

На правах рукописи

КОЛЕСНИКОВ Владимир Евгеньевич

**ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ростов-на-Дону – 2019

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ «РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (генеральный директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор **О.И. Кит**)

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН
Кит Олег Иванович

**Официальные
оппоненты:**

Фролов Сергей Алексеевич – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

Гладышев Дмитрий Владимирович – доктор медицинских наук, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», заместитель главного врача по хирургии

Хитарьян Алесандр Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургических болезней №3

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится " ____ " _____ 2019 г. в ____ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.208.083.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.rnioi.ru федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан " ____ " _____ 2019 г.

Ученый секретарь совета по защите
докторских и кандидатских диссертаций
доктор биологических наук, доцент _____

Дженкова Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Колоректальный рак является третьим в рейтинге наиболее распространенных заболеваний раком в мире и четвертым по смертности (Adam R. et al., 2015) непосредственно за раком легких, печени и желудка (GBD 2013). Это второй по распространенности тип рака у женщин и третий у мужчин, что составляет 9,7% заболеваемости в мире всеми видами рака, исключая немеланоматозный рак кожи.

Пятилетняя выживаемость пациентов с колоректальным раком в США в среднем составляет 65%, в России этот показатель составляет 55%, что связано с более поздней диагностикой (Каприн А.Д. и соавт., 2014; 2017).

Около 25% пациентов с колоректальным раком при первом обращении уже имеют IV стадию болезни (Parkin D.M. et al., 2005; Chung T., Dong R., 2013). Колоректальный рак, метастазирующий в печень, является типичным явлением. Открытая резекция первичной колоректальной опухоли и метастазов в печени в ходе одной операции или в отдельных операциях в настоящее время является общепринятой практикой (Adam R., 2004; Eadens M.J., Grothey A., 2011). Применение современных химиотерапевтических и таргетных препаратов сделали многие ранее нерезектабельные опухоли резектабельными (Yau T. et al., 2008; Para A. et al., 2012; Tsujii M., 2012). Тем не менее, жизнеспособные раковые клетки все еще могут присутствовать после химиотерапии, несмотря на обширный некроз опухолей (Adam R., 2004), и, следовательно, химиотерапия не должна заменять резекцию. Исследования показали, что синхронная резекция не ставит под угрозу хирургические результаты и что это безопасный и эффективный подход в открытой хирургии (Turrini O. et al., 2007; Stojanović M. et al., 2008; de Haas R.J. et al., 2010; Nanji S. et al., 2013). Опыт показывает: резекция первичных и метастатических опухолей – лучший способ получить удовлетворительные результаты лечения (Алехнович В.Ю., Прохоров А.В., 2018).

Лапароскопическая хирургия при метастатическом колоректальном раке стала приоритетной в последние годы из-за ее абсолютного преимущества (Ефанов М.Г. и соавт., 2018; Cheung T.T. et al., 2010, 2012, 2013). Все чаще сообщается о синхронных резекциях первичной опухоли ободочной кишки и ме-

тастазов в печени с помощью лапароскопии (Галямов Э.А., 2018; Bretagnol F. et al., 2008; Nguyen K.T. et al., 2009; Hoekstra L.T. et al., 2012; Hatwell C. et al., 2013). Поскольку существует мнение, что частота осложнений синхронных резекций, как правило, выше, как описано A.A. Slessers et al. (2013), важен тщательный отбор пациентов. Преимущества лапароскопической хирургии для колоректального рака с метастазами в печень были подтверждены рандомизированными контролируемыми исследованиями (Schwenk W. et al., 2007; Gunka I. et al., 2012; van der Pas M.H. et al., 2013). Результаты лапароскопической резекции сопоставимы с открытой одномоментной резекцией первичной колоректальной опухоли с метастазами в печень (Slessers A.A. et al., 2013). Одним из очевидных преимуществ лапароскопической хирургии является малотравматичность доступа. Благодаря усовершенствованию лапароскопического оборудования обеспечивается великолепная визуализация поля операции. Таким образом, край резекции определяется более четко, хотя операция выполняется через очень небольшие разрезы (Кит О.И. и соавт., 2012; Gaiet B. et al., 2007; Nguyen K.T. et al., 2011).

Как колоректальная резекция, так и резекция печени являются сложными операциями. Сочетание этих двух сложных процедур в одном лапароскопическом вмешательстве до сих пор вызывает жаркие дебаты (Ефанов М.Г. и соавт., 2018). Однако синхронные резекции первичной колоректальной опухоли и метастазов в печени с помощью лапароскопии не только осуществимы, но и безопасны (Геворкян Ю.А. и соавт., 2014). Таким образом, этот подход является альтернативой открытой резекции для отдельных пациентов. Для окончательной демонстрации эффективности этого минимально инвазивного подхода необходимы дальнейшие исследования.

Степень разработанности темы

Лапароскопия для лечения колоректального рака имеет многочисленные преимущества, такие как меньшая послеоперационная боль, короткий послеоперационный период и меньшая степень инвалидизации (Guillou P.J. et al., 2005; Veldkamp R. et al., 2005). Кроме того, лапароскопия столь же эффективна, как и открытая хирургия с точки зрения онкологических результатов (Jayne D.G. et al., 2010; Bonjer H.J. et al., 2015). Однако информация об опти-

мальных показаниях к лапароскопии не всегда определена для пациентов с колоректальным раком IV стадии.

Приблизительно 20–25% пациентов имеют синхронный метастаз при первоначальном диагнозе колоректального рака (Chung T. et al., 2013). Существуют различные клинические сценарии, касающиеся оптимального лечения первой линии у пациентов со стадией IV (National Comprehensive Cancer Network National Comprehensive Cancer Network guidelines, colon cancer (Version 2.2015) [Accessed May 1, 2015]; National Comprehensive Cancer Network National Comprehensive Cancer Network guidelines, rectal cancer (Version 2.2015) [Accessed May 1, 2015]). Можно рассматривать различные варианты: только удаление первичной опухоли, синхронную резекцию метастатической опухоли или химиотерапию первой линии. Первичная опухоль должна быть подвергнута резекции у пациентов с симптомами, но идут споры относительно исполнения этого метода для пациентов без первичных симптомов, связанных с опухолью (Kim Y.W., Kim I.Y., 2013). Хирурги должны определить, какая стратегия лечения является наиболее подходящей. Если для первичной резекции опухоли выбрана операция первой линии, следует выбрать либо лапароскопию, либо открытую хирургию.

