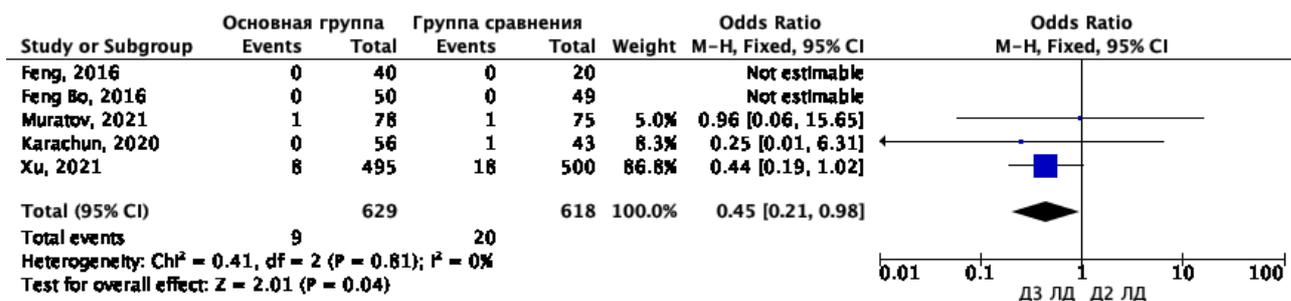


Рисунок 3.12 – Частота развития абсцессов брюшной полости в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

Статистически значимых различий в отношении частоты послеоперационных кровотечений в исследуемых группах получено не было (ОШ=0,45, 95% ДИ: 0,16–1,26,  $p=0,13$ ) (Рисунок 3.13).

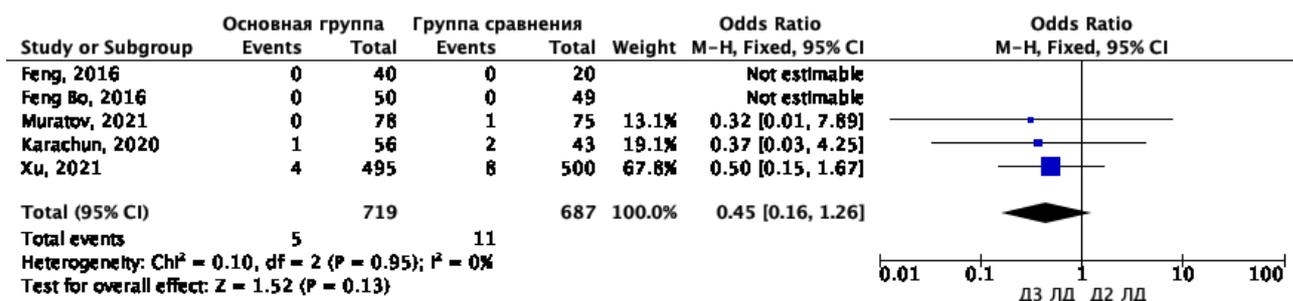


Рисунок 3.13 – Частота послеоперационных кровотечений в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

Частота развития инфекционных осложнений в области послеоперационных ран в группах при различных объемах ЛД статистически значимо не различалась (ОШ=1,05, 95% ДИ: 0,63–1,75,  $p=0,85$ ) (Рисунок 3.14).

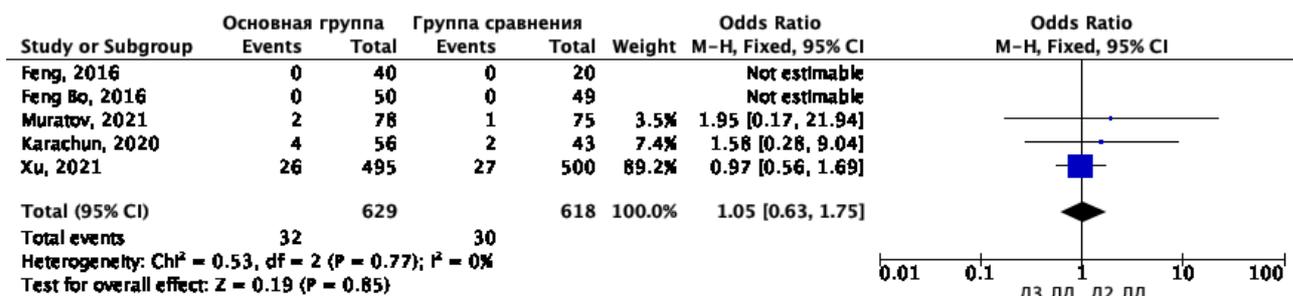


Рисунок 3.14 – Частота инфекционных осложнений послеоперационных ран в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

При стандартном объеме ЛД (Д2) частота лимфореи в раннем послеоперационном периоде была статистически значимо меньше, чем у пациентов после Д3 ЛД (ОШ=2,09, 95% ДИ: 1,14–3,84,  $p=0,02$ ) (Рисунок 3.15).

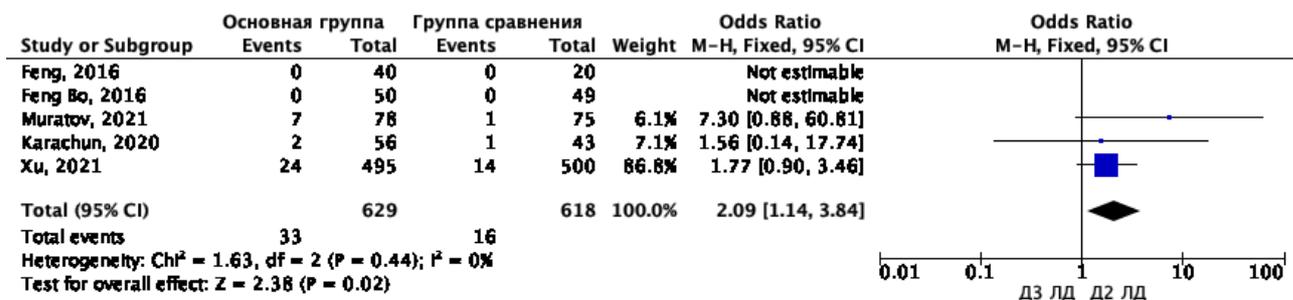


Рисунок 3.15 – Частота развития лимфореи в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

Еще одним часто развивающимся осложнением в раннем послеоперационном периоде является паралитическая кишечная непроходимость (парез ЖКТ). В нашем анализе расширение объема лимфодиссекции до Д3 статистически значимо не увеличивало частоту развития пареза ЖКТ (ОШ=0,93, 95% ДИ: 0,50–1,70,  $p=0,80$ ) (Рисунок 3.16).

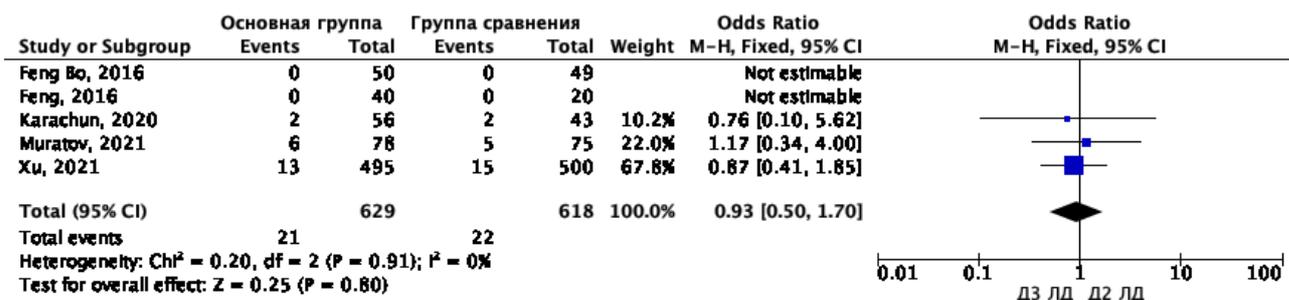


Рисунок 3.16 – Частота развития пареза ЖКТ в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

В связи с тем, что большинство исследований, включенных в существующие метаанализы и систематические обзоры, носят ретроспективный или проспективный наблюдательный характер из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих результаты операций по поводу рака ободочной кишки с Д3 и Д2 ЛД, нами был выполнен настоящий метаанализ с включением недавно опубликованных рандомизированных исследований и собственных данных. Проведенный нами метаанализ продемонстрировал безопасность выполнения Д3 ЛД ввиду отсутствия статистически значимого увеличения вероятности развития интра- (ОШ=1,34, 95% ДИ: 0,87–2,07,  $p=0,18$ ) и послеоперационных (ОШ=0,93, 95% ДИ: 0,71–1,22,  $p=0,60$ ) осложнений при расширении объема ЛД до Д3. Однако при Д3 ЛД наблюдалось статистически значимое увеличение вероятности возникновения абсцессов брюшной полости (ОШ=0,46, 95% ДИ: 0,21–0,98,  $p=0,04$ ), лимфорей (ОШ=2,09, 95% ДИ: 1,14–3,84,  $p=0,02$ ), чем при выполнении ЛД в объеме Д2.

## **ГЛАВА 4. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ С ВЫПОЛНЕНИЕМ РАСШИРЕННОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ**

### **4.1 Оценка качества жизни и функциональных результатов у больных после резекции ободочной кишки по поводу рака с лимфодиссекцией в объеме Д2 и Д3 при помощи опросника EORTC QLQ- C30**

С целью изучения влияния объема ЛД на КЖ пациентов, а также сравнения функциональных результатов хирургического лечения, было проведено анкетирование у 90 (100%) и 88 (100%) пациентов основной и контрольной групп соответственно с использованием опросника EORTC QLQ- C30 на дооперационном этапе, через 30 дней после операции и через 12 месяцев при контрольном визите. Статистическая обработка результатов анкетирования выполнялась в рамках ИТТ (Intention-to-treat analysis) анализа.

В результате проведенного анализа анкет выявлены статистически значимые изменения по всем шкалам анкеты независимо от объема выполненной ЛД до и после лечения. Так, было установлено, что через 1 и 12 месяцев после операции у больных двух групп отмечалось статистически значимое улучшение КЖ ( $p_{QoLД2} < 0,001$ ,  $p_{QoLД3} < 0,001$ ). Медиана показателя КЖ в основной и контрольной группах через 12 месяцев после операции составила 100 (83,3–100) баллов по сравнению с исходными результатами до операции – 50 (41,6–66,7) баллов. Такая же тенденция наблюдалась при апостериорном сравнении каждого из этапов наблюдения в отдельности, через 30 дней и 12 месяцев после операции. При этом стоит отметить, что качество жизни пациентов в динамике улучшалось. При оценке других параметров функциональных шкал имела место аналогичная картина: через 12 месяцев после перенесенного оперативного лечения статистически значимо улучшались медианы показателей балльной оценки физического, ролевого, эмоционального, когнитивного и социального

функционирования. В результате оценки симптоматических шкал было выявлено статистически значимое снижение выраженности тошноты и рвоты, болевого синдрома, запоров и бессонницы в каждой из групп. Также больные как в группе Д3 ЛД, так и в группе Д2 ЛД, статистически значимо реже предъявляли жалобы на усталость ( $p < 0,001$ ), одышку ( $p < 0,001$ ) и потерю аппетита ( $p < 0,001$ ). Диарея статистически значимо меньше беспокоила пациентов после Д2 ЛД ( $p < 0,001$ ). Тогда как в группе Д3 ЛД, несмотря на тенденцию к снижению степени выраженности диареи в баллах после резекций правых и левых отделов ободочной кишки, не было получено статистически значимых различий в показателях по сравнению с исходными ( $p = 0,09$ ).

В результате последующего межгруппового сравнения уровня КЖ пациентов были установлены статистически значимые различия в степени выраженности диареи как на 30 сутки ( $p = 0,008$ ), так и через 12 месяцев после операции ( $p = 0,03$ ) по сравнению с состоянием до операции. При анализе других шкал опросника статистически значимых различий в качестве жизни больных в зависимости от объема лимфодиссекции выявлено не было (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Качество жизни пациентов в зависимости от объема выполненной лимфаденэктомии до и после операции (опросник EORTC QLQ – C30)

Шкала КЖ	Объем ЛД	Время анкетирования						p
		До лечения (1)		Через 30 дней (2)		Через 12 месяцев (3)		
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Качество жизни, баллы	Д2 (n=88)	50	41,6–66,6	66,6	66,6–83,3	100	83,3–100	<b><math>p_{1-2-3} &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_{1-2} &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_{2-3} &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_{1-3} &lt; 0,001</math></b>
	Д3 (n=90)	50	41,6–66,6	66,6	50–75	100	83,3–100	<b><math>p_{1-2-3} &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_{1-2} = 0,03</math></b> <b><math>p_{2-3} &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_{1-3} &lt; 0,001</math></b>
		p=0,7		p=0,07		p=0,1		-
Физическое функционирование	Д2 (n=88)	80	70–93,3	86,6	86,6–93,3	100	93,3–100	<b><math>p_{1-2-3} &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_{1-2} = 0,006</math></b> <b><math>p_{2-3} &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_{1-3} &lt; 0,001</math></b>
	Д3 (n=90)	86,6	80–93,3	86,6	86,6–93,3	100	93,3–100	<b><math>p_{1-2-3} &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_{2-3} &lt; 0,001</math></b>

Продолжение таблицы 4.1

Функциональные шкалы, баллы								<b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>	
		p=0,5		p=0,4		p=0,9		-	
	Ролевое функционирование	Д2 (n=88)	83,3	66,6–100	100	83,3–100	100	100–100	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,03</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,04</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	91,6	83,3–100	100	83,3–100	100	100–100	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,003</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		p=0,5		p=0,5		p=0,9		-	
	Эмоциональное функционирование	Д2 (n=88)	66,6	58,3–83,3	75	58,3–83,3	91,6	83,3–100	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	66,6	58,3–83,3	75	66,6–83,3	91,6	83,3–100	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		p=0,9		p=0,09		p=0,3		-	
	Когнитивное функционирование	Д2 (n=88)	83,3	83,3–100	100	100–100	100	100–100	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	83,3	83,3–100	100	100–100	100	100–100	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		p=0,7		p=0,3		p=0,4		-	
	Социальное функционирование	Д2 (n=88)	100	83,3–100	100	100–100	100	100–100	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,02</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
Д3 (n=90)		100	83,3–100	100	100–100	100	100–100	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,03</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>	
	p=0,8		p=0,8		p=0,6		-		
Симптоматические шкалы, баллы	Усталость	Д2 (n=88)	33,3	33,3–55,6	22,2	11,1–33,3	11,1	0–22,2	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	33,3	22,2–44,4	33,3	11,1–33,3	11,1	0–22,2	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,03</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		p=0,2		p=0,2		p=0,8		-	
	Тошнота и рвота	Д2 (n=88)	0	0–0	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,01</b>
Д3 (n=90)		0	0–0	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,002</b>	
	p=0,8		<b>p=0,03</b>		p=0,4		-		
Боль	Д2 (n=88)	16,6	0–33,3	0	0–16,6	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,03</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,04</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>	

Продолжение таблицы 4.1

		Д3 (n=90)	16,6	0–33,3	0	0–16,6	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,02</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,003</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
			p=0,6		p=0,8		p=0,7		-
Одышка		Д2 (n=88)	16,6	0–33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,002</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	0	0–33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
			p=0,3		p=0,07		p=0,3		-
Бессонница		Д2 (n=88)	33,3	0–33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	33,3	0–33,3	0	0–33,3	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
			p=0,7		p=0,9		p=0,4		-
Потеря аппетита		Д2 (n=88)	0	0–33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,03</b>
		Д3 (n=90)	0	0–33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,002</b>
			p=0,5		p=0,09		p=0,3		-
Запоры		Д2 (n=88)	33,3	0–33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b>
		Д3 (n=90)	33,3	0–66,6	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
			p=0,3		p=0,8		p=0,8		-
Диарея		Д2 (n=88)	0	0–33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,02</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,02</b>
		Д3 (n=90)	33,3	0–33,3	0	0–33,3	0	0–33,3	0,09
			p=0,5		<b>p=0,008</b>		<b>p=0,03</b>		-
Финансовые проблемы, баллы		Д2 (n=88)	33,3	0–66,6	33,3	0–33,3	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	33,3	0–33,3	0	0–33,3	0	0–33,3	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,03</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
			p=0,5		p=0,08		p=0,6		-

Для исключения влияния на балльную оценку КЖ пациентов таких немодифицируемых факторов, как пол и возраст, а также необходимость

осуществления неоднократных повторных сравнений, был произведен статистический расчет выраженности симптомов и уровня качества жизни при помощи дисперсионного анализа ANOVA с оценкой маргинальных средних и включением данных факторов в качестве поправочных ковариат.

В результате анализа анкет пациентов с учетом влияния немодифицируемых факторов было установлено улучшение показателей, характеризующих качество жизни в физическом, ролевом, эмоциональном, когнитивном и социальном функционировании в каждой из исследуемых групп, однако статистической значимости достигнуто не было. В отношении выраженности проявления симптомов, перечисленных в анкете, выявлено динамическое улучшение состояния больных в обеих группах, однако без достижения статистической значимости, кроме показателя «диарея», через 30 дней и 12 месяцев после операции. Также были отмечены статистически значимые различия между группами в степени выраженности тошноты и рвоты через 30 дней после операции по поводу рака правых и левых отделов ободочной кишки – 5,9 балла в основной группе против 2,3 балла в группе сравнения ( $p=0,04$ ). При межгрупповом анализе других шкал опросника статистически значимых различий в уровне качества жизни больных и степени выраженности проявления симптомов в зависимости от объема лимфодиссекции выявлено не было (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Оценка качества жизни пациентов методом ANOVA в зависимости от объема ЛД до и после операции с включением немодифицируемых факторов в качестве поправочных ковариат (опросник EORTC QLQ – C30)

Шкала КЖ	Группа	Этапы наблюдения						p
		До лечения		Через 30 дней		Через 12 месяцев		
		Маргинальные средние	95% ДИ	Маргинальные средние	95% ДИ	Маргинальные средние	95% ДИ	
Качество жизни, баллы	Д2 (n=88)	54,4	50,6–58,2	69,6	66,6–72,7	91,48	88,6–94,4	$p_{1-2-3}=0,09$
	Д3 (n=90)	55,2	50,9–59,6	65,9	63,0–68,9	89,07	86,3–91,8	$p_{1-2-3}=0,05$
	-	$p=0,7$		$p=0,06$		$p=0,2$		-

Продолжение таблицы 4.2

Функциональные шкалы, баллы	Физическое функционирование	Д2 (n=88)	80,5	77,4–83,5	86,8	84,5–89,1	95,8	94,1–97,6	p <sub>1-2-3</sub> =0,1
		Д3 (n=90)	81,2	78,3–84	86,1	84,1–88,2	96,2	94,8–97,5	p <sub>1-2-3</sub> =0,2
		-	p=0,7		p=0,6		p=0,7		-
	Роловое функционирование	Д2 (n=88)	84,7	81–88,3	91,5	88,6–94,4	96,4	93,8–99	p <sub>1-2-3</sub> =0,6
		Д3 (n=90)	85,9	82,1–89,8	90	87–92,9	97,8	92,3–99,3	p <sub>1-2-3</sub> =0,7
		-	p=0,6		p=0,5		p=0,4		-
	Эмоциональное функционирование	Д2 (n=88)	70,9	67,6–74,3	70,6	66,9–74,4	85,9	82,7–89,1	p <sub>1-2-3</sub> =0,5
		Д3 (n=90)	69,7	65,8–73,7	75,3	71,9–78,7	88,6	86–91,2	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,04</b> p <sub>1-2</sub> =0,1 <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		-	p=0,6		p=0,07		p=0,2		-
	Когнитивное функционирование	Д2 (n=88)	85,6	82,2–89,1	96,8	95,3–98,2	97,9	96,4–99,4	p <sub>1-2-3</sub> =0,5
		Д3 (n=90)	86,1	82,5–89,7	96,8	94,9–98,8	98,5	97,2–99,7	p <sub>1-2-3</sub> =0,6
		-	p=0,8		p=0,9		p=0,5		-
	Социальное функционирование	Д2 (n=88)	87,7	84,2–91,2	93,9	91,3–96,6	98,7	97,5–99,9	p <sub>1-2-3</sub> =0,3
		Д3 (n=90)	86,9	82,7–91	94,6	92,2–97	98,3	97–99,6	p <sub>1-2-3</sub> =0,4
		-	p=0,7		p=0,7		p=0,7		-
Симптоматические шкалы, баллы	Усталость	Д2 (n=88)	40,3	35,9–44,5	24,5	21,1–27,9	12,8	9,6–15,9	p <sub>1-2-3</sub> =0,7
		Д3 (n=90)	36,2	31,9–40,4	24,5	21,1–27,9	12,8	9,6–15,9	p <sub>1-2-3</sub> =0,5
		-	p=0,3		p=0,4		p=0,9		-
	Тошнота и рвота	Д2 (n=88)	5,3	2,6–8,1	2,3	0,2–4,7	0,9	0,2–1,7	p <sub>1-2-3</sub> =0,3
		Д3 (n=90)	4,9	2,2–7,7	5,9	3,5–8,3	0,6	0,14–1,3	p <sub>1-2-3</sub> =0,09
		-	p=0,7		<b>p=0,04</b>		p=0,4		-
	Боль	Д2 (n=88)	18,6	14,1–23,2	9	6,5–11,5	4,3	2,4–6,3	p <sub>1-2-3</sub> =0,7
		Д3 (n=90)	17,9	13,4–22,4	8,9	6,5–11,4	2,9	1,1–4,9	p <sub>1-2-3</sub> =0,3
		-	p=0,8		p=0,9		p=0,3		-

Продолжение таблицы 4.2

Одышка	Д2 (n=88)	22,8	17,8– 27,9	7,3	4,5–10	3,9	1,9– 5,9	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,02</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,13</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
	Д3 (n=90)	17,7	12,7– 22,7	4	1,3–6,7	2,1	0,1– 4,1	p <sub>1-2-3</sub> =0,4
	-	p=0,3		p=0,1		p=0,3		-
Бессонница	Д2 (n=88)	29,1	24,3– 33,8	9,8	6,3– 13,4	5,2	2,3– 8,1	p <sub>1-2-3</sub> =0,5
	Д3 (n=90)	27,1	22,4– 31,8	8,9	5,4– 12,4	6,4	3,5– 9,3	p <sub>1-2-3</sub> =0,1
	-	p=0,7		p=0,9		p=0,4		-
Потеря аппетита	Д2 (n=88)	10,9	6,6– 15,3	5,6	1,4–9,8	2,3	0,5– 4,1	p <sub>1-2-3</sub> =0,8
	Д3 (n=90)	14,1	9,8– 18,4	10,5	6,3– 14,6	1,5	0,3– 3,2	p <sub>1-2-3</sub> =0,3
	-	p=0,3		p=0,1		p=0,5		-
Запоры	Д2 (n=88)	26	19,9– 32	8,8	5,3– 12,3	9,8	5,9– 13,6	p <sub>1-2-3</sub> =0,3
	Д3 (n=90)	30,1	24,1– 36,2	8	4,56– 11,5	8,9	5,1– 12,8	p <sub>1-2-3</sub> =0,9
	-	p=0,3		p=0,8		p=0,9		-
Диарея	Д2 (n=88)	20,8	15,4– 26,2	8,6	3,9– 13,2	9,1	4,7– 13,5	p <sub>1-2-3</sub> =0,1
	Д3 (n=90)	21,1	15,8– 26,5	17,9	13,4– 22,4	15,9	11,6– 20,3	p <sub>1-2-3</sub> =0,8
	-	p=0,9		<b>p=0,003</b>		<b>p=0,029</b>		-
Финансовые проблемы, баллы	Д2 (n=88)	32,1	26,7– 37,6	27,1	21,9– 32,3	10,3	5,9– 14,7	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,02</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,5</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
	Д3 (n=90)	29,7	24,3– 35,1	21,3	16,2– 26,3	12,2	7,8– 16,5	p <sub>1-2-3</sub> =0,7
	-	p=0,5		p=0,09		p=0,5		-

Стоит отметить, что статистически значимые различия в исходных показателях балльной оценки степени выраженности диареи между группами Д2 и Д3 ЛД отсутствовали. Степень выраженности диареи в основной группе через 30 дней после операции (17,9 балла, 95% ДИ: 13,4–22,4) и 12 месяцев после операции (15,9 балла, 95% ДИ: 11,6–20,3) была статистически значимо выше, чем в контрольной группе – 8,6 балла (95% ДИ: 3,9–13,2) и 9,1 балла (95% ДИ: 4,7–13,5) в те же сроки соответственно (Рисунок 4.1).

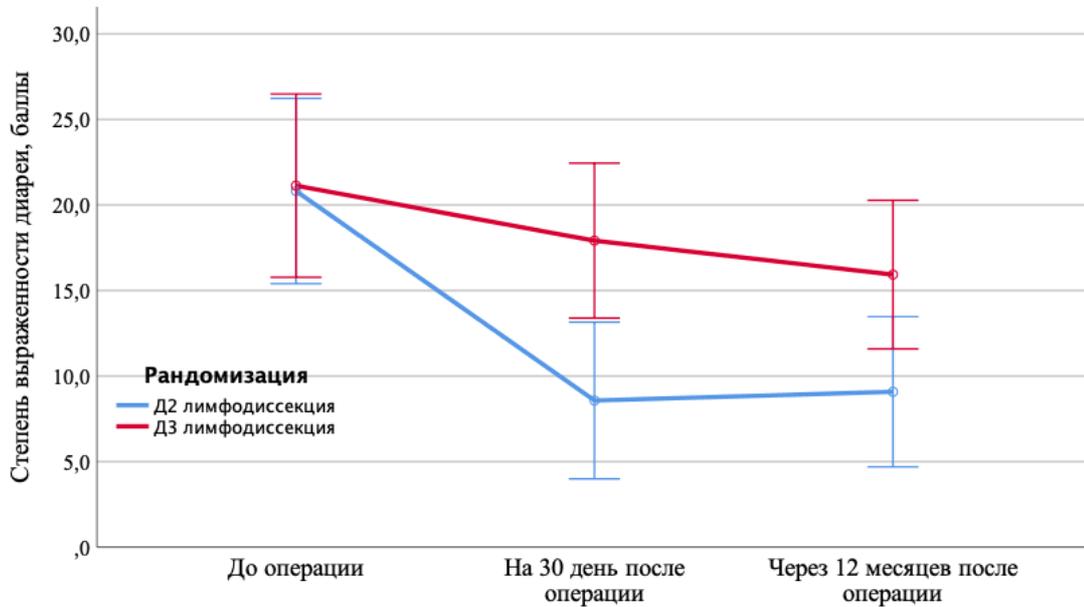


Рисунок 4.1 – Гистограмма степени выраженности диареи у больных в зависимости от объема ЛД (Д3 vs. Д2)

Принимая во внимание тот факт, что частота развития неблагоприятных симптомов, перечисленных в опроснике EORTC QLQ – C30, коррелирует не только с ЛД, но и с объемом выполненного оперативного вмешательства, сравнение частоты их проявления у больных после резекции правых и левых отделов ОК с разным объемом ЛД было осуществлено в отдельности.

Анализ результатов показал, что у пациентов исследуемых групп независимо от объема лимфодиссекции по всем симптоматическим шкалам (усталость, тошнота и рвота, боль, одышка, бессонница, потеря аппетита, запоры, диарея) наблюдалось статистически значимое снижение частоты выявления неблагоприятных симптомов через 30 дней и через 12 месяцев после резекции левых отделов ОК по сравнению с дооперационными данными. В то время как у пациентов после правосторонних гемиколэктомий в отличие от резекции левых отделов ободочной кишки статистически значимого снижения выраженности тошноты и рвоты, потери аппетита в группе Д2 ЛД и диареи в группе Д2 и Д3 ЛД не отмечалось (Таблица 4.3).

Последующий межгрупповой анализ анкет, оценивающий влияние объема лимфодиссекции на частоту развития неблагоприятных послеоперационных

симптомов, не выявил статистически значимых различий на 30-й день и через 12 месяцев после операции по всем показателям симптоматических шкал, кроме параметра «частота диареи» у пациентов после правосторонних гемиколэктомий. Так, на 30-й день после выполнения правосторонней гемиколэктомии с расширенной ЛД больные статистически значимо чаще предъявляли жалобы на диарею различной степени выраженности, чем в группе сравнения – 24 (63,2%) и 12 (13,3%) наблюдений соответственно ( $p=0,01$ ). Было установлено, что расширение объема лимфодиссекции до ДЗ через 30 дней после операции увеличивало риск развития диареи в 1,8 раза ( $OR=1,8$ , 95% ДИ: 1,12–2,92). Через 12 месяцев после хирургического вмешательства наблюдалась аналогичная картина – диарея различной степени выраженности имела место у 25 (65,8%) пациентов основной и у 12 (33,3%) больных группы сравнения ( $OR=1,9$  95% ДИ: 1,18–3,15,  $p=0,005$ ) (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Частота неблагоприятных симптомов у пациентов двух групп в зависимости от объема резекции ободочной кишки и объема ЛД до и после операции (опросник EORTC QLQ – C30)

Шкала КЖ	Объем резекции ОК	Группа	Время анкетирования			p
			До операции n (%)	Через 30 дней n (%)	Через 12 месяцев n (%)	
Усталость	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	35 (97,2%)	34 (94,4%)	20 (55,6%)	<b><math>p_{1-2-3}&lt;0,001</math></b> $p_{1-2}=0,7$ <b><math>p_{1-3}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}&lt;0,001</math></b>
		ДЗ (n=38)	37 (97,4%)	34 (89,5%)	24 (63,2%)	<b><math>p_{1-2-3}&lt;0,001</math></b> $p_{1-2}=0,4$ <b><math>p_{1-3}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}=0,003</math></b>
	p, (OR, 95% ДИ)		$p=0,9$	$p=0,6$	$p=0,5$	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	49 (94,2%)	42 (80,8%)	26 (50%)	<b><math>p_{1-2-3}&lt;0,001</math></b> $p_{1-2}=0,1$ <b><math>p_{1-3}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}&lt;0,001</math></b>
		ДЗ (n=52)	51 (98,1%)	48 (92,3%)	23 (44,2%)	<b><math>p_{1-2-3}&lt;0,001</math></b> $p_{1-2}=0,5$ <b><math>p_{1-3}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}&lt;0,001</math></b>
	p, (OR, 95% ДИ)		$p=0,6$	$p=0,2$	$p=0,5$	-

Продолжение таблицы 4.3

Тошнота и рвота	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	6 (16,7%)	3 (8,3%)	4 (11,1%)	$p_{1-2-3}=0,46$
		Д3 (n=38)	6 (15,8%)	6 (15,8%)	0 (0%)	$p_{1-2-3}=0,03$ $p_{1-2}=1$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,02$
	p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,9	p=0,5	p=0,05	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	9 (17,3%)	5 (9,6%)	1 (1,9%)	$p_{1-2-3}=0,03$ $p_{1-2}=0,17$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,17$
		Д3 (n=52)	11 (21,2%)	12 (23,1%)	3 (5,8%)	$p_{1-2-3}=0,04$ $p_{1-2}=0,8$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,02$
	p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,8	p=0,1	p=0,6	-
Боль	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	18 (50%)	15 (41,7%)	7 (19,4%)	$p_{1-2-3}=0,03$ $p_{1-2}=0,4$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,04$
		Д3 (n=38)	23 (60,5%)	20 (52,6%)	6 (15,8%)	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,4$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,001$
	p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,4	p=0,3	p=0,8	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	31 (59,6%)	22 (42,3%)	8 (15,4%)	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,003$
		Д3 (n=52)	33 (63,5%)	21 (40,4%)	8 (15,4%)	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,03$
	p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,7	p=0,8	p=1	-
Одышка	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	22 (61,1%)	9 (25%)	3 (8,3%)	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,1$
		Д3 (n=38)	19 (50%)	5 (13,2%)	2 (5,3%)	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,4$
	p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,3	p=0,2	p=0,7	-

Продолжение таблицы 4.3

Одышка	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	22 (42,3%)	10 (19,2%)	7 (13,5%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,005</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,5
		Д3 (n=52)	20 (38,5%)	5 (9,6%)	4 (7,7%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,8
	p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,7	p=0,3	p=0,5	-
Бессонница	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	25 (69,4%)	10 (27,8%)	6 (16,7%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,3
		Д3 (n=38)	26 (68,4%)	11 (28,9%)	10 (26,3%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,8
	p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,9	p=0,9	p=0,4	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	37 (71,2%)	11 (21,2%)	6 (11,5%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,3
		Д3 (n=52)	35 (67,3%)	12 (23,1%)	6 (11,5%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,2
p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,6	p=0,8	p=1	-	
Потеря аппетита	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	12 (33,3%)	5 (13,9%)	6 (16,7%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,13
		Д3 (n=38)	13 (34,2%)	7 (18,4%)	1 (2,6%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,002</b> p <sub>1-2</sub> =0,08 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,08
	p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,9	p=0,7	p=0,05	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	14 (26,9%)	6 (11,5%)	0 (0%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,02</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,08
		Д3 (n=52)	17 (32,7%)	13 (25%)	2 (3,8%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,002</b> p <sub>1-2</sub> =0,3 <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,011</b>
p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,5	p=0,1	p=0,5	-	

Продолжение таблицы 4.3

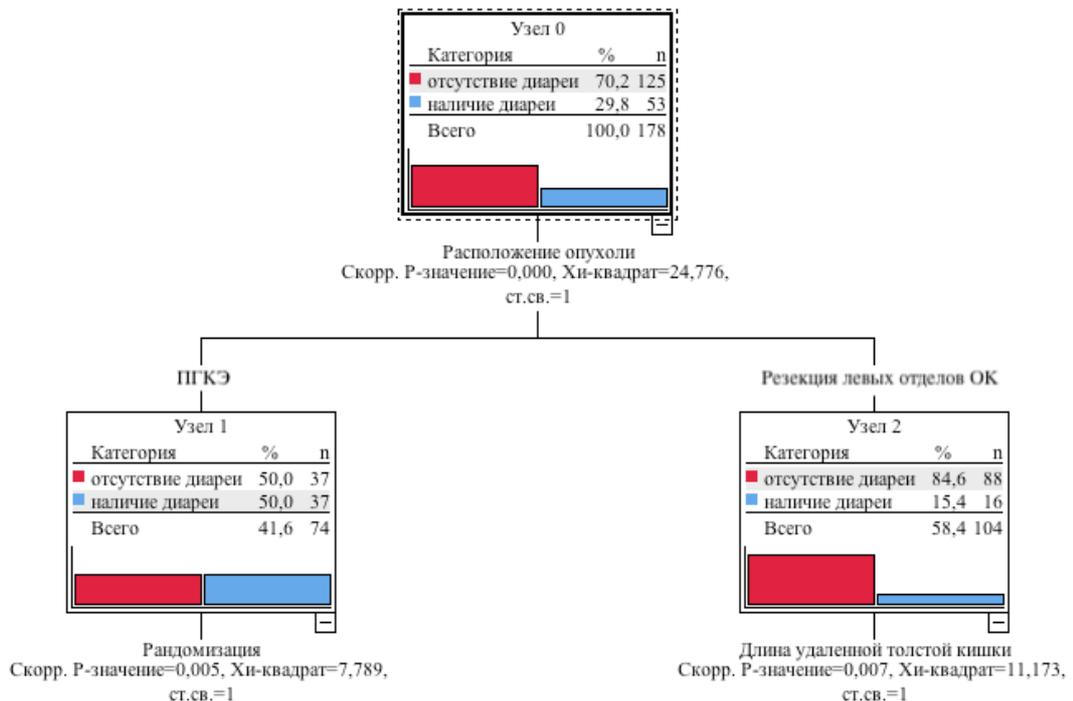
Запоры	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	23 (63,9%)	6 (16,7%)	3 (8,3%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,42
		Д3 (n=38)	22 (57,9%)	4 (10,5%)	3 (7,9%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,8
	p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,6	p=0,5	p=0,9	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	23 (44,2%)	12 (23,1%)	16 (30,8%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,05</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,02</b> p <sub>1-3</sub> =0,1 p <sub>2-3</sub> =0,4
		Д3 (n=52)	30 (57,7%)	17 (32,7%)	18 (34,6%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,011</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,007</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,013</b> p <sub>2-3</sub> =0,8
	p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,2	p=0,3	p=0,7	-
Диарея	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	16 (44,4%)	12 (33,3%)	12 (33,3%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,5
		Д3 (n=38)	17 (44,7%)	24 (63,2%)	25 (65,8%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,1
	p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,9	<b>p=0,01,</b> <b>ОР=1,8,</b> <b>95% ДИ:</b> <b>1,12–2,92</b>	<b>p=0,005,</b> <b>ОР=1,9,</b> <b>95% ДИ:</b> <b>1,18–3,15</b>	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	23 (44,2%)	7 (13,5%)	8 (15,4%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,8
		Д3 (n=52)	30 (57,7%)	10 (19,2%)	8 (15,4%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,7
	p, (ОР, 95% ДИ)		p=0,2	p=0,6	p=1	-

С целью прогнозирования вероятности развития диареи в отдаленном периоде наблюдения после хирургического вмешательства при помощи метода изучения взаимосвязи одной зависимой переменной с несколькими независимыми переменными (Chi Squared Automatic Interaction Detection, CHAID) была разработана прогностическая модель (Рисунок 4.2) [83]. Для оценки вероятности развития диареи в итоговую прогностическую модель программным алгоритмом из всех предикторов были отобраны 3 фактора: расположение первичной опухоли

в ободочной кишке, объем лимфодиссекции, длина резецированного сегмента толстой кишки при резекции левых отделов ОК.