В нескольких исследованиях при сравнении результатов лапароскопии и открытой хирургии у пациентов с IV стадией болезни были отмечены благоприятные непосредственные и сопоставимые онкологические результаты (Al-laix M.E. et al., 2012; Hida K. et al., 2012; Akagi T. et al., 2013; Wang J.H. et al., 2013; Ohta K. et al., 2014; Kim J.W. et al., 2015).

Однако, клинические особенности, связанные с выбором хирургических подходов, таких как лапароскопия или открытая резекция для IV стадии колоректального рака, не были широко исследованы.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения метастатического рака ободочной и прямой кишки за счет использования лапароскопических хирургических технологий.

Поставленная цель достигалась решением следующих **задач**:

1. Разработать вспомогательные устройства, позволяющие сократить число хирургических осложнений у больных метастатическим колоректальным раком при выполнении лапароскопических операций.
2. Оценить содержание циркулирующих опухолевых клеток у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от применяемого оперативного доступа.
3. Изучить особенности и провести сравнительный анализ иммунологического статуса больных после открытых и лапароскопических операций у больных метастатическим колоректальным раком.
4. Изучить влияние коморбидной патологии на частоту развития осложнений в зависимости от применяемого оперативного доступа у пациентов с колоректальным раком и метастазами в печень.
5. Разработать способ прогнозирования риска развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений лапароскопических операций при метастатическом колоректальном раке с тяжелой сопутствующей патологией.
6. Изучить особенности и провести сравнительный анализ выживаемости (общей и бессобытийной) больных с метастатическим колоректальным раком при лапароскопических и открытых операциях.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе впервые:

- изучено содержание циркулирующих опухолевых клеток у больных метастатическим раком прямой и ободочной кишки в зависимости от оперативного доступа, способа ревизии брюшной полости и методики мобилизации препарата;
- проведены исследования показателей клеточного иммунитета и цитокинового статуса после открытых и лапароскопических вмешательств у больных колоректальным раком;
- изучены факторы риска, определяющие метастатический потенциал опухоли у больных метастатическим раком толстой и прямой кишки;
- разработана прогностическая модель оценки риска дальнейшего прогрессирования заболевания на основе комплексного анализа клинических, им-

муногистохимических, генетических результатов исследований, детекции циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови больных раком толстой кишки.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты раскрывают новые аспекты патогенеза дальнейшего раннего прогрессирования колоректального рака с метастазами в печень в зависимости как от иммунологического статуса пациентов, так и от содержания циркулирующих опухолевых клеток в их крови.

- Впервые на большом клиническом материале доказано преимущество лапароскопических операций перед открытыми у больных с метастатическим опухолевым процессом.

- Впервые разработано и применено устройство, позволяющее облегчить мобилизацию сигмовидной кишки при лапароскопическом вмешательстве (патент RU на полезную модель № 128094), что позволяет сократить время разрушительного этапа операции и снижает степень операционной травмы.

- Впервые разработан и применен способ выбора длины скобок аппаратного шва в зависимости от толщины стенки сшиваемых органов, позволяющий снизить число случаев несостоятельности аппаратного толстокишечного анастомоза (получен патент RU на полезную модель № 186083).

Разработана прогностическая модель, позволяющая определять риски развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений лапароскопических операций при метастатическом раке толстой кишки с тяжелой сопутствующей патологией (получен патент №2663078 «Способ прогнозирования риска развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений лапароскопических операций при метастатическом раке толстой кишки»).

Методология и методы диссертационного исследования

Методы научного познания и последовательное их применение явились методологической основой диссертационной работы, которая выполнялась в дизайне открытого проспективного сравнительного исследования с использованием общеклинических, анамнестических, лабораторных и статистических методов исследования.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения

На основании результатов настоящего исследования:

- проводится хирургическое лечение больных в отделениях абдоминальной онкологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России;
- разработан комплекс хирургических приемов, заключающихся в использовании запатентованных устройств, который внедрен в отделениях абдоминальной онкологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

- Лапароскопические операции должны стать стандартом в лечении пациентов раком толстой кишки с метастатическим поражением печени, так как они в меньшей степени нарушают активность различных звеньев иммунитета, сопровождаются меньшим числом хирургических осложнений, приводят к снижению среднего количества ЦОК в крови, что обуславливает статистически значимое повышение выживаемости по сравнению с больными после открытых вмешательств.
- Выполнение одновременных лапароскопических резекций у больных с метастатическим колоректальным раком при сопутствующей тяжелой коморбидной патологии повышает риск развития послеоперационных осложнений, связанных с сердечно-сосудистой и дыхательной системами, поэтому операцией выбора должна остаться открытая резекция.

Степень достоверности результатов работы и их апробация

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблемы хирургического лечения рака прямой и ободочной кишки с метастазами в печень. Разработан дизайн исследования. Автором выполнены хирургические вмешательства при раке прямой и ободочной кишки с метастазами в печень. Статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов, оформление диссертации произведены автором лично.

Апробация результатов работы проводилась на заседании ученого совета ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России 20 декабря 2018 г. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на пленуме правления общества эндоскопических хирургов России (Ростов-на-Дону, 2012), VIII съезде онкологов и ра-

диологов стран СНГ и Евразии (Казань, 2014), всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы колопроктологии» (Смоленск, 2014), XII съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015), втором онкологическом форуме Юга России, посвященном 85-летию Ростовского научно-исследовательского онкологического института (Ростов-на-Дону, 2016), научно-практической конференции «Современные направления лекарственной терапии опухолей» (Ростов-на-Дону, 2017), X съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н.Н. Трапезникова (Сочи, 2018), первом всероссийском междисциплинарном онкологическом форуме с международным участием «Актуальные вопросы онкологической помощи» приуроченный к 70-летию со дня основания государственного бюджетного учреждения здравоохранения республики Крым «Крымского республиканского онкологического клинического диспансера имени В.М. Ефетова» (Алушта, 2018), первом международном форуме онкологии и радиологии (Москва, 2018) научно-практической конференции с международным участием «Современная колопроктология» (Ростов-на-Дону, 2018).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пункту 2 «Исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.)» и пункту 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» паспорта специальности 14.01.12-«онкология».