Согласно построенной модели все пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство по поводу рака ободочной кишки в зависимости от вида выполненной операции, объема ЛД и длины удаленной толстой кишки при резекции левых отделов ОК были категоризированы по 4 терминальным узлам (узлы № 3, 4, 5, 6) (Рисунок 4.2).

Наибольшая вероятность развития диареи наблюдалась у пациентов, относящихся к терминальным узлам № 3, 4, 6, что соответствовало Д2 и Д3 объему ЛД при выполнении ПГКЭ либо резекции левых отделов ОК при длине удаленного сегмента более 27 см. Тогда как у пациентов, перенесших операцию по поводу рака левой половины ОК, при длине удаленного сегмента менее или равного 27 см, что соответствовало терминальному узлу № 5, через 12 месяцев после операции наблюдался наименьший риск развития диареи. Чувствительность полученной прогностической модели составила 47,2% (25 верных прогнозов из 53 случаев диареи), а специфичность – 89,6% (112 верных прогнозов из 125 случаев отсутствия диареи).



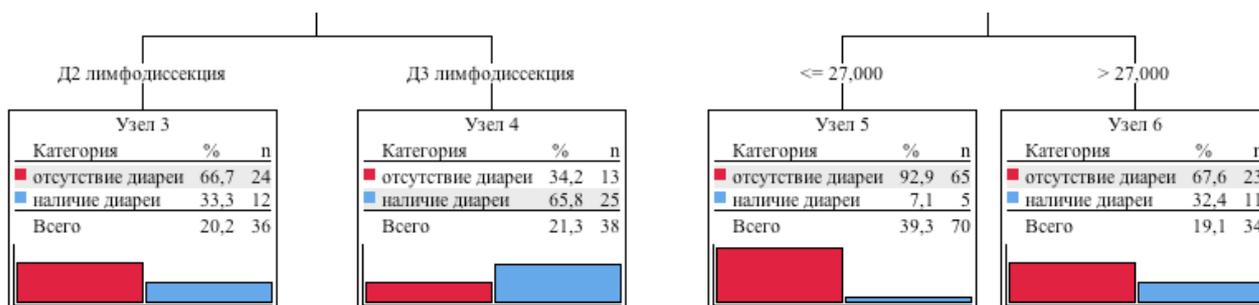


Рисунок 4.2 – Прогностическая модель вероятности развития диареи в отдаленном периоде наблюдений

Предсказательная ценность оказалась равна  $77 \pm 3,2\%$ . При проведении оценки точности прогнозирования с помощью данных из специальной тестовой выборки (кросс-проверки) общая диагностическая эффективность была  $73 \pm 3,3\%$ . Разница результатов проверки между обучающей (по которой строилась модель) и тестовой (по которой определялась точность прогноза) выборкой менее 5% свидетельствует об устойчивости полученной прогностической модели (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Характеристики прогностической модели вероятности развития диареи у больных, оперированных по поводу рака ОК через 12 месяцев после операции

№ узла	Число пациентов, абс. (%)	Предикторы	Частота диареи (%)	Индекс**, (%)
4	38 (21,3%)	Правосторонняя гемиколэктомия, Д3 ЛД	65,8	221,0
3	36 (20,2%)	Правосторонняя гемиколэктомия, Д2 ЛД	33,3	111,9
6	34 (19,1%)	Резекция левых отделов ОК, протяженность удаленного сегмента толстой кишки более 27 см	32,4	108,7
5	70 (39,3%)	Резекция левых отделов ОК, протяженность удаленного сегмента толстой кишки 27 см и менее	7,1	24,0

Примечание: \*\*Индекс – отношение отклика в узле к отклику по выборке в целом. Характеризует риск наступления события как высокий при значении  $>100\%$  или низкий при значении  $<100\%$ .

Таким образом, проведенный анализ не выявил статистически значимых различий между общим уровнем качества жизни больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки в основной и контрольной группах через 30 дней ( $p=0,07$ ) и 12 месяцев после операции ( $p=0,1$ ): 66,7 vs. 66,7 и 100 vs. 100 баллов соответственно. Однако, несмотря на отсутствие различий в показателе уровня КЖ, оценка частоты проявления неблагоприятных симптомов у больных после резекции правых и левых отделов ОК с разным объемом ЛД в отдельности продемонстрировала, что выполнение правосторонней гемиколэктомии в сочетании с Д3 ЛД по поводу рака ободочной кишки увеличивает вероятность развития диареи через 30 дней после вмешательства в 1,8 раза (ОР=1,8, 95 % ДИ: 1,12–2,92,  $p=0,01$ ), а через 12 месяцев – в 1,9 раза (ОР=1,9, 95% ДИ: 1,18–3,15,  $p=0,005$ ) по сравнению ПГКЭ с Д2 ЛД.

На основании разработанной прогностической модели при помощи метода изучения взаимосвязи одной зависимой переменной с несколькими независимыми переменными (Chi Squared Automatic Interaction Detection, CHAID) наибольшая вероятность развития диареи наблюдалась у пациентов после Д2 и Д3 ЛД при выполнении ПГКЭ либо после резекции левых отделов ОК при длине удаленного сегмента более 27 см. Чувствительность полученной прогностической модели составила 47,2% (25 верных прогнозов из 53 случаев диареи), а специфичность – 89,6% (112 верных прогнозов из 125 случаев отсутствия диареи).

#### **4.2 Оценка качества жизни и функциональных результатов у больных после резекции ободочной кишки по поводу рака с лимфодиссекцией в объеме Д2 и Д3 при помощи опросника QLQ – CR29 v. 2.1**

Для комплексной оценки КЖ больных, оперированных по поводу РОК с ЛД в объеме Д2 и Д3, дополнительно использовался второй опросник – специальный модуль для больных колоректальным раком QLQ – CR29 v. 2.1. Анализ анкет EORTC QLQ-CR29 у 90 (100%) и 88 (100%) пациентов в основной и контрольной группах соответственно выявил статистические значимые различия в уровне КЖ

на 30 день после операции и через 12 месяцев по сравнению с дооперационными показателями вне зависимости от объема ЛД по следующим функциональным и симптоматическим шкалам: «тревожность пациентов», «образ тела», «смущение», «боль в животе», «боль в ягодицах», «учащенное мочеиспускание», «вздутие живота», «метеоризм», «кровь и слизь в стуле», «сухость во рту», «раздражение кожи». По таким шкалам опросника КЖ, как «недержание мочи или кала», «выпадение волос», «изменение вкуса» статистически значимых различий получено не было. В отношении оценки сексуальной функции оперированных больных не было выявлено изменений в половом влечении, как у мужчин, так и у женщин. Тем не менее у мужчин основной группы через 30 дней после операции с ЛД в объеме Д3 проблемы с эректильной функцией были более выражены, чем у пациентов, перенесших Д2 ЛД ( $p=0,005$ ). Через 12 месяцев после хирургического вмешательства статистически значимых различий с исходными показателями выявлено не было ( $p=0,08$ ) (Таблица 4.5).

Далее с целью определения влияния объема ЛД на уровень КЖ пациентов после операций с Д2 и Д3 ЛД проведен межгрупповой анализ с использованием метода Манна–Уитни. В результате было установлено, что через 12 месяцев после лечения у пациентов основной группы выраженность частой дефекации была статистически значимо больше ( $p=0,004$ ), чем в группе сравнения (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Оценка качества жизни пациентов в зависимости от объема выполненной лимфаденэктомии до и после операции (опросник EORTC QLQ-CR29)

Шкала КЖ		Объем ЛД	Время анкетирования						p
			До лечения		Через 30 дней		Через 12 месяцев		
			Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Функциональные шкалы, баллы	Тревожность	Д2 (n=88)	33,3	0–33,3	0	0–33,3	0	0–33,3	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
		Д3 (n=90)	33,3	0–33,3	0	0–33,3	0	0–33,3	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
			p=0,4		p=0,3		p=0,8		-

Продолжение таблицы 4.5

Функциональные шкалы, баллы	Масса тела	Д2 (n=88)	66,6	66,6 -100	66,6	33,3- 100	66,6 7	66,6- 100	$p_{1-2-3}=0,1$
		Д3 (n=90)	66,6	66,6 -100	66,6	33,3- 100	66,6 7	66,6- 100	$p_{1-2-3}=0,6$
			$p=0,7$		$p=0,7$		$p=0,2$		-
	Образ тела	Д2 (n=88)	88,8	66,6 -100	100	88,8- 100	100	94,4- 100	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
		Д3 (n=90)	88,8	77,7 -100	100	88,8- 100	100	88,8- 100	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,006$ $p_{1-3}=0,002$
			$p=0,1$		$p=0,3$		$p=0,8$		-
	Сексуальный интерес (мужчины)	Д2 (n=88)	33,3	16,7 - 66,6	33,3	16,7- 66,6	33,3	0- 66,6	$p_{1-2-3}=0,8$
		Д3 (n=90)	33,3	33,3 - 66,6	66,6	33,3- 66,6	33,3	33,3- 66,6	$p_{1-2-3}=0,5$
			$p=0,2$		$p=0,1$		$p=0,4$		-
	Сексуальный интерес (женщины)	Д2 (n=88)	0	0- 33,3	0	0- 33,3	0	0- 33,3	$p_{1-2-3}=0,8$
		Д3 (n=90)	0	0- 33,3	0	0- 33,3	0	0- 33,3	$p_{1-2-3}=0,6$
			$p=0,5$		$p=0,3$		$p=0,5$		-
Симптоматические шкалы, баллы	Учащенное мочеиспускание	Д2 (n=88)	33,3	0-50	16,6	0- 33,3	0	0- 33,3	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,002$
		Д3 (n=90)	33,3	16,6 - 33,3	16,6	0- 33,3	0	0- 33,3	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,001$
			$p=0,7$		$p=0,3$		$p=0,7$		-
	Недержание мочи	Д2 (n=88)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	$p_{1-2-3}=0,03$
		Д3 (n=90)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	$p_{1-2-3}=0,1$
			$p=0,4$		$p=0,9$		$p=0,7$		-
	Дизурия	Д2 (n=88)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	$p_{1-2-3}=0,4$
		Д3 (n=90)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	$p_{1-2-3}=0,3$
			$p=0,7$		$p=0,5$		$p=0,9$		-
	Боль в животе	Д2 (n=88)	33,3	0- 33,3	0	0- 33,3	0	0-0	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,01$ $p_{2-3}=0,05$ $p_{1-3}<0,001$
		Д3 (n=90)	33,3	0- 33,3	0	0- 33,3	0	0-0	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,02$ $p_{1-3}<0,001$

Продолжение таблицы 4.5

Симптоматические шкалы, баллы			p=0,6		p=0,9		p=0,9		-
	Боль в ягодицах	Д2 (n=88)	0	0– 33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,03</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,012</b>
		Д3 (n=90)	0	0– 33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,01</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,005</b>
			p=0,8		p=0,2		p=0,1		-
	Вздутие живота	Д2 (n=88)	33,3	0–50	33,3	0– 33,3	0	0– 33,3	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,003</b>
		Д3 (n=90)	33,3	33,3 – 33,3	33,3	0– 33,3	0	0– 33,3	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,006</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
			p=0,5		p=0,9		p=0,7		-
	Кровь и слизь в стуле	Д2 (n=88)	33,3	0–50	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	33,3	0–50	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
			p=0,6		p=0,5		p=0,6		-
	Сухость во рту	Д2 (n=88)	33,3	0– 33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	0	0– 33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,04</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
			p=0,04		p=0,4		p=0,4		-
	Выпадение волос	Д2 (n=88)	0	0–0	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,05</b>
		Д3 (n=90)	0	0–0	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,09</b>
			p=0,9		p=0,9		p=0,9		-
	Изменение вкуса	Д2 (n=88)	0	0–0	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,06</b>
		Д3 (n=90)	0	0–0	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,001</b>
			p=0,5		p=0,2		p=0,9		-
	Метеоризм	Д2 (n=88)	0	0– 33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,005</b>
		Д3 (n=90)	0	0– 33,3	0	0–0	0	0–0	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,03</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,004</b>
			p=0,4		p=0,5		p=0,1		-

Продолжение таблицы 4.5

Симптоматические шкалы, баллы	Недержание кала	Д2 (n=88)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	$p_{1-2-3}=0,3$
		Д3 (n=90)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	$p_{1-2-3}=0,7$
			$p=0,5$		$p=0,5$		$p=0,3$		-
	Раздражение кожи	Д2 (n=88)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	$p_{1-2-3}<0,001$
		Д3 (n=90)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	$p_{1-2-3}=0,01$
			$p=0,5$		$p=0,4$		$p=0,4$		-
	Частая дефекация	Д2 (n=88)	16,6	0- 16,6	0	0- 16,6	0	0-0	$p_{1-2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,03$ $p_{2-3}=0,03$
		Д3 (n=90)	0	0- 16,6	0	0- 16,6	0	0- 16,6	$p_{1-2-3}=0,6$
			$p=0,2$		$p=0,3$		$p=0,004$		-
	Смущение	Д2 (n=88)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	$p_{1-2-3}=0,002$
		Д3 (n=90)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	$p_{1-2-3}<0,001$
			$p=0,7$		$p=0,8$		$p=0,6$		-
	Проблемы с уходом за стомой	Д2 (n=88)	66,6	66,6 - 66,6	33,3	16,6- 50	50	33,3- 66,6	-
		Д3 (n=90)	66,6	66,6 - 66,6	33,3	33,3- 66,6	50	33,3- 66,6	-
			$p=1,0$		$p=0,7$		$p=1,0$		-
	Эректильная дисфункция	Д2 (n=88)	33,3	0- 66,6	33,3	0- 66,6	33,3	0- 66,6	$p_{1-2-3}=0,8$
		Д3 (n=90)	0	0- 33,3	33,3	33,3- 66,6	33,3	0- 66,6	$p_{1-2-3}=0,005$ $p_{1-2}=0,015$ $p_{1-3}=0,08$
			$p=0,1$		$p=0,8$		$p=0,6$		-
	Диспареуния	Д2 (n=88)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	$p_{1-2-3}=0,5$
		Д3 (n=90)	0	0-0	0	0-0	0	0-0	$p_{1-2-3}=0,3$
			$p=0,3$		$p=0,6$		$p=0,7$		-
Примечание: * различия показателей статистически значимы при $p \leq 0,05$ .									

Последующий анализ степени выраженности симптомов и функционального состояния пациентов проведен с учетом влияния немодифицируемых факторов (пол, возраст) на балльную оценку КЖ пациентов

при помощи дисперсионного анализа ANOVA с оценкой маргинальных средних и включением данных факторов в качестве поправочных ковариат.

Проведенный спустя 30 дней и 12 месяцев после операции анализ выявил статистически значимое уменьшение показателей балльной оценки тревожности пациентов в обеих группах по сравнению с исходными значениями независимо от объема ЛД ( $p_{д2,д3} < 0,001$ ). Также больные оставались в большей степени удовлетворены своим внешним видом ( $p_{д2,д3} < 0,001$ ) и отмечали уменьшение степени выраженности примеси крови и слизи в стуле ( $p_{д2} = 0,01$ ,  $p_{д3} = 0,03$ ). Статистически значимое снижение уровня боли в животе ( $p_{д3} = 0,005$ ), изменение вкуса ( $p_{д3} = 0,03$ ) и увеличение степени выраженности эректильной дисфункции ( $p_{д3} = 0,01$ ) после проведенного лечения отмечалось только у пациентов основной группы. В группе сравнения было зарегистрировано статистически значимое снижение балльной оценки степени вздутия живота после проведенного лечения ( $p_{д2} = 0,02$ ). При анализе других шкал опросника статистически значимых различий через 30 дней и 12 месяцев после операции по сравнению с дооперационными показателями выявлено не было.

Анализ зависимости степени выраженности симптомов и функционального состояния пациентов от объема ЛД определил то, что балльная оценка шкалы «частая дефекация» (более 4 раз в сутки) через 12 месяцев в основной группе была статистически значимо больше, чем после Д2 ЛД – 10,2 и 5,5 балла соответственно ( $p = 0,01$ ). При межгрупповом анализе других шкал опросника EORTC QLQ-CR29 статистически значимых различий в балльной оценке выявлено не было (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Оценка качества жизни пациентов в зависимости от объема ЛД методом ANOVA до и после операции с включением немодифицируемых факторов в качестве поправочных ковариат (опросник EORTC QLQ-CR29)

Шкала КЖ		Группа	Этапы наблюдения						p
			До лечения		Через 30 дней		Через 12 месяцев		
			Маргинальные средние	95% ДИ	Маргинальные средние	95% ДИ	Маргинальные средние	95% ДИ	
Функциональные шкалы, баллы	Тревожность	Д2 (n=88)	33,7	27,9–39,5	15,2	11,2–19,1	12,1	8,4–15,9	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,6 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	30,4	24,6–36,1	13,3	8,8–17,9	14,4	9,4–19,5	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,9 <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b>
		-	p=0,3		p=0,5		p=0,5		-
	Образ тела	Д2 (n=88)	80,2	75,7–84,6	91,7	88,4–94,9	95,2	92,9–97,5	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,23 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	83,8	79,4–88,2	93,5	90,9–95,9	94,7	92,2–97,2	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,8 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		-	p=0,3		p=0,5		p=0,6		-
Симптоматические шкалы, баллы	Учащенное мочеиспускание	Д2 (n=88)	26,5	21,9–31,1	16,1	12,9–19,2	34,3	26,3–42,2	p <sub>1-2-3</sub> =0,4
		Д3 (n=90)	27,8	23,9–31,7	19,3	15,8–22,8	39,6	33,2–46,1	p <sub>1-2-3</sub> =0,8
		-	p=0,8		p=0,3		p=0,8		-
	Недержание мочи	Д2 (n=88)	3,8	1,3–6,2	0,4	0,4–1,1	1,9	0,3–3,5	p <sub>1-2-3</sub> =0,3
		Д3 (n=90)	2,2	0,5–3,9	0,4	0,4–1,1	1,5	0,1–2,9	p <sub>1-2-3</sub> =0,8
		-	p=0,3		p=0,3		p=0,6		-
	Боль в животе	Д2 (n=88)	26,9	21,3–32,5	13,6	9,9–17,4	6,1	2,9–9,2	p <sub>1-2-3</sub> =0,1
		Д3 (n=90)	27,4	22,6–32,2	13,7	9,9–17,4	5,6	2,7–8,4	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,005</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		-	p=0,8		p=0,9		p=0,7		-

Продолжение таблицы 4.6

Симптоматические шкалы, баллы	Боль в ягодицах	Д2 (n=88)	11,7	7,3–16,2	1,9	0,3–3,5	1,1	0,5–2,8	p <sub>1-2-3</sub> =0,1
		Д3 (n=90)	11,1	6,9–15,3	0,7	0,3–1,8	0	0 – 0	p <sub>1-2-3</sub> =0,3
		-	p=0,9		p=0,3		p=0,2		-
	Вздутие живота	Д2 (n=88)	31,4	26,3– 36,6	21,6	17,1– 26,1	15,9	11,5–20,4	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,02</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,013</b> p <sub>2-3</sub> =0,13 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	33,7	28,8– 38,6	21,9	17,3– 26,4	16,7	12,5–20,9	p <sub>1-2-3</sub> =0,1
		-	p=0,4		p=0,8		p=0,8		-
	Кровь и слизь в стуле	Д2 (n=88)	28,03	22,5– 33,6	1,3	0,3–2,4	0,2	0,2–0,7	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,01</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,08 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		Д3 (n=90)	30	24,6– 35,5	0,9	0,04–1,9	0,4	0,2–0,9	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,03</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,7 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
		-	p=0,5		p=0,7		p=0,6		-
	Сухость во рту	Д2 (n=88)	23,5	18,2– 28,8	6,4	3,3–9,6	0,8	0,3–1,8	p <sub>1-2-3</sub> =0,4
		Д3 (n=90)	15,6	11,6– 19,5	7,8	4,6–10,9	1,5	0,03–2,9	p <sub>1-2-3</sub> =0,8
		-	p=0,07		p=0,5		p=0,4		-
	Выпадение волос	Д2 (n=88)	3,8	1,1–6,5	1,5	0,3–3,3	4,2	3,4–11,8	p <sub>1-2-3</sub> =0,4
		Д3 (n=90)	2,9	1–4,9	1,1	0,1–2,3	0,7	0,3–1,8	p <sub>1-2-3</sub> =0,6
		-	p=0,6		p=0,8		p=0,4		-
	Изменение вкуса	Д2 (n=88)	3,8	1,1–6,5	4,9	1,9–7,8	1,1	0,5–2,8	p <sub>1-2-3</sub> =0,5
		Д3 (n=90)	2,2	0,5–3,9	8,9	4,6–13,2	0,7	0,3–1,8	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,03</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,025</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,002</b> p <sub>1-3</sub> =0,28
		-	p=0,4		p=0,1		p=0,8		-
	Метеоризм	Д2 (n=88)	12,9	8,7–17,1	8,3	5,1–11,6	2,3	0,1–4,6	p <sub>1-2-3</sub> =0,5
		Д3 (n=90)	15,6	11,3– 19,8	6,7	3,9–9,5	4,1	1,6–6,6	p <sub>1-2-3</sub> =0,5
-		p=0,5		p=0,4		p=0,5		-	
Недержание стула	Д2 (n=88)	2,3	0,5–4,1	1,5	0,02– 3,01	0,8	0,3–1,8	p <sub>1-2-3</sub> =0,7	
	Д3 (n=90)	1,9	0,06–3,8	2,2	0,5–3,9	1,8	0,3–3,5	p <sub>1-2-3</sub> =0,9	
	-	p=0,7		p=0,5		p=0,3		-	

Продолжение таблицы 4.6

Симптоматические шкалы, баллы	Раздражение кожи	Д2 (n=88)	2,3	0,5–4,1	1,5	0,02–3,01	0,8	0,3–1,8	$p_{1-2-3}=0,09$
		Д3 (n=90)	5,9	3–8,8	2,6	0,7–4,5	1,9	0,08–3,8	$p_{1-2-3}=0,3$
		-	$p=0,7$		$p=0,4$		$p=0,4$		-
	Частая дефекация	Д2 (n=88)	13,8	10,6–17,1	10,9	7,6–14,4	5,5	3,03–7,9	$p_{1-2-3}=0,6$
		Д3 (n=90)	11,3	8–14,6	14,6	10,6–18,6	10,2	7,3–13,1	$p_{1-2-3}=0,6$
		-	$p=0,3$		$p=0,2$		<b><math>p=0,01</math></b>		-
	Смушение	Д2 (n=88)	9,1	4,7–13,5	6,1	1,3–10,8	1,9	0,8–4,6	$p_{1-2-3}=0,8$
		Д3 (n=90)	11,1	5,9–16,2	5,2	1,5–8,8	2,9	0,4–6,3	$p_{1-2-3}=0,9$
		-	$p=0,5$		$p=0,6$		$p=0,7$		-
	Эректильная дисфункция	Д2 (n=88)	32,4	23,2–41,6	36,1	25,9–46,3	30,6	20,9–40,2	$p_{1-2-3}=0,6$
		Д3 (n=90)	23,4	13,9–32,9	37,8	28,6–47,1	33,3	24,6–42,1	<b><math>p_{1-2-3}=0,01</math></b> <b><math>p_{1-2}=0,01</math></b> $p_{2-3}=0,7$ $p_{1-3}=0,2$
		-	$p=0,2$		$p=0,4$		$p=0,4$		-

С целью выявления зависимости возникновения неблагоприятных симптомов от объема резекции ОК и объема ЛД нами было выполнено исследование частоты их проявления у пациентов после резекции правых и левых отделов ободочной кишки с различными объемами ЛД. Было выявлено, что у больных через 12 месяцев после ПГКЭ или резекции левых отделов ободочной кишки независимо от выполненного объема ЛД отмечалось статистически значимое снижение частоты выявления таких неблагоприятных симптомов, как поллакиурия, боль в животе, боль в ягодицах, вздутие живота, выделение крови и слизи при дефекации, метеоризм (Таблица 4.7). Обратная тенденция наблюдалась в отношении частоты дефекации. Через 30 дней и 12 месяцев после ПГКЭ с ДЗ ЛД дефекация 4 раза в сутки и чаще отмечалась у 25 (65,8%) и 27 (71,1%) больных соответственно, в то время как до операции подобные нарушения отмечались лишь у 14 (36,8%) пациентов ( $p=0,004$ ). В контрольной группе увеличения доли больных с учащенной дефекацией не произошло ( $p=0,39$ ). Обратная тенденция в сторону уменьшения доли больных с учащенной

дефекацией наблюдалась через 12 месяцев после резекции левых отделов ОК, как в основной (с 48,1% до 25%,  $p<0,05$ ), так и в контрольной группе (с 59,6% до 17,3%,  $p<0,001$ ) по сравнению с исходными показателями.

Анализ частоты развития эректильной дисфункции у больных, перенесших резекцию левых отделов ободочной кишки с Д3 ЛД, выявил увеличение этого показателя на 30-й день по сравнению с исходными значениями – с 12 (50%) до 20 (83,3%) наблюдений соответственно ( $p=0,007$ ). В группе сравнения в эти сроки статистически значимых различий получено не было ( $p=0,1$ ).

Последующий межгрупповой анализ, оценивающий влияние объема лимфодиссекции на частоту развития неблагоприятных послеоперационных симптомов, выявил большую долю больных с частой дефекацией (более 4 раз в сутки) через 30 дней после ПГКЭ с Д3 ЛД, чем при ПГКЭ с Д2 – 25 (65,8%) и 14 (38,9%) наблюдений соответственно (ОР=1,7, 95% ДИ: 1,06–2,82,  $p=0,02$ ). Через 12 месяцев после операции сохранялась та же тенденция – число больных с учащенной дефекацией после ПГКЭ с Д3 ЛД было статистически значимо больше, чем после ПГКЭ с ЛД Д2 – 27 (71,1%) и 12 (33,3%) случаев соответственно (ОР=2,2, 95% ДИ: 1,29–3,75,  $p=0,001$ ). Частота развития других неблагоприятных симптомов статистически значимо не зависела от объема резекции ободочной кишки и объема ЛД (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Частота неблагоприятных симптомов у пациентов двух групп в зависимости от объема резекции ободочной кишки и объема ЛД до и после операции (опросник EORTC QLQ – C30)

Симптомы	Объем резекции ОК	Группа	Этапы наблюдения			p
			До операции (n %)	Через 30 дней (n %)	Через 12 месяцев (n %)	
Учащенное мочеиспускание	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	25 (69,4%)	22 (61,1%)	16 (44,4%)	<b>p<sub>1-2</sub>=0,03</b> p <sub>1-2</sub> =0,4 <b>p<sub>1-3</sub>=0,008</b> p <sub>2-3</sub> =0,07
		Д3 (n=38)	29 (76,3%)	20 (52,6%)	16 (42,1%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,002</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,02</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,3

Продолжение таблицы 4.7

Учащенное мочеиспускание	p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,6	p=0,5	p=0,8	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	37 (71,2%)	28 (53,8%)	23 (44,2%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,005</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,04</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,3</b>
		Д3 (n=52)	41 (78,8%)	36 (69,2%)	23 (44,2%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,2</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,002</b>
p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,4	p=0,1	p=1,0	-	
Недержание мочи	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	4 (11,1%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,2
		Д3 (n=38)	1 (2,6%)	0 (0%)	2 (5,3%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,4
	p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,2	p=0,5	p=1,0	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	5 (9,6%)	0 (0%)	4 (7,7%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,07
		Д3 (n=52)	5 (9,6%)	1 (1,9%)	2 (3,8%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,2
p, (ОР, 95 % ДИ)		p=1,0	p=1,0	p=0,6	-	
Боль в животе	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	20 (55,6%)	16 (44,4%)	7 (19,4%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,002</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,3</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,02</b>
		Д3 (n=38)	29 (76,3%)	17 (44,7%)	7 (18,4%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,005</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,02</b>
	p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,06	p=0,9	p=1,0	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	34 (65,4%)	18 (34,6%)	7 (13,5%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,002</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,03</b>
		Д3 (n=52)	31 (59,6%)	18 (34,6%)	7 (13,5%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,006</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,02</b>
	p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,5	p=1,0	p=1,0	-
Боль в ягодицах	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	9 (25%)	0 (0%)	2 (5,6%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,007</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,4</b>
		Д3 (n=38)	8 (21,1%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=1,0</b>
	p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,7	-	p=0,2	-

Продолжение таблицы 4.7

Боль в ягодицах	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	16 (30,8%)	5 (9,6%)	0 (0%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,1
		Д3 (n=52)	17 (32,7%)	2 (3,8%)	0 (0%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,5
	p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,8	p=0,4	-	-
Вздутие живота	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	26 (72,2%)	20 (55,6%)	16 (44,4%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,07
		Д3 (n=38)	32 (84,2%)	26 (68,4%)	20 (52,6%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,007</b> p <sub>1-2</sub> =0,1 <b>p<sub>1-3</sub>=0,002</b> p <sub>2-3</sub> =0,1
	p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,3	p=0,2	p=0,5	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	35 (67,3%)	29 (55,8%)	20 (38,5%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,006</b> p <sub>1-2</sub> =0,2 <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,06
		Д3 (n=52)	38 (73,1%)	25 (48,1%)	20 (38,5%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>=0,003</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,01</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,4
p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,5	p=0,4	p=1,0	-	
Кровь и слизь в стуле	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	14 (38,9%)	2 (5,6%)	0 (0%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,5
		Д3 (n=38)	20 (52,6%)	1 (2,6%)	2 (5,3%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,8
	p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,2	p=0,6	p=0,5	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	44 (84,6%)	4 (7,7%)	1 (1,9%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,6
		Д3 (n=52)	45 (86,5%)	3 (5,8%)	0 (0%)	<b>p<sub>1-2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,6
p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,8	p=1,0	p=1,0	-	

Продолжение таблицы 4.7

Метеоризм	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	15 (41,7%)	5 (13,9%)	1 (2,8%)	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,005</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,3
		Д3 (n=38)	17 (44,7%)	6 (15,8%)	4 (10,5%)	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,002</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,6
	p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,8	p=0,8	p=0,4	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	15 (28,8%)	16 (30,8%)	3 (5,8%)	<b>p<sub>1-2</sub>=0,002</b> p <sub>1-2</sub> =0,8 <b>p<sub>1-3</sub>=0,003</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b>
		Д3 (n=52)	19 (36,5%)	12 (23,1%)	6 (11,5%)	<b>p<sub>1-2</sub>=0,004</b> p <sub>1-2</sub> =0,07 <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,1
	p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,4	p=0,4	p=0,5	-
Недержание стула	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	2 (5,6%)	0 (0%)	1 (2,8%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,4
		Д3 (n=38)	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (2,6%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,6
	p, ОР, 95 % ДИ		p=0,6	-	p=1,0	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	4 (7,7%)	4 (7,7%)	1 (1,9%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,3
		Д3 (n=52)	3 (5,8%)	6 (11,5%)	4 (7,7%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,4
p, (ОР, 95 % ДИ)		p=0,7	p=0,7	p=0,4	-	
Частая дефекация	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	17 (47,2%)	14 (38,9%)	12 (33,3%)	p <sub>1-2-3</sub> =0,4
		Д3 (n=38)	14 (36,8%)	25 (65,8%)	27 (71,1%)	<b>p<sub>1-2</sub>=0,004</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,008</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,002</b> p <sub>2-3</sub> =0,6
	p, ОР, 95 % ДИ		p=0,4	<b>p=0,02</b> <b>ОР=1,7</b> <b>95% ДИ:</b> <b>1,06–2,82</b>	<b>p=0,001</b> <b>ОР=2,2</b> <b>95% ДИ:</b> <b>1,29–3,75</b>	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	31 (59,6%)	21 (40,4%)	9 (17,3%)	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,03</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,008</b>
		Д3 (n=52)	25 (48,1%)	17 (32,7%)	13 (25,0%)	<b>p<sub>1-2</sub>=0,05</b>
p, ОР, 95 % ДИ		p=0,2	p=0,4	p=0,3	-	

Продолжение таблицы 4.7

Эректильная дисфункция	Правосторонняя гемиколэктомия	Д2 (n=36)	6 (50,0%)	9 (75,0%)	10 (83,3%)	$p_{1-2-3}=0,1$
		Д3 (n=38)	6 (46,2%)	9 (69,2%)	10 (76,9%)	$p_{1-2-3}=0,2$
	p, ОР, 95 % ДИ		p=0,8	p=1,0	p=1,0	-
	Резекция левых отделов ободочной кишки	Д2 (n=52)	18 (75%)	16 (66,7%)	12 (50,0%)	$p_{1-2-3}=0,1$
		Д3 (n=52)	12 (50%)	20 (83,3%)	16 (66,7%)	<b><math>p_{1-2-3}=0,03</math></b> <b><math>p_{1-2}=0,007</math></b> $p_{1-3}=0,2$ $p_{2-3}=0,2$
	p, ОР, 95 % ДИ		p=0,1	p=0,3	p=0,2	-

Таким образом, проведенный анализ выявил статистически значимые различия между уровнем качества жизни больных основной и контрольной групп, оперированных по поводу рака ободочной кишки, в частоте проявления таких неблагоприятных симптомов, как частая дефекация и эректильная дисфункция. Так, через 30 дней и 12 месяцев после ПГКЭ с Д3 ЛД дефекация 4 раза в сутки и чаще отмечалась у 25 (65,8%) и 27 (71,1%) больных соответственно, в то время как до операции подобные нарушения отмечались лишь у 14 (36,8%) пациентов ( $p=0,004$ ). В контрольной группе увеличения доли больных с учащенной дефекацией после операции не произошло ( $p=0,39$ ). Анализ частоты развития эректильной дисфункции у больных, перенесших резекцию левых отделов ободочной кишки с Д3 ЛД, выявил увеличение этого показателя на 30-й день по сравнению с исходными значениями – с 12 (50%) до 20 (83,3%) наблюдений соответственно ( $p=0,007$ ). В группе сравнения в эти сроки наблюдалось снижение частоты ЭД с 75% до 66,7%, хотя и статистически не значимое ( $p=0,1$ ).

#### 4.3 Факторы, влияющие на качество жизни больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки

С целью выявления факторов, влияющих на качество жизни больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки, был проведен логистический регрессионный анализ в обеих группах. В унивариантный анализ были включены

следующие факторы: пол, возраст, ИМТ, локализация опухоли в ободочной кишке, вид оперативного доступа, конверсия оперативного доступа, наличие кишечной стомы, объем ЛД, метод извлечения операционного препарата, дренирование брюшной полости в конце операции, послеоперационные осложнения.

В результате однофакторного анализа было установлено, что ухудшение КЖ пациентов в ближайшем послеоперационном периоде ассоциировано с таким фактором, как наличие кишечной стомы (ОШ=5,1, 95% ДИ: 1,4–19,4,  $p=0,02$ ).