Публикации

По теме диссертации опубликованы 35 печатных работ, из них 11 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, получено 4 патента на изобретение Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 251 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследо-

вания, 7 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 131 отечественных и 197 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 92 таблицами, 88 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и методов исследования

В настоящем исследовании проанализированы данные о 311 больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени в возрасте от 44 до 78 лет, которые получали лечение в ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России в период с 2005 по 2015 гг.

Результаты лечения больных раком ободочной и прямой кишки с метастатическим поражением печени, оперированных лапароскопически и открытым доступом, оценивались с помощью клинических, биохимических, иммунологических и других методов исследования. Степень эффективности использования лапароскопических технологий по отношению к стандартным открытым методикам при лечении больных метастатическим колоректальным раком оценивалась по ближайшим и отдаленным результатам лечения.

Основанием для данной работы послужили результаты лапароскопических оперативных вмешательств 161 больных с метастатическим раком толстой кишки с резектабельными метастазами печени и 150 больных с той же патологией, перенесших традиционные открытые операции в клинике ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России с 2005 по 2015 гг.

Критериями отбора больных для включения в исследование были следующие: отсутствие сопутствующей патологии в стадии обострения или декомпенсации, согласие больного(-ой) на участие в исследовании, наличие верификации как из первичной опухоли, так и из метастазов в печени, доказанное дополнительными методами исследования (МРТ, СРКТ, гепатосцинтиграфия) резектабельность метастазов в печени (удаление всех очагов в печени и вне ее в объеме R0-резекции с отступом от опухоли 1 мм и более; оставление двух смежных сегментов печени; сохранение хотя бы 1 из 3 печеночных вен; сохранение гомолатеральной портальной триады; объем остающейся печени 25% и более –

при неизменной паренхиме).

Критерии исключения: несоответствие хотя бы одному из выше перечисленных признаков, а также противопоказания к резекции печени:

- резекция печени не достигает объема R0;
- нерезектабельные экстрапеченочные метастазы;
- наличие специфических экстрапеченочных метастазов (парааортальные лимфоузлы, перитонеальный канцероматоз).

Всем больным, включенным в исследование, проводилось клинико-лабораторное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, выполняли колоноскопию с биопсией опухоли ободочной или прямой кишки с гистологическими исследованиями материала (у всех больных, включенных в исследование, процесс был верифицирован до операции), рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и малого таза для исключения или подтверждения метастатического поражения. Для более информативного исследования и уточнения характера распространения первичной опухоли и метастазов использовались СРКТ и МРТ, гепатосцинтиграфия. Больным также выполнялись общеклинические исследования крови и мочи, проводили электрокардиографию, консультацию терапевта, гинеколога, анестезиолога. По совокупности данных, полученных в результате исследований, формировался клинический диагноз.

В основной группе при раке сигмовидной кишки с метастатическим поражением печени для улучшения мобилизации сигмовидной кишки использовался разработанный ретрактор (патент РФ на полезную модель №2489150 от 10.08.2013, Бюл. №22: «Ретрактор для мобилизации сигмовидной кишки»). Для выбора линейного сшивающего аппарата во всех подгруппах больных основной группы применяли методику измерения толщины стенки сшиваемых органов с помощью специального многоразового измерителя (получен патент на полезную модель №186083 от 28.12.2018 г. «Устройство для измерения во время малоинвазивных эндоскопических вмешательств»).

Контрольную группу составили 150 больных метастатическим колоректальным раком, оперированных открытым доступом. В этой группе во время оперативного вмешательства использовался ранорасширитель, позво-

ляющий значительно сократить трудоемкость работы хирурга при абдоминальных вмешательствах. На данную полезную модель получен патент №172781 «Ранорасширитель для абдоминальных вмешательств» от 24.07.2017, Бюл.№21.

В основной и контрольной группе исследования преобладали женщины (52,7 и 54,3% соответственно). Больных мужского пола в основной группе было 47,3% и 45,7 – в контрольной.

В основной группе наибольшее количество больных было с патологией прямой кишки – 35,3%, рак сигмовидной кишки – 31,1%, пациентов с раком восходящей ободочной кишки насчитывалось 22,8%. Наименьшее количество больных страдали раком нисходящей ободочной кишки (7,2%) и раком поперечной ободочной кишки (3,6%).

В контрольной группе было схожее с основной группой процентное распределение больных относительно локализаций опухоли (рак: прямой кишки – 32,7%, сигмовидной кишки – 33,3%, восходящей ободочной кишки – 20,3%, нисходящей ободочной кишки – 9,4% и 4,3%– поперечной ободочной кишки).

Все больные раком толстой кишки, вошедшие в исследование, были с аденокарциномой различной степени дифференцировки, среди которой G3 аденокарцинома занимала 65,3% в основной группе и 71,8% – в контрольной. В контрольной группе частота G2 аденокарциномы была меньше (24,6%), чем в основной (32,3%). Минимальные процентные значения была со случаями G1 аденокарциномы: в основной группе 2,4%, в контрольной – 3,6%.

Все пациенты в основной и контрольной группе находились в IV стадии заболевания из-за наличия метастатического процесса. Распределение больных по стадиям злокачественного процесса (согласно 7-й редакции классификации опухолей TNM международного союза по борьбе с раком, 2009) представлено в таблице 1.

Наиболее часто в основной и контрольной группе выполнялась резекция сигмовидной кишки: 31,1 и 33,3% соответственно; передняя резекция прямой кишки проводилась в 23,4% случаев в основной группе и в 22,5% – в контрольной (таблица 2).

Таблица 1 – Распределение больных в группах исследования по TNM классификации рака толстой кишки

TNM	Основная группа		Контрольная группа	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
T2-N1-M1	20	12,6	15	10,1
T3-N1-M1	76	47,3	66	44,2
T4a-N1-M1	27	16,8	57	37,7
T4b-N1-M1	38	23,3	12	8
Всего	161	100	150	100

Таблица 2 – Виды операций в основной и контрольной группах

Вид оперативного лечения	Основная группа		Контрольная группа	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Гемиколэктомия справа	36	22,7	32	21,1
Резекция поперечно-ободочной кишки	6	3,6	6	4,3
Гемиколэктомия слева	8	4,8	8	5,1
Резекция нисходящей ободочной кишки	4	2,4	5	3,6
Резекция сигмовидной кишки	50	31,1	50	33,3
Передняя резекция прямой кишки	38	23,4	34	22,5
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	19	12	15	10,1
Всего	161	100,0	150	100,0

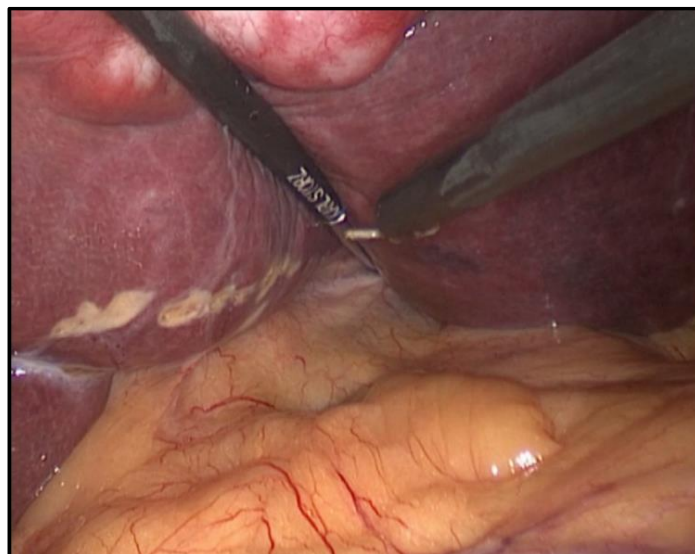
Чаще всего в основной группе выполнялись анатомические резекции печени, в контрольной группе – атипичные резекции печени (таблица 3).

При резекции печени использовались электрохирургические аппараты; сосуды и протоки поочередно клипировались и пересекались. При анатомических резекциях печени рассечение паренхимы печени производили по анатомическим границам сегмента или сегментов печени. Атипичные резекции осуществляли без учета сосудисто-секреторного строения печени и без предварительной перевязки питающих сосудов. Объем анатомических резекций печени определялся в соответствии с Брисбанской классификацией (IPRBA Brisbane Liver Terminology), принятой в 2000 г. (Belghiti J., 2000).

Таблица 3 – Объем резекции печени в основной и контрольной группах

Вид операции	Основная группа, n=161		Контрольная группа, n=150	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Левосторонняя гепатэктомия	4	2,5	3	2,0
Правосторонняя гепатэктомия	3	1,9	2	1,3
Анатомические резекции	86	53,4	42	28,0
Атипичная резекция	68	42,2	103	68,7

Лапароскопические резекции проводились согласно следующей технике. С помощью электрокоагулятора проводили маркировку резецируемого участка печени (рисунок 1, 2).

**Рисунок 1.** Визуализация метастаза в печени**Рисунок 2.** Маркировка резецируемого участка печени

В дальнейшем рассекали паренхиму печени согласно намеченной линии с помощью ультразвукового скальпеля. Выделяли сегментарные сосуды и желчные протоки (рисунок 3), используя для их пересечения металлические клипсы или сшивающий аппарат (60х2,5 мм) (рисунок 4).