При мультивариантном регрессионном анализе было установлено, что независимым фактором, ухудшающим КЖ больных, оперированных по поводу РОК в раннем послеоперационном периоде, было наличие кишечной стомы (ОШ=5,6, 95% ДИ: 1,7–18,9,  $p=0,005$ ) (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Регрессионный анализ факторов, влияющих на КЖ пациентов обеих групп на 30 день после хирургического вмешательства ( $n=178$ )

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ 95% ДИ	p	ОШ 95% ДИ	p
Пол м/ж	0,8 (0,4–1,8)	0,7		
Возраст	1,0 (0,9–1,06)	0,3		
Сопутствующие заболевания есть/нет	1,8 (0,4–7,6)	0,4		
Локализация опухоли правые/левые отделы ОК	1,3 (0,5–3,6)	0,6		
Доступ оперативного вмешательства лапароскопические/открытые операции	0,2 (0,01–2,0)	0,2		
Конверсия доступа нет/да	0,5 (0,1–2,1)	0,3		
Кишечная стома да/нет	5,1 (1,4–19,4)	<b>0,02</b>	5,6 (1,7–18,9)	<b>0,005</b>
ЛД Д3/Д2	1,4 (0,6–3,1)	0,4		
Срединная мини-лапаротомия/ доступ по Пфанненштилю	1,1 (0,4–2,7)	0,8		
Дренирование нет/есть	0,8 (0,2–2,7)	0,7		
Интраоперационные осложнения есть/нет	1,0 (0,3–3,6)	0,9		
Послеоперационные осложнения есть/нет	1,8 (0,7–5,0)	0,2		

Аналогичным образом был проведен регрессионный анализ факторов, которые потенциально могли бы оказывать влияние на КЖ пациентов через 12 месяцев после хирургического лечения рака ободочной кишки. При проведении однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что ни один из оцениваемых факторов не оказывал статистически значимого влияния на качество жизни оперированных пациентов (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Результаты регрессионного анализа различных факторов, влияющих на КЖ пациентов обеих групп через 12 месяцев после хирургического вмешательства (n=178)

Фактор	Однофакторный анализ	
	ОШ 95% ДИ	p
Пол м/ж	0,17 (0,02–1,5)	0,2
Возраст	1,01 (0,9–1,1)	0,9
Локализация опухоли правые/левые отделы ОК	1,07 (0,2–6,5)	0,9
Доступ оперативного вмешательства лапароскопические/открытые операции	0,17 (0,03–1,1)	0,1
Конверсия доступа да/нет	1,3 (0,01–1,09)	0,9
Кишечная стома да/нет	3,68 (0,4–35,8)	0,2
ЛД Д2/Д3	0,9 (0,1–9,5)	0,9
Срединная мини-лапаротомия/доступ по Пфанненштилю	1,85 (0,5–6,4)	0,3
Дренирование есть/нет	1,03 (1,01–1,06)	0,4
Интраоперационные осложнения нет/есть	0,9 (0,9–1,0)	0,4
Послеоперационные осложнения нет/есть	0,9 (0,9–1,0)	0,3
Химиотерапия есть/нет	2,8 (0,3–25,4)	0,6
Послеоперационная грыжа нет/есть	0,9 (0,9–1,0)	1,0
Рецидив заболевания есть/нет	8,2 (0,2–27,2)	0,4

Таким образом, в результате проведенного регрессионного анализа было установлено, что наличие кишечной стомы (ОШ=5,6, 95% ДИ: 1,7–18,9, p=0,005) является независимым фактором, ассоциированным со снижением уровня КЖ пациентов в ближайшем послеоперационном периоде.

#### 4.4 Отдаленные результаты резекций ободочной кишки по поводу рака с лимфодиссекцией в объеме Д2 и Д3

Медиана прослеженности за 178 больными составила 29,5 [23-40] месяцев в обеих группах.

Возврат заболевания в виде местных рецидивов и отдаленных метастазов был диагностирован в группе Д3 ЛД – у 7/90 (7,8%) пациентов, в группе Д2 ЛД – у 8/88 (9,1%) больных. Исследуемые группы по данному признаку не различались ( $p=0,75$ ). Метастазы в печень были диагностированы у 5 (5,6%) больных в группе Д3 ЛД и у 4 (4,7%) в группе Д2 ЛД. Метастазы в легкие наблюдались у одного пациента в основной и у 2 человек в группе сравнения. Перитонеальный карциноматоз (ПК) развился у 1 пациента в каждой из групп. Местный рецидив рака диагностирован у одного пациента в группе Д2 ЛД (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Частота и локализация рецидива заболевания в группах

Локализация	Группа Д3 ЛД n = 90	Группа Д2 ЛД n = 88	p
Легкие	1 (1,1%)	2 (2,3%)	0,6
Печень	4 (4,7%)	5 (5,6%)	0,8
ПК	1 (1,1%)	1 (1,1%)	0,9
Местный рецидив	0	1 (1,1%)	-
Всего	7 (7,8%)	8 (9,1%)	0,7

Для демонстрации влияния объема ЛД на возможность развития местного рецидива приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациент Е., 71 год (№ и/б 4143/18), в июне 2018 года обратился в консультативную поликлинику ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с жалобами на частый жидкий стул, выделение крови из заднего прохода при дефекации, общую слабость. На амбулаторном этапе больной был комплексно обследован.

По данным колоноскопии от 29.05.2018 в дистальной трети сигмовидной кишки была выявлена циркулярно суживающая просвет кишки контактно-

кровооточивая опухоль серо-розового цвета с обширными глубокими изъязвлениями, бугристыми краями, плотной консистенции при инструментальной пальпации.

При исследовании патоморфологом биопсийного материала из опухоли были выявлены комплексы аденокарциномы кишечного типа.

По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза от 30.05.2018 циркулярная опухоль протяженностью до 5,1 см и инвазией в прилежащую клетчатку на глубину до 0,9 см располагалась в дистальной трети сигмовидной кишки. При этом в прилежащей клетчатке определялись 4 ЛУ размерами до 0,8 см в диаметре. Отдаленных метастазов в легких, печени и на брюшине выявлено не было.

В анализе крови отмечалось снижение уровня гемоглобина до 109 г/л, повышение уровня раково-эмбрионального антигена (РЭА) до 18,3 нг/мл.

Таким образом, на основании жалоб пациента, анамнеза заболевания, данных комплексного обследования был установлен диагноз: рак дистальной трети сигмовидной кишки cT3NxM0, осложненный вторичной анемией легкой степени тяжести. Пациент был обсужден на онкологическом консилиуме.

Больному было предложено участие в настоящем исследовании и после получения информированного согласия пациент был в него включен и рандомизирован в группу сравнения.

При интраоперационной ревизии органов брюшной полости: в печени очаговых образований выявлено не было, желчный пузырь, желудок, 12-перстная кишка, петли тонкой кишки были без патологических изменений. Сигмовидная кишка была удлинена и образовывала дополнительные изгибы. Опухоль протяженностью 5 см располагалась в дистальной трети сигмовидной кишки, была ограничена пределами кишечной стенки. Серозный покров кишки в проекции опухоли был инъецирован сосудами. Увеличенных ЛУ в брыжейке левых отделов ОК не определялось. Учитывая локализацию опухоли, пациенту была выполнена лапароскопически-ассистированная резекция левых отделов ободочной кишки с Д2 ЛД и формированием аппаратного десцендо-ректального

анастомоза по типу «конец-в-конец». Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии на 6 сутки после операции.

При патоморфологическом исследовании удаленного операционного препарата в нем была выявлена опухоль протяженностью 5 см по длиннику кишки, представленная низкодифференцированной аденокарциномой с изъязвлением и участками некроза, с прорастанием всех слоев кишечной стенки, с инвазией в фиброзированную серозную оболочку, с врастанием в брыжейку сигмовидной кишки с лимфоваскулярной инвазией. Также в краях резекции сосудистого пучка брыжейки сигмовидной кишки в просвете крупных вен определялись опухолевые эмболы (R1). Края резекции кишки в проксимальном и дистальном направлении, располагающиеся в 17 и 6 см от опухоли, были интактны. В 13-ти из 43 ЛУ брыжейки левых отделов ОК были выявлены метастазы аденокарциномы, преимущественно с субтотальным замещением лимфоидной ткани и участками некроза, с врастанием опухоли в капсулу в части узлов. В результате опухоль была стадирована как низкодифференцированная аденокарцинома дистальной трети сигмовидной кишки, Grade 3, pT4aN2b(13/43)M0, L1, V1, R1.

Учитывая стадию опухоли, в соответствии с клиническими рекомендациями в послеоперационном периоде пациенту была проведена адъювантная химиотерапия по схеме FOLFOX-6. Однако после 3-го курса химиотерапии у больного развилась нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации в кардиологический стационар и выполнения стентирования коронарных артерий. От дальнейшего продолжения курса адъювантной химиотерапии было решено воздержаться.

В последующем больному наблюдался у онколога по месту жительства и проходил контрольные обследования. При очередном контрольном обследовании 03.03.2020 по данным ПЭТ-КТ и МРТ в зоне колоректального анастомоза был выявлен лимфатический узел до 13 мм в диаметре, подозрительный на наличие рецидива заболевания. Также были визуализированы увеличенные до 16 мм

лимфатические узлы в параректальной клетчатке оставшейся части прямой кишки с подозрением на метастатическое поражение.

По данным тотальной колоноскопии от 19.03.20 патологических изменений выявлено не было. Межкишечный анастомоз был четко дифференцирован в виде циркулярной складки на 18 см от края ануса.

Учитывая стадию заболевания, распространенность онкологического процесса, в соответствии с клиническими рекомендациями, 01.04.2020 пациенту была выполнена операция в объеме резекции левых отделов ободочной и прямой кишки по типу операции Гартмана. При этом от формирования межкишечного анастомоза было решено отказаться. При интраоперационной ревизии выпота, очаговых образований в печени, на поверхности париетальной, висцеральной брюшины выявлено не было. Ранее сформированный анастомоз определялся на 1 см ниже промоториума. Брыжейка низведенной кишки была рубцово изменена, определялась сохраненная левая ободочная артерия. При пальпации в толще брыжейки в области анастомоза был выявлен плотный узел опухолевого вида около 2 см в диаметре. Аналогичный по плотности узел до 1 см в диаметре пальпировался также в мезоректальной клетчатке дистальнее анастомоза на 1–2 см. Принимая во внимание данные интраоперационной ревизии, было выполнено оперативное вмешательство в вышеуказанном объеме.

По результатам патоморфологического исследования удаленного операционного препарата в метастатически измененном лимфатическом узле из зоны анастомоза были выявлены структуры аденокарциномы криброзного и солидного строения с очагами некроза и врастанием в мышечный слой стенки кишки (подслизистый и слизистый слои были интактны), признаки венозной инвазии. Также метастаз аденокарциномы определялся в одном из 6-ти лимфоузлов резецированного сегмента мезоректальной клетчатки. Таким образом, был подтвержден диагноз рецидива рака сигмовидной кишки в зоне анастомоза.

Учитывая данные анамнеза, этапы проведенного лечения, данные обследования, объем и характер хирургического вмешательства, данные

гистологического исследования, принимая во внимание тяжесть сопутствующих заболеваний, пациенту проведена химиотерапия препаратами фторпиримидинового ряда в монорежиме (de Gramont/капецитабин).

В настоящее время через 25 мес. после первой и 15 мес. после второй операции у больного отсутствуют признаки возврата заболевания, продолжается наблюдение у онколога по месту жительства с диспансерным обследованием согласно клиническим рекомендациям.

Анализируя причины развития местного рецидива, стоит подчеркнуть, что у больного по результатам патоморфологического исследования удаленного препарата были выявлены факторы риска возврата заболевания, а именно: положительный край резекции, наличие лимфоваскулярной и венозной инвазии, судить о наличии которых до операции было невозможно. Сохранение левой ободочной артерии с выполнением Д2 ЛД обусловило возврат заболевания в этом случае. Нельзя исключить, что удаление во время операции 232 и 253 групп ЛУ могло предотвратить развитие местного рецидива рака, а пациенту избежать второй операции и второй линии химиотерапии.

Анализ безрецидивной выживаемости (БВ) пациентов при помощи метода Каплана–Мейера, построение кривых выживаемости для каждой из исследуемых групп при помощи лог-ранк критерия Мантеля–Кокса позволил определить, что показатели 1, 2-х и 3-х летней БВ составили 98,9%, 94,9%, 77,1% после резекции ободочной кишки с Д3 ЛД и 100%, 98,3%, 67,4% после выполнения операции с Д2 ЛД соответственно. При этом было выявлено отсутствие статистически значимых различий по этим показателям между группами ( $p=0,8$ ) (Рисунок 4.3, Таблица 4.11).

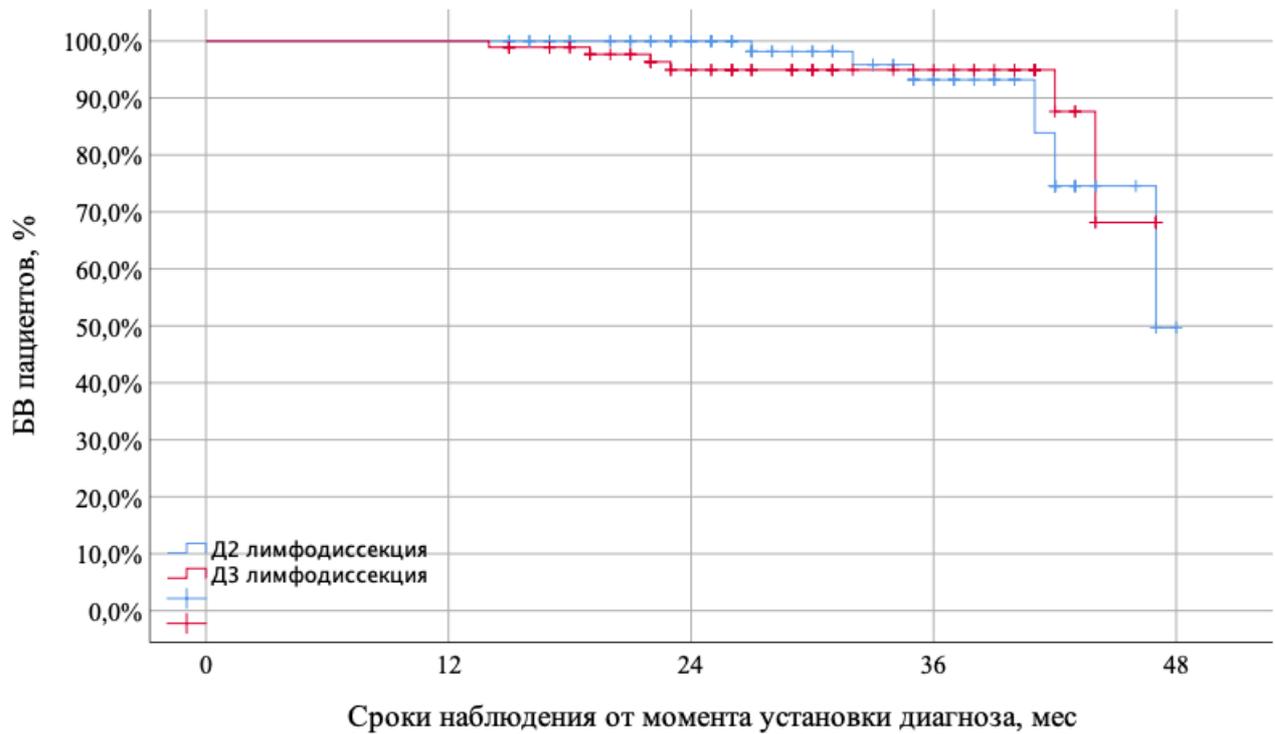


Рисунок 4.3 – Безрецидивная выживаемость больных раком ободочной кишки в исследуемых группах

Таблица 4.11 – Безрецидивная выживаемость больных раком ободочной кишки в исследуемых группах

Время, мес.	Группа Д3 ЛД n = 90	Группа Д2 ЛД n = 88
12	98,9±0,01%	100%
24	94,9±0,02%	98,3±0,02%
36	77,1±0,09%	67,4±0,1%

В результате анализа 1, 2-х и 3-х летней ОВ пациентов после операции по поводу рака ободочной кишки статистически значимых различий между основной и контрольной группами получено не было – 100%, 97,3%, 73,7% и 100%, 100%, 82,4% соответственно ( $p=0,3$ ). От рецидива заболевания умерло по 3 пациента в каждой из групп, и в основной группе был зарегистрирован еще один случай смерти от осложнения сопутствующего заболевания (Рисунок 4.4, Таблица 4.12).

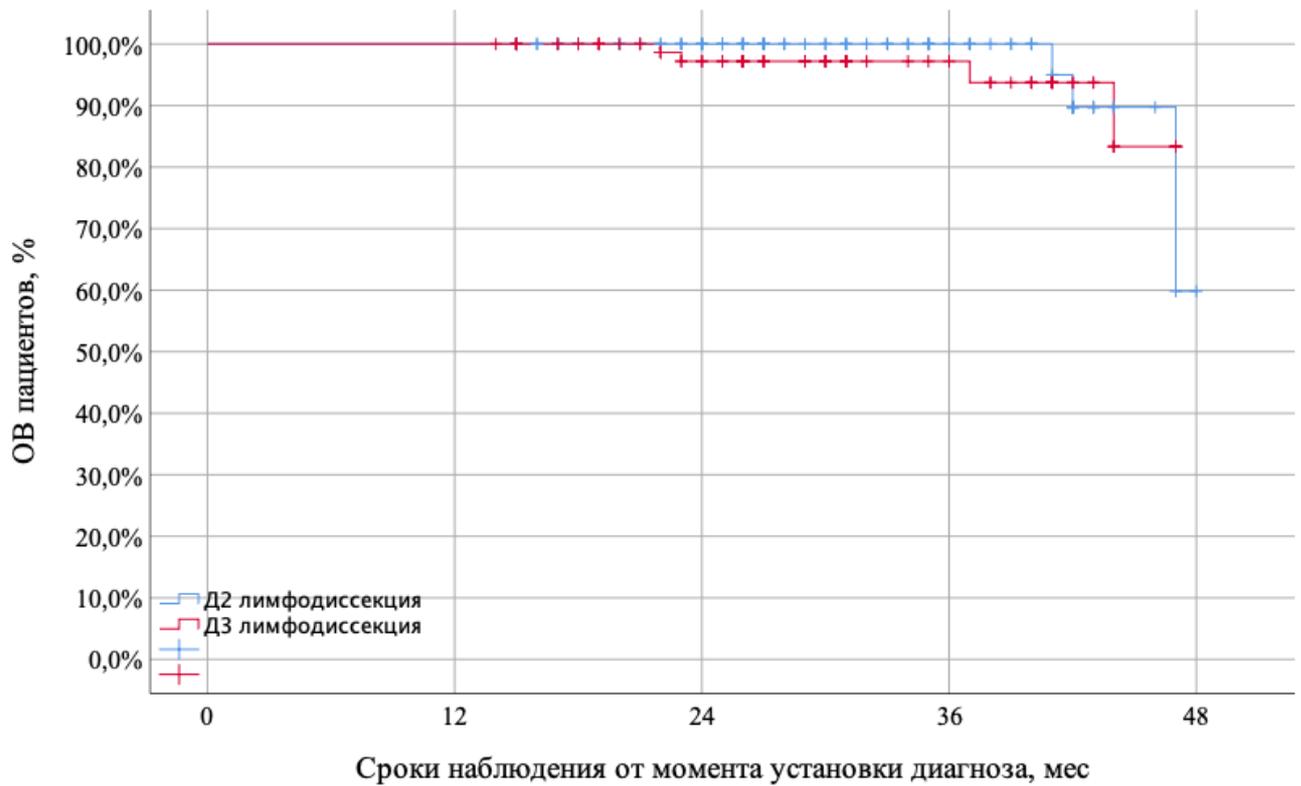


Рисунок 4.4 – Общая выживаемость больных раком ободочной кишки в исследуемых группах

Таблица 4.12 – Общая выживаемость больных раком ободочной кишки в исследуемых группах

Время, мес.	Группа Д3 ЛД n = 90	Группа Д2 ЛД n = 88
12	100%	100%
24	97,3±0,02%	100%
36	73,7±0,1%	82,4±0,09%

Таким образом, проведенный анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных раком ободочной кишки продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в показателях БВ и ОВ между исследуемыми группами при медиане наблюдения 29,5 месяцев.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость раком ободочной кишки в Российской Федерации за последние 10 лет возросла практически в 1,5 раза с 102,3 до 157,7 случаев на 100 000 населения [4]. В зависимости от стадии заболевания 5-летняя ОВ больных после радикально выполненной резекции ОК колеблется от 71,4% до 90,4% [92]. Несмотря на значительный прогресс лекарственных методов лечения онкологических заболеваний, хирургическое вмешательство на сегодняшний день остается методом выбора [9, 12]. В качестве радикального оперативного вмешательства во всем мире подразумевают резекцию пораженного отдела кишки с соблюдением всех онкологических принципов. Если необходимость соблюдения границ резекции «по кишке» и сохранения целостности мезоколической фасции не вызывает сомнений, то в отношении объема лимфодиссекции при операциях по поводу рака ободочной кишки до сих пор ведутся споры [34, 108, 122, 124]. В зависимости от уровня перевязки магистрального сосуда, питающего пораженный участок кишки, возможно выполнение Д2 или Д3 лимфодиссекции [118].