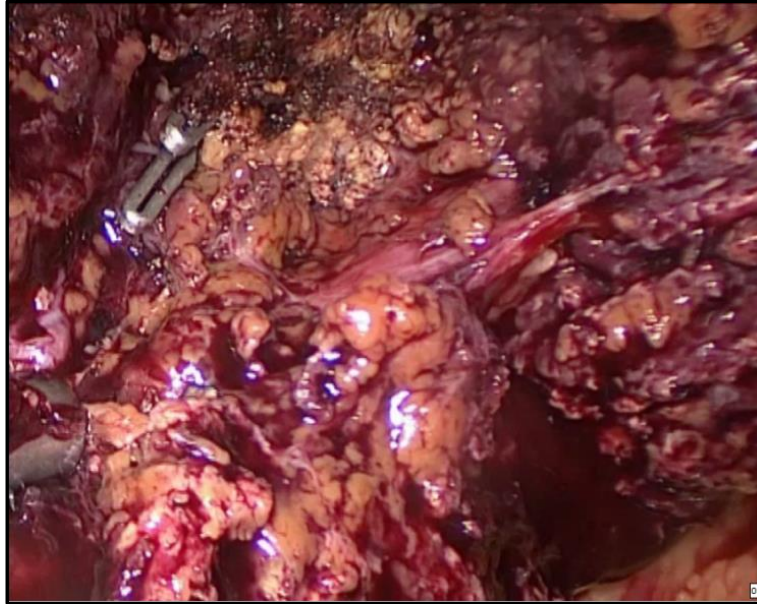


Рисунок 3. Выделение сегментарных сосудов

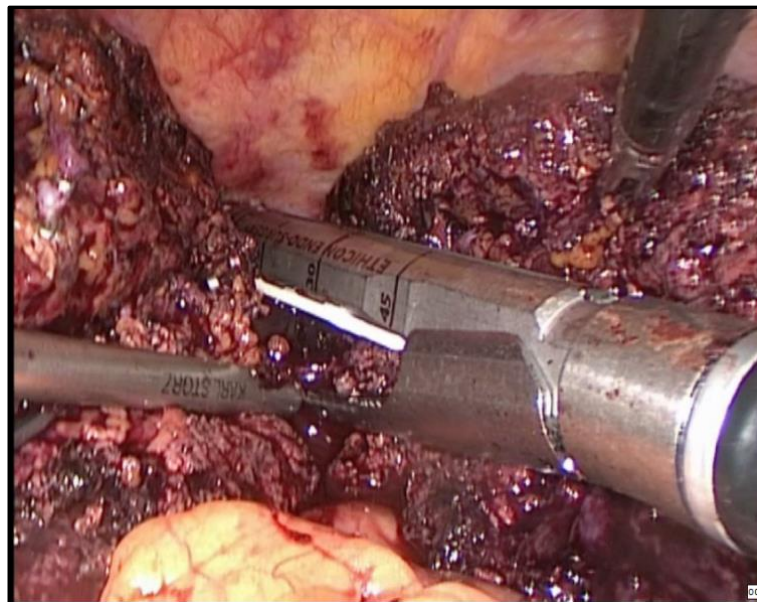


Рисунок 4. Пересечение сегментарных сосудов с помощью сшивающего аппарата

Резецированный участок печени погружали в эндоскопический контейнер и удаляли. Проводили гемостаз с помощью электрокоагуляции и гемостатической губки (рисунок 5).

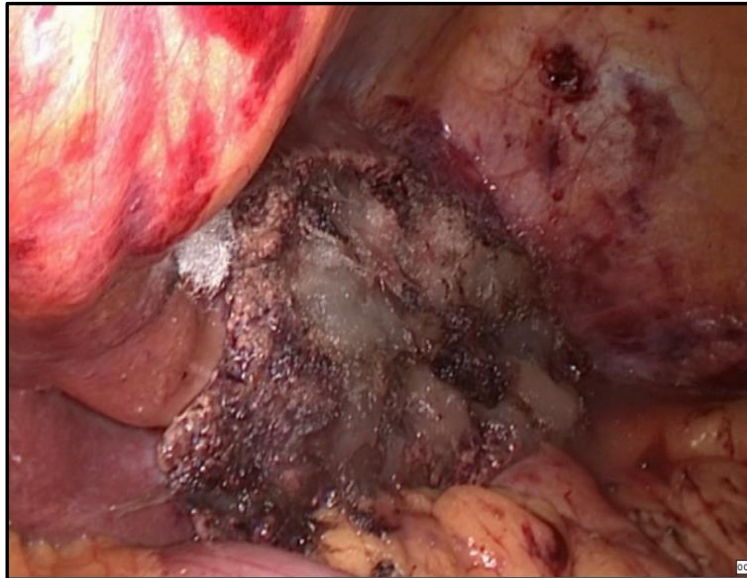


Рисунок 5. Резецированная поверхность печени укрыта гемостатической губкой

Особое внимание следует уделить изменившейся тактике в случае развития хирургических осложнений после лапароскопических вмешательств. Ни в одном из случаев нами не выполнялась при развитии таких осложнений лапаротомия, а выполнялись релапароскопии.

На рисунках 6 и 7 представлен пример выполнения релапароскопии после лапароскопической резекции ободочной кишки с резекцией двух метастазов в печени с развившейся на 3-и сутки после операции несостоятельностью толсто-толстокишечного анастомоза. Выявленный нами дефект в анастомозе ушит, установлен дополнительный дренаж в область малого таза.



Рисунок 6. Дефект в анастомозе

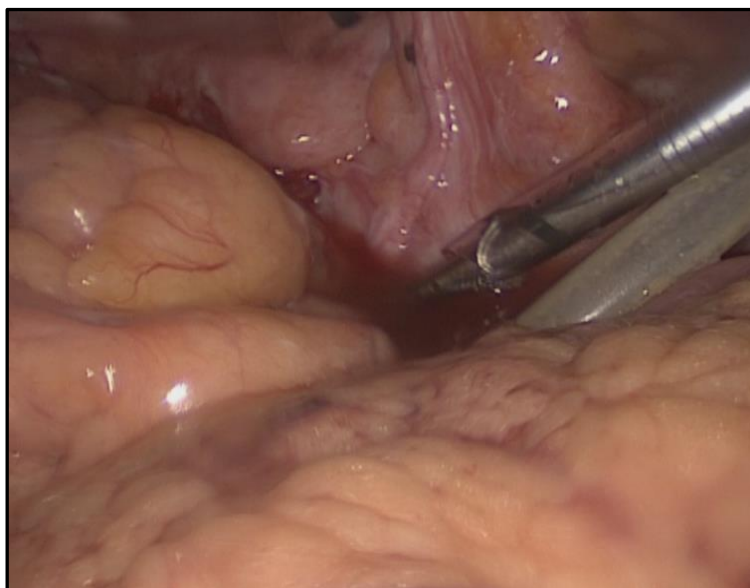


Рисунок 7. Дополнительное дренирование брюшной полости

Пациенты исследуемых групп после оперативного лечения в течение 6 мес. получали курсы адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX.

Статистическая обработка первичных данных производилась с помощью программного обеспечения Statsoft Statistica 10,0 в среде операционной системы Windows 10. Для первичной математико-статистической обработки полученных эмпирических данных использовались методы описательной статистики (расчет мер центральной тенденции и мер изменчивости), для оценки нормальности распределения использован W-критерий Шапиро-Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота и структура послеоперационных осложнений у больных раком толстой кишки в зависимости от хирургической тактики

Частота послеоперационных осложнений у больных основной и контрольной групп отражена в таблице 4.

Общее число послеоперационных осложнений в основной группе составило 34 (21,1%), а в контрольной группе – 22 (14,7%) и статистически значимо не отличалось между группами (рисунок 8).

В основной группе по сравнению с контрольной группой число осложнений, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) и дыхательной системы (12,54 против 2,7%, $p=0,001$), и тромбогеморрагических осложне-

ний (7,5 против 2,7%, $p=0,05$), было выше. Частота осложнений, связанных с удалением онкологического препарата, была, напротив, выше в контрольной группе (9,3 против 1,2%, $p=0,001$) (рисунок 8).

Таблица 4 – Частота послеоперационных осложнений у больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, n=161		Контрольная группа, n=150		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Госпитальные осложнения	34	21,1	22	14,7	0,14
Осложнения, связанные с ССС и дыхательной системой	20	12,4	4	2,7	0,001
Тромбогеморрагические осложнения	12	7,5	4	2,7	0,05
Осложнения, связанные с удалением препарата	2	1,2	14	9,3	0,001

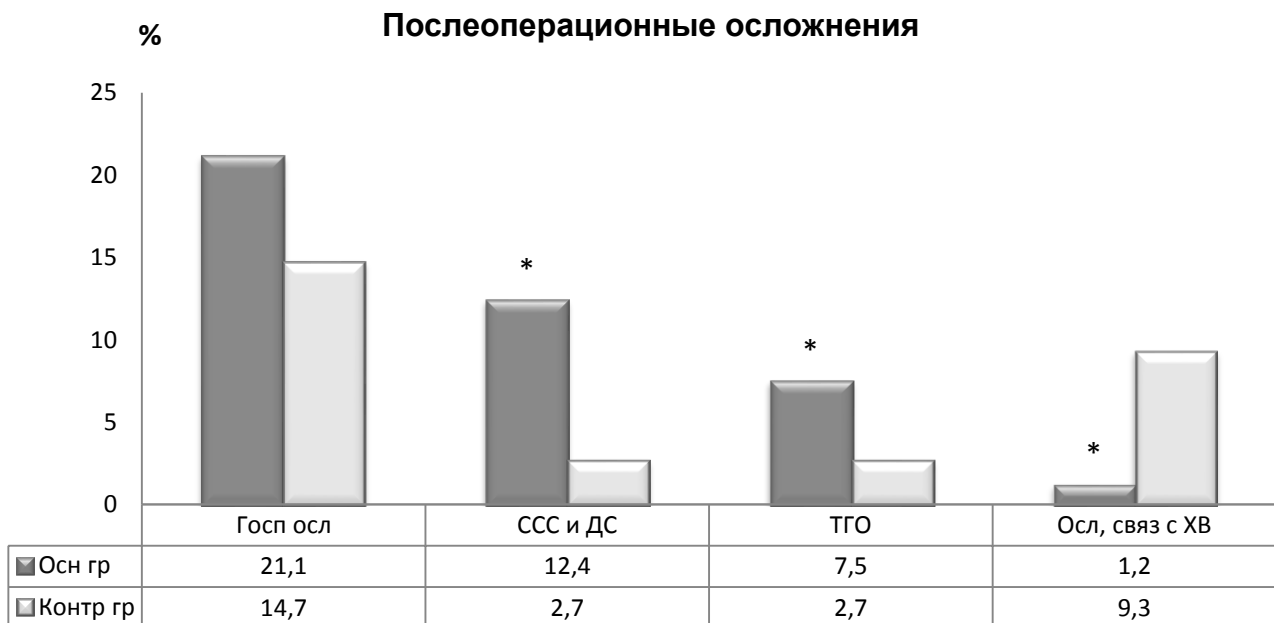


Рисунок 8. Частота послеоперационных осложнений у больных основной и контрольной групп. * – достоверные различия между основной и контрольной группами, $p<0,05$

В основной группе по сравнению с контрольной группой число осложнений, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) и дыхательной системы (12,54 против 2,7%, $p=0,001$), и тромбогеморрагических осложнений (7,5 против 2,7%, $p=0,05$), было выше. Частота осложнений, связанных с

удалением онкологического препарата, была, напротив, выше в контрольной группе (9,3 против 1,2%, $p=0,001$) (рисунок 8).

Структура послеоперационных осложнений у больных основной и контрольной групп отражена в таблице 5.

Таблица 5 – Структура послеоперационных осложнений у больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, n=161		Контрольная группа, n=150		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Пневмония	7	4,3	1	0,7	0,04
Острый инфаркт миокарда	2	1,2	1	0,7	0,60
ТЭЛА	3	1,9	0	0	0,09
Мезентериальный тромбоз	0	0	1	0,7	0,29
Тромбозы глубоких вен	9	5,6	3	2,0	0,10
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	0,6	0	0	0,33
Гипертонический криз	4	2,5	0	0	0,05
Аритмии	8	5,0	2	1,3	0,08
Инфекционные раневые осложнения в месте вмешательства	0	0	7	4,7	0,007
Острая ранняя спаечная кишечная непроходимость	0	0	1	0,7	0,29
Внутрибрюшное кровотечение	1	0,6	2	1,3	0,52
Перитонит, связанный с несостоятельностью анастомозов	1	0,6	4	2,7	0,16
Релапаротомия	0	0	7	4,7	0,007
Повторная лапароскопия	3	1,9	0	0	0,09
Желчный затек	1	0,6	0	0	0,29
Эвентерация	0	0	5	3,3	0,02
Госпитальная летальность	5	3,1	6	4,0	0,7

В основной группе по сравнению с контрольной группой на госпитальном этапе достоверно чаще ($p<0,05$) встречались пневмония, гипертонический криз, имела место тенденция к возрастанию ($p<0,1$) числа аритмий, тромбозов глубоких вен, ТЭЛА. Инфекционные раневые осложнения в месте вмешательства, релапаротомия, эвентерация, напротив, чаще имели место в контрольной группе.

Лапароскопические операции, как минимально инвазивное хирургическое вмешательство, по сравнению с традиционными «открытыми» хирургическими операциями имеют преимущества, состоящими в снижении объема кровопотери, ограничении болевого синдрома, сокращении пребывания пациентов в больнице и более быстром восстановлении организма после операции (Кит О.И. и соавт., 2012). Совершенствование хирургических инструментов, видеотехнологического пособия и лапароскопического оборудования значительно ускорили развитие лапароскопической хирургии. Однако, при лапароскопических хирургических вмешательствах существуют недостатки, связанные с необходимостью наложения пневмоперитонеума, что может привести к различным осложнениям жизненно важных функциональных систем организма.