Метастатическое поражение мезоколических и апикальных ЛУ, по данным ретроспективного исследования Kobayashi Н. и соавт. (2006), ассоциировано с худшими показателями 5-летней ОВ по сравнению с поражением эпи- и параколических ЛУ [67]. Учитывая вышесказанное, можно было бы предположить, что рутинное удаление параколических, промежуточных и апикальных ЛУ, что соответствует Д3 ЛД, может улучшить показатели ОВ и БВ. Однако данное предположение в настоящее время не имеет научных доказательств. Кроме того, выполнение Д3 ЛД может быть сопряжено с увеличением частоты развития осложнений, которые могут снизить уровень КЖ оперированных пациентов. Как правило, исследования, изучающие влияние объема ЛД на ОВ, частоту осложнений и уровень КЖ, являются либо ретроспективными, либо проспективными с ретроспективной контрольной группой. Возможно, именно поэтому расширенная лимфодиссекция до сих пор не

является рутинной процедурой при хирургическом лечении рака ободочной кишки.

С января 2018 по февраль 2021 года в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России было проведено рандомизированное исследование, направленное на изучение влияния объема ЛД на уровень КЖ больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки. В диссертационной работе также было исследовано влияние объема ЛД на частоту развития интра- и послеоперационных осложнений, безрецидивную и общую выживаемость больных раком ободочной кишки. В исследовательскую работу было включено 182 пациента, которые были рандомизированы на две группы: 92 – в группу Д3 ЛД, 90 – в группу Д2 ЛД. По данным интраоперационной ревизии 4 пациента были исключены из дальнейшего анализа, в который вошли 90 и 88 больных в основную и контрольную группы соответственно. Исследуемые группы были сопоставимы по гендерным, антропометрическим и основным клиническим характеристикам. Также группы статистически значимо не различались по объему резекции ободочной кишки, способу формирования анастомоза.

При дальнейшей оценке проводимого лечения были выделены три основных направления исследования:

- 1) безопасность;
- 2) качество жизни пациентов;
- 3) онкологические результаты.

При оценке безопасности проводимого хирургического лечения больных раком ободочной кишки проводился анализ частоты и характера интра- и послеоперационных осложнений. В тех немногих исследованиях, которые посвящены изучению данной проблемы, у авторов нет единого мнения о влиянии различных методов хирургического вмешательства на частоту развития осложнений. В то же время известно, что применение метода полной мезоколонэктомии, разработанного профессором Hohenberger W. (2009), привело к росту частоты интраоперационных травм (ободочной кишки – 1,1% vs. 0,2 %,  $p < 0,015$ ; верхней брыжеечной вены – 1,7% vs. 0,2%,  $p < 0,001$ ; селезенки – 3,2% vs.

1,2%,  $p < 0,004$ ) по сравнению с традиционной техникой операции [24]. То есть мезоколонэктомия с выполнением расширенной ЛД повышает риск развития интраоперационных осложнений, прежде всего из-за использования высокоэнергетических инструментов в непосредственной близости с крупными магистральными сосудами, двенадцатиперстной кишкой, поджелудочной железой, корнем брыжейки тонкой кишки при выполнении оперативного вмешательства. В нашем исследовании интраоперационные осложнения наблюдались у 9 (10%) и 8 (9,1%) оперированных больных основной и контрольной группы соответственно. Группы по этому показателю статистически значимо не различались ( $p=1,0$ ). Конверсия лапароскопической операции в открытую в связи со спаечным процессом, висцеральным ожирением или развитием осложнений отмечена у 6 (6,7%) и 8 (8,9%) больных основной и контрольной группы, соответственно ( $p=0,78$ ). Стоит отметить, что развившиеся в ходе выполнения хирургического вмешательства интраоперационные осложнения не повлияли на выполнение ранее запланированного объема лимфодиссекции. Все развившиеся осложнения были ликвидированы и не привели к летальному исходу.

Несмотря на развитие у части пациентов интраоперационных осложнений, статистически значимых различий между группами по срокам нахождения больных в отделении анестезиологии и реанимации, активизации после операции, первого приема жидкости и твердой пищи, послеоперационному койко-дню не было.

По данным некоторых авторов, выполнение ПМЭ с Д3 ЛД в сравнении с Д2 ЛД сопряжено с более высоким риском развития послеоперационных осложнений, таких как лимфорей и несостоятельность анастомоза, и об этом свидетельствует ряд работ [40, 73, 93, 97, 125, 128]. Однако метаанализ Balciscueta Z. и соавт. (2021), построенный на анализе 29 исследований, не выявил статистически значимого увеличения частоты интра- и послеоперационных осложнений по сравнению со стандартным методом хирургического лечения рака ободочной кишки – 17,4% и 19,4% соответственно (ОШ=0,98, 95% ДИ: 0,76–1,25,

$p=0,84$ ,  $I^2=0\%$ ) [21]. Безопасность выполнения ДЗ ЛД также была подтверждена в многоцентровом рандомизированном исследовании COLD trial. Частота интра- и послеоперационных осложнений в группе Д2 ЛД составила 2% и 47%, а в группе Д3 ЛД – 5% и 48% соответственно [64].

Анализ частоты развития послеоперационных осложнений в нашей работе установил отсутствие статистически значимых различий между основной и контрольной группами по этому показателю – 17/90 (18,9%) и 10/88 (11,4%) случаев соответственно ( $p=0,16$ ). Чаще всего в обеих группах был зарегистрирован парез желудочно-кишечного тракта – в 6 (6,7%) наблюдениях после Д3 ЛД и в 5 (5,7%) случаях после Д2 ЛД ( $p=1,0$ ). Несостоятельность межкишечного анастомоза развилась в 2-х наблюдениях – по 1 случаю в каждой из групп после левосторонней гемиколэктомии. В группе Д2 ЛД у больного с несостоятельностью анастомоза было выполнено экстренное оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, санации и дренирования брюшной полости с формированием отключающей двуствольной илеостомы. В группе Д3 ЛД ввиду отсутствия выраженных клинических и лабораторных изменений больного было решено вести консервативно. На фоне проводимой терапии было отмечено заживление дефекта в трансверзо-ректальном анастомозе в течение 21 дня.

Инфекционные осложнения в виде абсцесса брюшной полости и нагноения послеоперационной раны наблюдались у 1 и 4 пациентов основной группы, и по 1 наблюдению в группе сравнения соответственно. Все инфекционные осложнения были купированы консервативно, пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Лимфорея была зарегистрирована в послеоперационном периоде у 7 (7,8%) пациентов основной и у 1 (1,1%) больного группы контроля. Однако различия по этому виду послеоперационных осложнений между группами не достигли статистической значимости ( $p=0,06$ ).

Несмотря на то, что в настоящее время существуют метаанализы и систематические обзоры, которые изучают влияние ПМЭ на функциональные результаты, влияние ДЗ ЛД на ближайшие и отдаленные послеоперационные

результаты, данные работы основаны на ретроспективных и проспективных нерандомизированных исследованиях.

С целью изучения влияния ДЗ ЛД на частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений при операциях по поводу рака ободочной кишки нами был проведен метаанализ проспективных рандомизированных клинических исследований, трактующих непосредственные результаты хирургического лечения. В анализ были включены также результаты настоящего исследования.

Проведенный нами метаанализ продемонстрировал отсутствие статистически значимого увеличения вероятности развития интра- (ОШ=1,34, 95% ДИ: 0,87–2,07,  $p=0,18$ ) и послеоперационных (ОШ=0,93, 95% ДИ: 0,71–1,22,  $p=0,6$ ) осложнений при выполнении ДЗ ЛД по сравнению с лимфаденэктомией в объеме Д2. Однако при ДЗ ЛД наблюдалось статистически значимое увеличение вероятности возникновения абсцессов брюшной полости (ОШ=0,46, 95% ДИ: 0,21–0,98,  $p=0,04$ ), лимфорей (ОШ=2,09, 95% ДИ: 1,14–3,84,  $p=0,02$ ), чем при выполнении ЛД в объеме Д2.

Субъективное восприятие пациентами собственного благополучия – это важнейший показатель оценки результатов проведенного хирургического лечения. Под КЖ подразумевают восприятие индивидуумами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которой они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами человека [31].

В результате проведенного анализа уровня КЖ больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки, при помощи валидированного опросника EORTC QLQ-C30 было выявлено статистически значимое изменение по всем шкалам анкет независимо от объема выполненной ЛД до и после лечения. Так, было установлено, что через 1 и 12 месяцев после операции у больных двух групп отмечалось статистически значимое улучшение КЖ ( $p_{QoLD2} < 0,001$ ,  $p_{QoLD3} < 0,001$ ). Медиана показателя КЖ в основной и контрольной группах через 12 месяцев после операции составила 100 (83,3–100) баллов по сравнению с исходными результатами – 50 (41,6–66,7) баллов. Такая же тенденция наблюдалась при апостериорном сравнении каждого из этапов наблюдения в отдельности через 30

дней и 12 месяцев после операции. При этом стоит отметить, что качество жизни пациентов в динамике улучшалось. При оценке других параметров функциональных шкал имела место аналогичная картина: через 12 месяцев после перенесенного оперативного лечения статистически значимо улучшались медианы показателей балльной оценки физического, ролевого, эмоционального, когнитивного и социального функционирования. В результате оценки симптоматических шкал было выявлено статистически значимое снижение выраженности тошноты и рвоты, болевого синдрома, запоров и бессонницы в каждой из групп. Также больные, как в группе Д3 ЛД, так и в группе Д2 ЛД, статистически значимо реже предъявляли жалобы на усталость ( $p < 0,001$ ), одышку ( $p < 0,001$ ) и потерю аппетита ( $p < 0,001$ ). Диарея статистически значимо меньше беспокоила пациентов после Д2 ЛД ( $p < 0,001$ ). Тогда как в группе Д3 ЛД, несмотря на тенденцию к снижению степени выраженности диареи в баллах, не было получено статистически значимых различий в показателях по сравнению с исходными ( $p = 0,09$ ).

В результате последующего межгруппового сравнения уровня КЖ пациентов были установлены статистически значимые различия в степени выраженности диареи как на 30 сутки ( $p = 0,008$ ), так и через 12 месяцев после операции ( $p = 0,03$ ) по сравнению с состоянием до операции. При анализе других шкал опросника статистически значимых различий в качестве жизни больных в зависимости от объема лимфодиссекции выявлено не было.

Анализ анкет EORTC QLQ-CR29 пациентов двух групп выявил статистические значимые различия в уровне КЖ на 30 день после операции и через 12 месяцев по сравнению с дооперационными показателями в независимости от объема ЛД по следующим функциональным и симптоматическим шкалам: «тревожность пациентов», «образ тела», «смущение», «боль в животе», «боль в ягодицах», «учащенное мочеиспускание», «вздутие живота», «метеоризм», «кровь и слизь в стуле», «сухость во рту», «раздражение кожи». По таким шкалам опросника КЖ, как «недержание мочи или кала», «выпадение волос», «изменение вкуса» статистически значимых различий

получено не было. В отношении оценки сексуальной функции оперированных больных не было выявлено изменений в половом влечении, как у мужчин, так и у женщин. Тем не менее у мужчин основной группы через 30 дней после операции с ЛД в объеме Д3 проблемы с эректильной функцией были более выражены, чем у пациентов, перенесших Д2 ЛД ( $p=0,005$ ). Через 12 месяцев после хирургического вмешательства статистически значимых различий с исходными показателями выявлено не было ( $p=0,08$ ).

С целью определения влияния объема ЛД на уровень КЖ пациентов после операций с Д2 и Д3 ЛД проведен межгрупповой анализ с использованием метода Манна–Уитни. В результате было установлено, что через 12 месяцев после лечения у пациентов основной группы степень выраженности диареи была статистически значимо больше ( $p=0,004$ ), чем в группе сравнения.

Для исключения влияния на балльную оценку КЖ пациентов таких немодифицируемых факторов, как пол и возраст, а также принимая во внимание необходимость осуществления неоднократных повторных сравнений, был произведен статистический расчет выраженности симптомов и уровня качества жизни при помощи дисперсионного анализа ANOVA с оценкой маргинальных средних и включением данных факторов в качестве поправочных ковариат.

В результате анализа анкет пациентов с учетом влияния немодифицируемых факторов было установлено улучшение показателей, характеризующих качество жизни в физическом, ролевом, эмоциональном, когнитивном и социальном функционировании в каждой из исследуемых групп, однако статистической значимости достигнуто не было. В то же время использование дополнительного модуля оценки уровня КЖ больных колоректальным раком позволило выявить статистически значимое уменьшение показателей балльной оценки тревожности пациентов в обеих группах по сравнению с исходными значениями независимо от объема ЛД ( $p_{д2,д3}<0,001$ ). Также больные оставались в большей степени удовлетворены своим внешним видом ( $p_{д2,д3}<0,001$ ).

В отношении выраженности проявления симптомов, перечисленных в анкетах EORTC QLQ-C30 и QLQ-CR29, выявлено динамическое улучшение в степени выраженности состояния больных в обеих группах, однако без достижения статистической значимости, кроме показателя «диарея», «кровь и слизь в стуле», «боль в животе», «изменение вкуса» через 30 дней и 12 месяцев после операции. Статистически значимое увеличение степени выраженности эректильной дисфункции с 23,4 до 33,3 баллов после проведенного лечения отмечалось только у пациентов основной группы ( $p_{д3}=0,01$ ). В группе сравнения было зарегистрировано статистически значимое снижение балльной оценки степени вздутия живота с 31,4 до 15,9 баллов после проведенного лечения ( $p_{д2}=0,02$ ).

Анализ зависимости степени выраженности симптомов и функционального состояния пациентов от объема ЛД определил то, что балльная оценка шкалы «частая дефекация» (более 4 раз в сутки) через 12 месяцев в группе Д3 ЛД была статистически значимо больше, чем в группе Д2 ЛД – 10,2 vs. 5,5 балла соответственно ( $p=0,01$ ). Также были отмечены статистически значимые различия между группами в степени выраженности тошноты и рвоты через 30 дней после операции – 5,9 балла в основной группе против 2,3 балла в группе сравнения ( $p=0,04$ ).

При межгрупповом анализе других шкал опросников EORTC QLQ-C30 и QLQ-CR29 статистически значимых различий в балльной оценке выявлено не было.

Принимая во внимание тот факт, что риск развития неблагоприятных симптомов коррелирует не только со степенью ЛД, но и с объемом выполненного оперативного вмешательства, сравнение частоты их проявления у больных после резекции правых и левых отделов ОК с разным объемом ЛД было осуществлено в отдельности.

Анализ результатов показал, что у пациентов исследуемых групп независимо от объема лимфодиссекции по всем симптоматическим шкалам (усталость, тошнота и рвота, боль, одышка, бессонница, потеря аппетита, запоры,

диарея, поллакиурия, боль в животе, боль в ягодицах, вздутие живота, выделение крови и слизи при дефекации, метеоризм) наблюдалось статистически значимое снижение частоты выявления неблагоприятных симптомов через 30 дней и через 12 месяцев после резекции левых отделов ОК по сравнению с исходными данными. Вместе с тем у пациентов после правосторонней гемиколэктомии статистически значимого снижения выраженности тошноты и рвоты, потери аппетита в группе Д2 ЛД и диареи в группе Д2 и Д3 ЛД не отмечалось. Обратная тенденция наблюдалась в отношении частоты дефекации. Через 30 дней и 12 месяцев после ПГКЭ с Д3 ЛД дефекация 4 раза в сутки и чаще отмечалась у 25 (65,8%) и 27 (71,1%) больных, соответственно, в то время как до операции подобные нарушения отмечались лишь у 14 (36,8%) пациентов ( $p=0,004$ ). В контрольной группе увеличения доли больных с учащенной дефекацией не произошло ( $p=0,39$ ). Тогда как после резекции левых отделов ОК доля больных с учащенной дефекацией через 12 месяцев уменьшалась как в основной (с 48,1% до 25%,  $p<0,05$ ), так и в контрольной группе (с 59,6% до 17,3%,  $p<0,001$ ) по сравнению с исходными показателями. Также при Д3 ЛД отмечено увеличение частоты развития эректильной дисфункции у больных, перенесших хирургическое вмешательство на левых отделах ободочной кишки, на 30-й день по сравнению с исходными значениями – с 50% до 83,3% соответственно ( $p=0,007$ ). В группе сравнения в эти сроки статистически значимых различий получено не было ( $p=0,1$ ).

Последующий межгрупповой анализ анкет, оценивающий влияние объема лимфодиссекции на частоту развития неблагоприятных послеоперационных симптомов, не выявил статистически значимых различий на 30-й день и через 12 месяцев после операции по всем показателям симптоматических шкал, кроме параметра «диареи» и «частота дефекации» у пациентов после правосторонней гемиколэктомии. Так, на 30-й день после выполнения правосторонней гемиколэктомии с расширенной ЛД больные статистически значимо чаще предъявляли жалобы на диарею различной степени выраженности, чем в группе сравнения – 24 (63,2%) и 12 (13,3%) наблюдений соответственно ( $p=0,01$ ). Было

установлено, что расширение объема лимфодиссекции до Д3 через 30 дней после операции увеличивало риск развития диареи в 1,8 раза (ОР=1,8, 95% ДИ: 1,12–2,92). Через 12 месяцев после хирургического вмешательства наблюдалась аналогичная картина – диарея различной степени выраженности имела место у 25 (65,8%) пациентов основной и у 12 (33,3%) больных группы сравнения (ОР=1,9 95% ДИ: 1,18–3,15,  $p=0,005$ ).