Негативные последствия карбоксиперитонеума связаны с повышением внутрибрюшного давления и изменениями состава крови, происходящими вследствие всасывания углекислого газа в кровоток. Побочные эффекты карбоксиперитонеума, кроме высокой концентрации углекислого газа в кровотоке, обусловлены давлением на диафрагму и сосуды забрюшинного пространства, нарушением органного кровотока. Углекислый газ в брюшной полости при лапароскопических операциях оказывает равномерное давление во всех направлениях, вызывая компрессию органов брюшной и грудной полости, а также непосредственное воздействие на париетальную и висцеральную брюшину. Проблеме внутрибрюшной гипертензии в последнее время уделяется большое внимание. В норме внутрибрюшное давление колеблется в диапазоне 0–5 мм рт. ст.

Между тем, после наложения карбоксиперитонеума при неосложненных абдоминальных операциях внутрибрюшное давление может повышаться до 15 мм рт. ст. При этом, даже умеренное повышение внутрибрюшного давления до 10 мм рт. ст. способно оказывать негативное влияние на функции различных органов и систем, способствуя развитию дыхательной и сердечной недостаточности.

Используя методы доказательной медицины, было установлено, что у больных метастатическим РТК при выполнении лапароскопических операций в основной группе по сравнению с традиционными открытыми операциями в

контрольной группе относительный риск осложнений, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы ($OR=4,7$, $p=0,001$), тромбозоморрагических осложнений ($OR=2,8$, $p=0,05$), аритмий ($OR=3,73$, $p=0,07$) был высоким, а осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, – низким ($OR=0,13$, $p=0,001$) (таблица 6).

Таблица 6 – Параметры относительного риска развития послеоперационных осложнений у больных основной группы по сравнению с контрольной группой

Фактор	ОР	ДИ ОР	ДК	p
Госпитальные осложнения	1,44	0,8-2,6	1,58	$\chi^2=2,2$, $p=0,14$
Осложнения, связанные с ССС и дыхательной системой	4,7	1,6-14,0	6,68	$\chi^2=10,4$, $p=0,001$
Тромбозоморрагические осложнения	2,8	0,9-8,9	4,46	$\chi^2=3,7$, $p=0,05$
Аритмические осложнения	3,73	0,8-17,8	5,71	$\chi^2=3,3$, $p=0,07$
Осложнения, связанные с хирургическим вмешательством	0,13	0,03-0,6	-8,8	$\chi^2=10,4$, $p=0,001$

Примечание – ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ДК – диагностический коэффициент

Риск осложнений, связанных с патологией сердечно-сосудистой и дыхательной системы, после выполнения лапароскопических операций был самым высоким (рисунок 9).

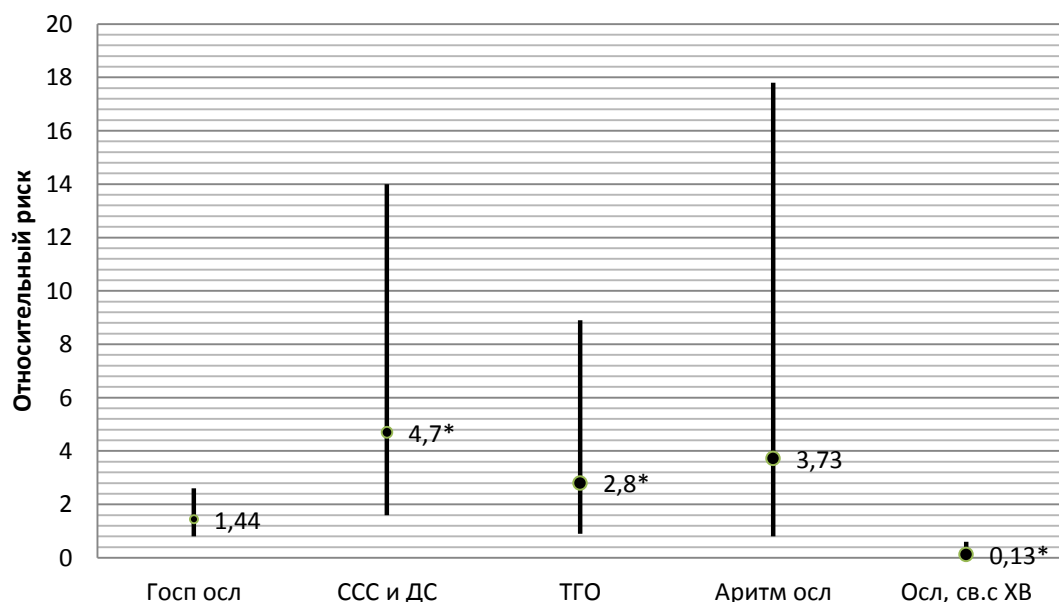


Рисунок 9. Относительный риск и диапазон доверительного интервала госпитальных осложнений (Госп осл), осложнений, связанных с сердечно-сосудистой и дыхательной системой (ССС и ДС), тромбозоморрагических осложнений (ТГО), аритмических осложнений (Аритм осл), осложнений, связанных с хирургическим вмешательством (Осл, св. с ХВ) у больных основной группы по сравнению с контрольной группой.

* – достоверное повышение риска при $p<0,05$

На развитие осложнений, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы, после лапароскопических операций у больных основной группы может влиять сопутствующая патология.

Алгоритм выбора хирургической тактики при лечении больных раком толстой кишки с учетом коморбидного состояния пациентов

Современная медицина, к сожалению, не готова к работе с мультиморбидными пациентами. Отсутствуют практические рекомендации, определяющие оптимальные схемы комплексного лечения при коморбидных состояниях, часто тактическое врачебное решение носит интуитивный характер и завершается полипрагмазией. Создание алгоритма по ведению больных РТК с отдаленными метастазами и коморбидными состояниями, имеет большую практическую ценность. В связи с этим, следующей целью нашей работы явилось определить комплекс исходных параметров состояния сердечно-сосудистой системы, которые сопряжены с развитием послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у больных с метастатическим РТК при лапароскопических операциях и помогут врачу при дооперационном исследовании определить группу риска для рекомендации хирургического вмешательства открытым доступом.