Проведенный анализ также выявил большую долю больных с частой дефекацией (более 4 раз в сутки) через 30 дней после ПГКЭ с Д3 ЛД, чем при ПГКЭ с Д2 – 25 (65,8%) и 14 (38,9%) наблюдений соответственно (ОР=1,7, 95% ДИ: 1,06–2,82,  $p=0,02$ ). Через 12 месяцев после операции сохранялась та же тенденция – число больных с учащенной дефекацией после ПГКЭ с Д3 ЛД было статистически значимо больше, чем после ПГКЭ с ЛД Д2 – 27 (71,1%) и 12 (33,3%) случаев соответственно (ОР=2,2, 95% ДИ: 1,29–3,75,  $p=0,001$ ). Частота развития других неблагоприятных симптомов статистически значимо не зависела от объема резекции ободочной кишки и объема ЛД.

В связи с тем, что у больных раком ободочной кишки влияние различных факторов на качество жизни мало изучено, а существующие данные авторов разнятся, нами был проведен логистический регрессионный анализ факторов риска (пол, возраст, локализация опухоли в ободочной кишке, вид оперативного доступа, конверсия оперативного доступа, наличие кишечной стомы, объем ЛД, метод извлечения операционного препарата, дренирование брюшной полости в конце операции, послеоперационные осложнения), которые потенциально могли оказать влияние на качество их жизни.

В результате однофакторного анализа было установлено, что ухудшение КЖ пациентов в ближайшем послеоперационном периоде ассоциировано с наличием такого фактора, как кишечная стома (ОШ=5,1, 95% ДИ: 1,4–19,4,  $p=0,02$ ).

При мультивариантном регрессионном анализе было установлено, что независимым фактором, ухудшающим КЖ больных, оперированных по поводу

рака ободочной кишки в раннем послеоперационном периоде, было наличие кишечной стомы (ОШ=5,6, 95% ДИ: 1,7–18,9,  $p=0,005$ ).

Аналогичным образом был проведен регрессионный анализ тех же факторов, которые потенциально могли бы оказывать влияние на КЖ пациентов через 12 месяцев после хирургического лечения рака ободочной кишки. При проведении однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что ни один из оцениваемых факторов не оказывал статистически значимого влияния на качество жизни оперированных пациентов.

Анализ безрецидивной выживаемости пациентов при помощи метода Каплана–Мейера, построение кривых выживаемости для каждой из исследуемых групп при помощи лог-ранк критерия Мантеля–Кокса позволил определить, что показатели 1, 2-х и 3-х летней БВ составили 98,9%, 94,9%, 77,1% после резекции ободочной кишки с Д3 ЛД и 100%, 98,3%, 67,4% после выполнения операции с Д2 ЛД соответственно. При этом было выявлено отсутствие статистически значимых различий по этим показателям между группами ( $p=0,8$ ). В результате анализа 1, 2-х и 3-х летней ОВ пациентов после операции по поводу рака ободочной кишки статистически значимых различий между основной и контрольной группами получено не было – 100%, 97,3%, 73,7% и 100%, 100%, 82,4% соответственно ( $p=0,3$ ).

Возврат заболевания в виде местных рецидивов и отдаленных метастазов был диагностирован в группе Д3 ЛД – у 7/90 (7,8%) пациентов, в группе Д2 ЛД – у 8/88 (9,1%) больных. Исследуемые группы по данному признаку не различались ( $p=0,75$ ). Метастазы в печень были диагностированы у 5 (5,6%) больных в группе Д3 ЛД и у 4 (4,7%) в группе Д2 ЛД. Метастазы в легкие наблюдались у одного пациента в основной и у 2 человек в группе сравнения. Перитонеальный карциноматоз (ПК) развился у 1 пациента в каждой из групп. Местный рецидив рака диагностирован у одного пациента в группе Д2 ЛД.

Таким образом, в исследовании было доказано, что выполнение Д3 ЛД у больных, оперируемых по поводу рака ободочной кишки, может быть безопасным, поскольку не приводит к увеличению частоты развития интра- и

послеоперационных осложнений. Расширение объема ЛД не снижает уровень КЖ пациентов. Анализ отдаленных результатов лечения больных раком ободочной кишки продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в показателях БВ и ОВ между исследуемыми группами при медиане наблюдения 29,5 месяцев.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ непосредственных результатов операций у больных раком ободочной кишки показал, что выполнение Д3 ЛД безопасно и не приводит к увеличению частоты интра- (10% при Д3 vs 9,1% при Д2 ЛД,  $p=1,0$ ) и послеоперационных (18,9% при Д3 vs 11,4% при Д2 ЛД,  $p=0,16$ ) осложнений, но увеличивает продолжительность оперативного вмешательства с 204,3 до 216,6 минут по сравнению с Д2 ЛД ( $p=0,04$ ).

2. Проведенный метаанализ литературы продемонстрировал отсутствие статистически значимого увеличения вероятности развития интра- (ОШ=1,34, 95% ДИ: 0,87–2,07,  $p=0,18$ ) и послеоперационных (ОШ=0,93, 95% ДИ: 0,71–1,22,  $p=0,6$ ) осложнений при выполнении Д3 ЛД по сравнению с лимфаденэктомией в объеме Д2. Однако при Д3 ЛД наблюдалось статистически значимое увеличение вероятности возникновения абсцессов брюшной полости (ОШ=0,46, 95% ДИ: 0,21–0,98,  $p=0,04$ ), лимфорей (ОШ=2,09, 95% ДИ: 1,14–3,84,  $p=0,02$ ), чем при выполнении ЛД в объеме Д2.

3. Анализ уровня качества жизни больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки, не выявил статистически значимых различий между основной и контрольной группами через 30 дней ( $p=0,07$ ) и 12 месяцев после операции ( $p=0,1$ ): 66,7 vs. 66,7 и 100 vs. 100 баллов соответственно.

4. Выполнение правосторонней гемиколэктомии в сочетании с Д3 ЛД по поводу рака ободочной кишки увеличивает вероятность развития диареи через 30 дней после вмешательства в 1,8 раза (ОР=1,8, 95 % ДИ: 1,12–2,92,  $p=0,01$ ), а через 12 месяцев в 1,9 раза (ОР=1,9, 95% ДИ: 1,18–3,15,  $p=0,005$ ) по сравнению с правосторонней гемиколэктомией с Д2 ЛД.

При выполнении резекции левых отделов ободочной кишки в группе Д3 ЛД наблюдалось статистически значимое увеличение частоты эректильной дисфункции с 50% до 83,3% наблюдений на 30 день после вмешательства по сравнению с дооперационными значениями ( $p=0,007$ ).

5. В результате проведенного регрессионного анализа было установлено, что наличие кишечной стомы (ОШ=5,6, 95% ДИ: 1,7–18,9,  $p=0,005$ ) является независимым фактором, ассоциированным со снижением уровня КЖ пациентов в ближайшем послеоперационном периоде.

6. Показатели 1, 2-х и 3-х летней безрецидивной и общей выживаемости после Д3 и Д2 ЛД статистически значимо не различались – 99,4%, 96,5%, 71,9% vs 100%, 98,3%, 67,4% ( $p=0,8$ ) и 100%, 97,3%, 73,7% vs 100%, 100%, 82,4% ( $p=0,3$ ) соответственно. Рецидив заболевания в группе Д3 ЛД развился у 7,8%, а в группе Д2 ЛД – у 9,1% пациентов ( $p = 0,7$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение ДЗ ЛД безопасно и может быть рекомендовано в качестве метода лечения больных раком ободочной кишки с подозрением на метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

2. При планировании хирургического вмешательства в объеме правосторонней гемиколэктомии с расширенной лимфодиссекцией больной должен быть информирован о возрастании вероятности развития диареи после операции более чем в 2 раза по сравнению с ситуацией, когда в ходе ПГКЭ ЛД осуществляется в объеме Д2.

3. При выполнении левосторонней гемиколэктомии или резекции сигмовидной кишки с ДЗ ЛД необходимо проинформировать пациента о возможном риске развития эректильной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БВ – безрецидивная выживаемость

ДИ – доверительный интервал

ДРС – дистальная резекция сигмовидной кишки

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КЖ – качество жизни

КТ – компьютерная томография

КРР – колоректальный рак

ЛГКЭ – левосторонняя гемиколэктомия

ЛД – лимфодиссекция

ЛУ – лимфатический узел

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОШ – отношение шансов

ОР – отношение рисков

ОВ – общая выживаемость

ПГКЭ – правосторонняя гемиколэктомия

ПМЭ – полная мезоколонэктомия

РПК – резекция поперечной ободочной кишки

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Воробьев, Г.И. Лапароскопические резекции левых отделов ободочной кишки с ручной ассистенцией / Г.И. Воробьев, Ю.А. Шельгин, С.А. Фролов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – №11. – С. 4-10.
2. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом / В.Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, Д.И. Абдулганиева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 48-65.
3. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – М.: «МНИОИ им. ПА Герцена» – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – 239 с.
4. Карачун, А.М. Сравнительный анализ качества жизни пациентов после лапароскопических и открытых вмешательств при раке верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки / А.М. Карачун, Е.А. Петрова, Г.И. Синенченко [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 28-33.
5. Панайотти, Л.Л. Непосредственные результаты выполнения D2 и D3 лимфодиссекций при хирургическом лечении рака ободочной кишки (рандомизированное проспективное исследование): специальность 14.01.12 «Онкология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Панайотти Лидия Леонидовна; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2020. – 23 с. – Библиогр.: с.21-23.
6. Рахимов, О.А. Непосредственные и отдаленные результаты лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D3-лимфодиссекцией:

опыт 1 центра / О.А. Рахимов, С.С. Гордеев, В.А. Алиев [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 11-17.

7. Реброва, О.Ю. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях / О.Ю. Реброва, В.К. Федяева, Г.Р. Хачатрян // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 9-17.

8. Серебряный, А.Б. Качество жизни больных после хирургического лечения рака прямой кишки (обзор литературы) / А.Б. Серебряный, Е.А. Хомяков, И.О. Нафедзов [и др.] // Колопроктология. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 59-67.

9. Сушков, О.И. Результаты лапароскопических операций по поводу рака правой половины ободочной кишки: специальность 14.00.27 «Хирургия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сушков Олег Иванович; Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии». – Москва, 2006. – 23 с. – Библиогр.: с.21-23.

10. Федянин, М.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения / М.Ю. Федянин, С.И. Ачкасов, Л.В. Болотина [и др.] – Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11., № 3S2-1. – С. 330-372.

11. Черниковский, И.Л. Топографическая анатомия и онкологическая хирургия ободочной кишки: новое или хорошо забытое старое? / И.Л. Черниковский, Н.В. Саванович, А.А. Смирнов [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 49-55.

12. Шельгин, Ю.А. Лапароскопические ассистированные операции при раке ободочной кишки / Ю.А. Шельгин, С.А. Фролов, С.И. Ачкасов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 8. – С. 34-38.

13. Шельгин, Ю.А. Непосредственные результаты правосторонних гемиколэктомий, выполненных различными лапароскопическими методами по поводу рака правой половины ободочной кишки / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – Т. 20, №5. – С. 3-7.

14. Aaronson, N.K. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology / N.K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman [et al.] // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 1993. – Vol. 85, № 5. – P. 365-376.
15. Amin, M.B. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging / M.B. Amin, M.B. Greene, S.B. Edge [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2017. – Vol. 67, № 2. – P. 93-99.
16. Anania, G. Right hemicolectomy with complete mesocolic excision is safe, leads to an increased lymph node yield and to increased survival: results of a systematic review and meta-analysis / G. Anania, R.J. Davies, F. Bagolini [et al.] // Techniques in Coloproctology. – 2021. – Vol. 25, № 10. – P. 1099-1113.
17. Andersson, J. Health-related quality of life after laparoscopic and open surgery for rectal cancer in a randomized trial / J. Andersson, E. Angenete, M. Gellerstedt [et al.] // Journal of British Surgery. – 2013. – Vol. 100, № 7. – P. 941-949.
18. Arndt, V. Restrictions in quality of life in colorectal cancer patients over three years after diagnosis: A population based study / V. Arndt, H. Merx, C. Stegmaier [et al.] // European Journal of Cancer. – 2006. – Vol. 42, № 12. – P. 1848-1857.
19. Atsumi, Y. Can D3 Lymph Node Dissection for Patients With Colon Cancer With a Poor C-Reactive Protein/Albumin Ratio Improve Survival Outcomes? / Y. Atsumi, M. Numata, K. Kazama [et al.] // Anticancer research. – 2021. – Vol. 41, № 10. – P. 5097-5106.
20. Bae, S.U. Laparoscopic-assisted versus open complete mesocolic excision and central vascular ligation for right-sided colon cancer / S.U. Bae, A.P. Saklani, D.R. Lim [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2014. – Vol. 21, № 7. – P. 2288-2294.
21. Balciscueta, Z. D3-lymphadenectomy enhances oncological clearance in patients with right colon cancer. Results of a meta-analysis / Z. Balciscueta, I. Balciscueta, N. Uribe [et al.] // European Journal of Surgical Oncology. – 2021. – Vol. 47, № 7. – P. 1541-1551.

22. Behm, B. Postoperative ileus: Etiologies and interventions / B. Behm, N. Stollman // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2003. – Vol. 1, № 2. – P. 71-80.
23. Bell, S.W. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence / S.W. Bell, K.G. Walker, M.J.F.X Rickard [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2003. – Vol. 90, № 10. – P. 1261-1266.
24. Bertelsen, C.A. Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with «conventional» colonic cancer surgery / C.A. Bertelsen, A.U. Neuschwander, J.E. Jansen [et al.] // *The British journal of surgery*. – 2016. – Vol. 103, № 5. – P. 581-589.
25. Bertelsen, C.A. Pattern of Colon Cancer Lymph Node Metastases in Patients Undergoing Central Mesocolic Lymph Node Excision: A Systematic Review / C.A. Bertelsen, A. Kirkegaard-Klitbo, M. Nielsen [et al.] // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2016. – Vol. 59, № 12. – P. 1209-1221.
26. Bonjer, H.J. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer / H.J. Bonjer, C.L. Deijen, G.A. Abis [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, № 14. – P. 1324-1332.
27. Borner, M.M. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity / M.M. Borner, J. Bernhard, D. Dietrich [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2005. – Vol. 16, № 2. – P. 282-288.
28. Bouvier, A.M. Adjuvant treatments do not alter the quality of life in elderly patients with colorectal cancer / A.M. Bouvier, V. Jooste, F. Bonnetain [et al.] // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 2008. – Vol. 113, № 4. – P. 879-886.
29. Bragg, D. Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management / D. Bragg, A.M. El-Sharkawy, E. Psaltis [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2015. – Vol. 34, № 3. – P. 367-376.
30. Cardenas, A. Chylous ascites / A. Cárdenas, S. Chopra / *The American journal of gastroenterology*. – 2002. – Vol. 97, № 8. – P. 1896-1900.

31. Cella, D. Health-related quality of life measurement in oncology: advances and opportunities / D. Cella, A.A. Stone / *American Psychologist*, – 2015. – Vol. 70, № 2. – P. 175.
32. Chen, S.L. More Extensive Nodal Dissection Improves Survival for Stages I to III of Colon Cancer: A Population-Based Study / S.L. Chen, A.J. Bilchik // *Annals of Surgery*. – 2006. – Vol. 244, № 4. – P. 602-610.
33. Chin, C.C. The oncologic benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in the surgical treatment of rectal or sigmoid colon cancer / C.C. Chin, C.Y. Yeh, R. Tang [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2008. – Vol. 23, № 8. – P. 783-788.
34. Chow, C.F. Laparoscopic complete mesocolic excision: West meets East / C.F. Chow, S.H. Kim // *World Journal of Gastroenterology : WJG*. – 2014. – Vol. 20, № 39. – P. 14301-14307.
35. Daabiss, M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification // *Indian Journal of Anaesthesia*. – 2011. – Vol. 55, № 2. – P. 111-115.
36. Díaz-Vico, T. Complete Mesocolic Excision and D3 Lymphadenectomy versus Conventional Colectomy for Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Diaz-Vico, M. Fernandez-Hevia, A. Suarez-Sanchez [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 28, № 13. – P. 8823-8837.
37. Feng, B. Laparoscopic complete mesocolic excision (CME) with medial access for right-hemi colon cancer: feasibility and technical strategies / B. Feng, J. Sun, T.L. Ling [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2012. – Vol. 26, № 12. – P. 3669-3675.
38. Feng, H. Laparoscopic Complete Mesocolic Excision for Stage II/III Left-Sided Colon Cancers: A Prospective Study and Comparison with D3 Lymph Node Dissection / H. Feng, X.W. Zhao, Z. Zhang [et al.] // *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. – 2016. – Vol. 26, № 8. – P. 606-613.
39. Fielding, L.P. Clinicopathological staging for colorectal cancer: An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT) / L.P. Fielding, P.A. Arsenault, P.H. Chapuis [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 1991. – Vol. 6, № 4. – P. 325-344.

40. Freund, M.R. Iatrogenic superior mesenteric vein injury: the perils of high ligation / M.R. Freund, Y. Edden, P. Reissman [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2016. – Vol. 31, № 9. – P. 1649-1651.
41. Fucini, C. Quality of Life Among Five-Year Survivors After Treatment for Very Low Rectal Cancer With or Without a Permanent Abdominal Stoma / C. Fucini, R. Gattai, C. Urena [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 1099-1106.
42. Giovannini, I. Non-surgical management of a lymphatic fistula, after laparoscopic colorectal surgery, with total parenteral nutrition, octreotide, and somatostatin / I. Giovannini, F. Giuliani, C. Chiarla [et al.] // *Nutrition*. – 2005. – Vol. 21, № 10. P. 1065-1067.
43. Greene, F.L. AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors / F.L. Greene, C.M. Balch, I.D. Fleming [et al.]. – Chicago, USA, 2002. – 469 p.
44. Grosek, J. Health-related quality of life in Slovenian patients with colorectal cancer: A single tertiary care center study / J. Grosek, J. Novak, K. Kitek [et al.] // *Radiology and Oncology*. – 2019. – Vol. 53, № 2. – P. 231-237.
45. Gundara, J.S. Redefining the apical lymph node at right hemicolectomy / J.S. Gundara, A.J. Gill, T.J. Hugh [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2013. – Vol. 39, № 6. – P. 662-665.
46. Han, D.P. Long-term results of laparoscopy-assisted radical right hemicolectomy with D3 lymphadenectomy: clinical analysis with 177 cases / D.P. Han, A.G. Lu, H. Feng [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2012. – Vol. 28, № 5. P. 623-629.
47. Han, D.P. Long-term outcome of laparoscopic-assisted right-hemicolectomy with D3 lymphadenectomy versus open surgery for colon carcinoma / D.P. Han, A.G. Lu, H. Feng [et al.] // *Surgery Today*. – 2014. – Vol. 44, № 5. – P. 868-874.
48. Harji, D.P. Systematic review of health-related quality of life in patients undergoing pelvic exenteration / D.P. Harji, B. Griffiths, G. Velikova [et al.] //

European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2016. – Vol. 42, № 8. – P. 1132-1145.

49. Hashiguchi, Y. Optimal margins and lymphadenectomy in colonic cancer surgery / Y. Hashiguchi, K. Hase, H. Ueno [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2011. – Vol. 98, № 8. – P. 1171-1178.

50. Hashiguchi, Y. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer / Y. Hashiguchi, K. Muro, Y. Saito [et al.] // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 1-42.

51. Heald, R.J. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? / R.J. Heald, E.M. Husband, R.D.H. Ryall // *British Journal of Surgery*. – 1982. – Vol. 69, № 10. – P. 613-616.

52. Heald, R.J. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer / R.J. Heald, R.D.H. Ryall // *The Lancet*. – 1986. – Vol. 327, № 8496. – P. 1479-1482.

53. Higgins, J.P. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials / J.P. Higgins, D.G. Altman, P.C. Gotzsche [et al.] // *BMJ*. – 2011. – P. 343.

54. Hohenberger, W. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome / W. Hohenberger, K. Weber, K. Matzel [et al.] // *Colorectal Disease*. – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 354-364.

55. Hozo, S.P. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample / S.P. Hozo, B. Djulbegovic, I. Hozo // *BMC Medical Research Methodology*. – 2005. – Vol. 5, № 1. – P. 1-10.

56. Ishiguro, M. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer: comparison with western guidelines / M. Ishiguro, T. Watanabe, K. Kotake [et al.] // *Colorectal Cancer*. – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 179-190.

57. Jacobs, M. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy) / M. Jacobs, J.C. Verdeja, H.S. Goldstein // *Surg Laparosc Endosc.* – 1991. – Vol. 1, № 3. – P. 144-150.
58. Jamieson, J.K. Lymphatics of the Colon: With Special Reference to the Operative Treatment of Cancer of the Colon / J.K. Jamieson, J.F. Dobson // *Annals of Surgical.* – 1909. – Vol. 50, № 6. – P. 1077-1090.
59. Jansen, L. Health-Related Quality of Life During the 10 Years After Diagnosis of Colorectal Cancer: A Population-Based Study / L. Jansen, A. Herrmann, C. Stegmaier [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2011. – Vol. 29, № 24. – P. 3263-3269.
60. Janson, M. Randomized trial of health-related quality of life after open and laparoscopic surgery for colon cancer / M. Janson, E. Lindholm, B. Anderberg [et al.] // *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques.* – 2007. – Vol. 21, № 5. – P. 747-753.
61. Kaas, R. Chylous ascites after oncological abdominal surgery: incidence and treatment / R. Kaas, L.D. Rustman, F.A.N. Zoetmulder // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* – 2001. – Vol. 27, № 2. – P. 187-189.
62. Kanemitsu, Y. D3 Lymph Node Dissection in Right Hemicolectomy with a No-touch Isolation Technique in Patients With Colon Cancer / Y. Kanemitsu, K. Komori, K. Kimura [et al.] // *Diseases of the Colon and Rectum.* – 2013. – Vol. 56, № 7. – P. 815-824.
63. Karachun, A. Protocol for a multicentre randomized clinical trial comparing oncological outcomes of D2 versus D3 lymph node dissection in colonic cancer (COLD trial) / A. Karachun, A. Petrov, L. Panaiotti [et al.] // *BJS open.* – 2019. – Vol. 3, № 3. – P. 288-298.
64. Karachun, A. Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing D2 versus D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial) / A. Karachun, L. Panaiotti, I. Chernikovskiy [et al.] // *British Journal of Surgery.* – 2020. – Vol. 107, № 5. – P. 499-508.

65. Kim, C.H. Prognostic comparison between number and distribution of lymph node metastases in patients with right-sided colon cancer / C.H. Kim, J.W. Huh, H. R. Kim [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2014. – Vol. 21, № 4. – P. 1361-1368.
66. Kitano, S. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial / S. Kitano, M. Inomata, J. Mizusawa [et al.] // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 2, № 4. – P. 261-268.
67. Kobayashi, H. Distribution of lymph node metastasis is a prognostic index in patients with stage III colon cancer / H. Kobayashi, H. Ueno, Y. Hashiguchi [et al.] // *Surgery*. – 2006. – Vol. 139, № 4. – P. 516-522.
68. Kotake, K. Number of lymph nodes retrieved is an important determinant of survival of patients with stage II and stage III colorectal cancer / K. Kotake, S. Honjo, K. Sugihara [et al.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 42, № 1. – P. 29-35.
69. Kotake, K. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer / K. Kotake, T. Mizuguchi, K. Moritani [et al.] // *International journal of colorectal disease*. – 2014. – Vol. 29, № 7. – P. 847-852.
70. Krouse, R.S. Health-Related Quality of Life Among Long-Term Rectal Cancer Survivors With an Ostomy: Manifestations by Sex / R.S. Krouse, L.J. Herrinton, M. Grant [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27, № 28. – P. 4664.
71. Kulkarni, N. Laparoscopic surgery reduces the incidence of surgical site infections compared to the open approach for colorectal procedures: a meta-analysis / N. Kulkarni, T. Arulampalam // *Techniques in Coloproctology*. – 2020. – Vol. 24, № 10. – P. 1017-1024.
72. Lee, K.M. Bowel function and quality of life after minimally invasive colectomy with D3 lymphadenectomy for right-sided colon adenocarcinoma / K.M. Lee, S.J. Baek, J.M. Kwak [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 26, № 33. – P. 4972.

73. Lee, K.H. Feasibility and oncologic safety of low ligation of inferior mesenteric artery with D3 dissection in cT3N0M0 sigmoid colon cancer / K.H. Lee, J.S. Kim, J.Y. Kim // *Annals of Surgical Treatment and Research*. – 2018. – Vol. 94, № 4. – P. 209-215.
74. Lehr, R. Sixteen S-squared over D-squared: A relation for crude sample size estimates // *Statistics in Medicine*. – 1992. – Vol. 11, № 8. – P. 1099-1102.
75. Leibovitch, I. The diagnosis and management of postoperative chylous ascites / I. Leibovitch, Y. Mor, J. Golomb [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2002. – Vol. 167, № 2. – P. 449-457.
76. Lewis, C. Effects of adjuvant chemotherapy on recurrence, survival, and quality of life in stage II colon cancer patients: a 24-month follow-up / C. Lewis, P. Xun, K. He // *Supportive Care in Cancer*. – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 1463-1471.
77. Liang, J.T. Oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy for male sigmoid and upper rectal cancer with clinically positive lymph nodes / J.T. Liang, K.C. Huang, H.S. Lai [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2007. – Vol.14, № 7. – P. 1980-1990.
78. Liberati, A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration / A. Liberati, D.G. Altman, J. Tetzlaff [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2009. – Vol. 62, № 10. – P. 1-34.
79. MacFarlane, J.K. Mesorectal excision for rectal cancer / J.K. MacFarlane, R.D.H. Ryall, R.J. Heald // *The Lancet*. – 1993. – Vol. 341, № 8843. – P. 457-460.
80. Maeda, Y. The Oncologic Outcomes of Inferior Mesenteric Artery-Preserving Laparoscopic Lymph Node Dissection for Upper-Rectal or Sigmoid Colon Cancer / Y. Maeda, T. Shinohara, N. Futakawa [et al.] // *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques*. – 2018. – Vol. 28, № 11. – P. 1352-1358.
81. Matsuda, T. Chylous ascites as a complication of laparoscopic colorectal surgery / T. Matsuda, H. Fujita, Y. Kunimoto [et al.] // *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 279-284.

82. McCombie, A.M. The ALCCaS trial: a randomized controlled trial comparing quality of life following laparoscopic versus open colectomy for colon cancer / A.M. McCombie, F. Frizelle, P.F. Bagshaw [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2018. – Vol. 61, № 10. – P. 1156-1162.
83. Milanovic, M. CHAID decision tree: Methodological frame and application / M. Milanovic, M.E. Stamenkovic // *Economic Themes*. – 2016. – Vol. 54, № 4. – P. 563-586.
84. Miles, W.E. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon // *Lancet*. – 1908. – № 2. – P. 1812-1813.
85. Miller, K.D. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 / K.D. Miller, L. Nogueira, A.B. Mariotto [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2019. – Vol. 69, № 5. – P. 363-385.
86. Moghadamyeghaneh, Z. Risk factors for prolonged ileus following colon surgery / Z. Moghadamyeghaneh, G.S. Hwang, M.H. Hanna [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2016. – Vol. 30, № 2. – P. 603-609.
87. Moynihan, B.G. The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum // *Surg Gynecol Obstet*. – 1908. – Vol. 6. – P. 463.
88. Newell, K.J. GEWF solution: an inexpensive, simple, and effective aid for the retrieval of lymph nodes from colorectal cancer resections / K.J. Newell, B.W. Sawka, B.F. Rudrick [et al.] // *Archives of pathology & laboratory medicine*. – 2001. – Vol. 125, № 5. – P. 642-645.
89. Ng, Z.Q. Chylous ascites in colorectal surgery: A systematic review / Z.Q. Ng, M. Han, H.N. Beh [et al.] // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 585.
90. Nishigori, H. Postoperative chylous ascites after colorectal cancer surgery / H. Nishigori, M. Ito, Y. Nishizawa [et al.] // *Surgery Today*. – 2012. – Vol. 42, № 8. – P. 724-728.

91. Nishizawa, K. Successful laparoscopic management of chylous ascites following laparoscopic radical nephrectomy / K. Nishizawa, N. Ito, S. Yamamoto [et al.] // International Journal of Urology. – 2006. – Vol. 13, № 5. – P. 619-621.
92. Noone, A.M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015 / A.M. Noone, N. Howlader, M.A. Krapcho [et al.] // National Cancer Institute. Bethesda, MD Based on November 2017 SEER. – 2018. – [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/).
93. Numata, M. D3 lymph node dissection reduces recurrence after primary resection for elderly patients with colon cancer / M. Numata, S. Sawazaki, T. Aoyama [et al.] // International Journal of Colorectal Disease – 2019. – Vol. 34, № 4. – P. 621-628.
94. O'Boyle, C.A. Assessment of quality of life in surgery // British Journal of Surgery. – 1992. – Vol. 79, № 5. – P. 395-398.
95. O'dea, R.E. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses in ecology and evolutionary biology: a PRISMA extension / R.E. O'Dea, M. Lagisz, M.D Jennions [et al.] // Biological Reviews. – 2021. – Vol. 96, №. 5. – P. 1695-1722.
96. Ohigashi, S. Functional outcome, quality of life, and efficacy of probiotics in postoperative patients with colorectal cancer / S. Ohigashi, Y. Hoshino, S. Ohde [et al.] / Surgery Today. – 2011. – Vol. 41, № 9. – P. 1200-1206.
97. Olofsson, F. No benefit of extended mesenteric resection with central vascular ligation in right-sided colon cancer / F. Olofsson, P. Buchwald, S. Elmståhl [et al.] // Colorectal Disease. – 2016. – Vol.18, № 8. C. 773-778.
98. Osoba, D. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. / D. Osoba, G. Rodrigues, J. Myles [et al.] // Journal of clinical oncology. – 1998. – Vol. 16, № 1. – P. 139-144.
99. Paquette, I.M. Impact of Proximal Vascular Ligation on Survival of Patients with Colon Cancer / I.M. Paquette, R.D. Madoff, E.R. Sigurdson [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2016. – Vol. 25, № 1. – P. 38-45.

100. Riddle, M.S. ACG clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults / M.S. Riddle, H.L. Dupont, B.A. Connor / American Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol.111, № 5. – P. 602-622.

101. Rosenberg, R. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3026 patients over a 25-year time period / R. Rosenberg, J. Friederichs, T. Schuster [et al.] // Annals of Surgery. – 2008. – Vol. 248, № 6. – P. 968-978.

102. Schmidt, C.E. Gender Differences in Quality of Life of Patients with Rectal Cancer. A Five-Year Prospective Study / C.E. Schmidt, B. Bestmann, T. Kuchler [et al.] / World Journal of Surgery. – 2005. – Vol. 29, № 12. – P. 1630-1641.

103. Scholefield, J. Colorectal cancer: Diagnosis and clinical management / J. Scholefield, C. Eng. – UK: John Wiley & Sons. – 2014. – P. 320.

104. Scott, N.W. EORTC QLQ-C30 Reference Values Manual. 2nd ed. This manual presents reference data for the QLQ-C30 based upon data provided by EORTC Quality of Life Group Members and other users of the QLQ-C30 / N.W. Scott, P. Fayers, N.K. Aaronson [et al.]. – Brussels, Belgium: – 2008. – P. 427.

105. Sok, M. Objective assessment of WHO/ECOG performance status / M. Sok, M. Zavrl, B. Greif [et al.] // Supportive Care in Cancer. – 2019. – Vol. 27, № 10. P. – 3793-3798.

106. Sondenaa, K. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery / K. Sondenaa, P. Quirke, W. Hohenberger [et al.] // International Journal of Colorectal Disease. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 419-428.

107. Sterne, J.A. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials / J.A. Sterne, J. Savovic, M.J. Page [et al.] // bmj. – 2019. – P. 366.

108. Storli, K. Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients / K.E. Storli, K. Sondenaa, B. Furnes [et al.] // Techniques in coloproctology. – 2014. – Vol. 18, №. 6. – P. 557-564.

109. Storli, K. Improved Lymph Node Harvest from Resected Colon Cancer Specimens Did Not Cause Upstaging from TNM Stage II to III / K. Storli, K. Sondenaa, B. Furnes [et al.] // World journal of surgery. – 2011. – Vol. 35, № 12. – P. 2796-2803.

110. Tagliacozzo, S. Extensive lymphadenectomy and long-term survival in right hemicolectomy for carcinoma / S. Tagliacozzo, G.M. Daniele, M. Accordino // Annali Italiani di Chirurgia. – 1992. – Vol. 63, № 2. – P. 175-183.

111. Takemasa, I. Feasibility of single-site laparoscopic colectomy with complete mesocolic excision for colon cancer: a prospective case–control comparison / I. Takemasa, M. Uemura, J. Nishimura [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 1110-1118.

112. Thong, M.S. Association of laparoscopic colectomy versus open colectomy on the long-term health-related quality of life of colon cancer survivors / M.S. Thong, L. Jansen, J. Chang-Claude [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2020. – Vol. 34, № 12. P. 5593-5603.

113. Thorsen, Y. Bowel function and quality of life after superior mesenteric nerve plexus transection in right colectomy with D3 extended mesenterectomy / Y. Thorsen, B. Stimec, S.N. Andersen [et al.] // Techniques in Coloproctology. – 2016. – Vol. 20, № 7. – P. 445-453.

114. US National Institutes of Health et al. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria (CTC), version 2.0 // [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_20](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_20).

115. Veldkamp, R. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial / R. Veldkamp, E. Kuhry, W.C.J. Hop [et al.] // The lancet oncology. – 2005. – Vol. 6, № 7. – P. 477-484.

116. Verhaar, S. Treatment-related differences in health related quality of life and disease specific symptoms among colon cancer survivors: Results from the population-based PROFILES registry / S. Verhaar, P.A. Vissers, H. Maas [et al.] // European Journal of Cancer. – 2015. – Vol. 51, № 10. – P. 1263-1273.

117. Verkuijl, S.J. Functional outcomes of surgery for colon cancer: A systematic review and meta-analysis / S.J. Verkuijl, J.E. Jonker, M. Trzpis [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 47, № 5. – P. 960-969.

118. Watanabe, T. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer / T. Watanabe, K. Muro, Y. Ajioka [et al.] // *International journal of clinical oncology*. – 2018. – Vol. 23, №. 1. – P. 1-34.

119. Weeks, J.C. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: A randomized trial / J.C. Weeks, H. Nelson, S. Gelber [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2002. – Vol. 287, № 3. – P. 321-328.

120. Weiser, M.R. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer // *Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 25, № 6. – P. 1454-1455.

121. Welch, H.G. Epidemiologic Signatures in Cancer / H.G. Welch, B.S. Kramer, W.C. Black // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381, № 14. – P. 1378-1386.

122. West, N.P. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation / N.P. West, H. Kobayashi, K. Takahashi [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2012. – Vol. 30, № 15. – P. 1763-1769.

123. West, N.P. Colon cancer surgery: pathological quality control is essential for optimal outcomes / N.P. West, P. Quirke // *Colorectal Disease*. – 2018. – Vol. 20. – P. 34-35.

124. Willaert, W. Extent of surgery in cancer of the colon: Is more better? / W. Willaert, W. Ceelen // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 132.

125. Wu, X. Anastomotic leakage after laparoscopic-assisted radical right hemicolectomy: reason analysis and management / X. Wu, G. Lin, H. Qiu [et al.] // *Chinese journal of gastrointestinal surgery*. – 2017. – Vol. 20, № 6. – P. 671-674.

126. Xu, L. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial / L. Xu, X. Su, Z. He [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. 391-401.

127. Yada, H. Analysis of Vascular Anatomy and Lymph Node Metastases Warrants Radical Segmental Bowel Resection for Colon Cancer / H. Yada, K. Sawai, H. Taniguchi [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 1997. – Vol. 21, № 1. – P. 109-115.

128. Yasuda, K. Level of arterial ligation in sigmoid colon and rectal cancer surgery / K. Yasuda, K. Kawai, S. Ishihara [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 1-7.

129. Yoo, H.J. Quality of Life in Colorectal Cancer Patients with Colectomy and the Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C), Version 4 / H.J. Yoo, J.C. Kim, S. Eremenco [et al.] // *Journal of Pain and Symptom Management*. – 2005. – Vol. 30, № 1. – P. 24-32.

130. Zeng, J. High ligation of the inferior mesenteric artery during sigmoid colon and rectal cancer surgery increases the risk of anastomotic leakage: a meta-analysis / J. Zeng, G. Su // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 1-11.