В конкретную задачу входило определить степень резерва компенсации имеющихся полиорганных нарушений с акцентом на кардиоваскулярную патологию с расчетом величины риска госпитальных и послеоперационных нехирургических осложнений у больных РТК и отдаленными метастазами.

Данная цель была достигнута путем использования ROC анализа. Для каждого изучаемого показателя у больных метастатическим РТК, характеризующего состояние сердечно-сосудистой системы и кардио-респираторного резерва, находили дифференциальную точку разделения (cut-off), при отклонении от которой со статистической значимостью, высокой диагностической чувствительностью и специфичностью, повышался риск развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений на госпитальном периоде наблюдения. В итоге были получены следующие результаты:

1. Ударный объем ЛЖ: точка cut-off 62 мл, УО ЛЖ больного ≤ 62 мл, то риск формируется с диагностической чувствительностью 87%, диагностиче-

ской специфичностью 80% и диагностической точностью 83%.

2. Миокардиальный стресс в систолу: точка cut-off 175 г/см², если $MCs \geq 175$ г/см², то риск формируется с диагностической чувствительностью 75%, диагностической специфичностью 71% и диагностической точностью 73%.

3. Индекс нагрузки объемом: точка cut-off 0,9 мл/г, если ИНО ЛЖ больного $\geq 0,9$ мл/г, то риск формируется с диагностической чувствительностью 72%, диагностической специфичностью 69% и диагностической точностью 70%.

4. Систолический резерв $\Delta UO_{\text{Вальс}}$ при пробе Вальсальвы: точка cut-off -32%, если $\Delta UO_{\text{Вальс}}$ при пробе Вальсальвы снижается на 32% и более, то риск формируется с диагностической чувствительностью 92%, диагностической специфичностью 85% и диагностической точностью 87%.

5. Диастолический резерв $\Delta E/A_{\text{Вальс}}$ при пробе Вальсальвы: точка cut-off -8,5%, если $\Delta E/A_{\text{Вальс}}$ при пробе Вальсальвы снижается на 8,5% и более, то риск формируется с диагностической чувствительностью 88%, диагностической специфичностью 83% и диагностической точностью 85%.

6. Баллы оценки риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману: точка cut-off 25 баллов, если баллы 25 и более, то риск формируется с диагностической чувствительностью 87%, диагностической специфичностью 86% и диагностической точностью 86%.

Каждый установленный у больного метастатическим РТК фактор риска увеличивает вероятность развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений при лапароскопических вмешательствах, а отсутствие фактора риска уменьшает такую вероятность. Для каждого фактора риска при его наличии и отсутствии рассчитывали диагностический коэффициент (таблица 7).

У каждого больного в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска определяли ДК, а затем вычисляли алгебраическую сумму диагностических коэффициентов. Если сумма диагностических коэффициентов 45 и более, то принимается решение о наличии высокого риска развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений после лапароскопических операций, а если сумма диагностических коэффициентов меньше 45, то риск развития

осложнений низкий. Диагностическая чувствительность метода 86,2% и специфичность 84,2%, диагностическая точность 85,1%.

Точку разделения общей суммы диагностических коэффициентов и параметры чувствительности и специфичности прогностической модели определяли методом ROC анализа. Кривая ROC анализа представлена на рисунке 10.

Таблица 7 – Прогностическая таблица диагностических коэффициентов (ДК) дооперационной оценки риска развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений при лапароскопических вмешательствах у больных метастатическим РТК

№	Признак	Уровень изучаемого признака	Диагностический коэффициент
1	УО ЛЖ, мл	≤ 62	13,5
		> 62	-12,8
2	МСс, г/см ²	≥ 175	16,9
		< 175	-5,2
3	ИНО ЛЖ, мл/г	$\geq 0,9$	12,6
		$< 0,9$	-4,4
4	Систолический резерв $\Delta\text{УО}_{\text{Вальс}}$, %	≤ -32	16,3
		> 32	-9,9
5	Диастолический резерв $\Delta\text{Е}/\text{А}_{\text{Вальс}}$, %	$\leq -8,5$	14,0
		$> 8,5$	-9,8
6	Баллы оценки риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману	≥ 25	13,6
		< 25	-4,4

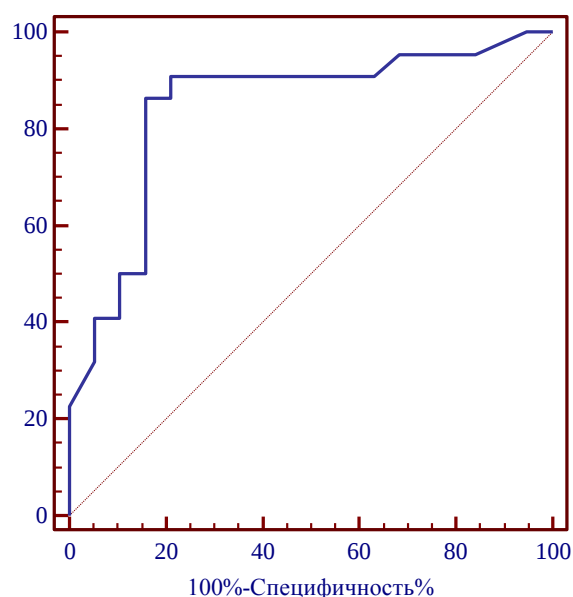


Рисунок 10. ROC-кривая полученной модели для определения риска развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений после лапароскопических операций у больных раком толстой кишки

Особенности иммунного статуса больных после открытых и лапароскопических операций

Разнонаправленность изменений некоторых показателей В- и NK-клеточных звеньев у больных основной и контрольной групп. Выявленное нами повышение содержания В (CD19+)-лимфоцитов после лапароскопической операции может являться фактором положительного прогноза раннего послеоперационного периода, поскольку с В-клеточный иммунитет во многом обеспечивает противoinфекционную защиту, что особенно важно при вмешательствах на богатых бактериальной микрофлорой органах.

Снижение процентного содержания натуральных киллеров, обнаруженное нами у больных обеих групп в послеоперационном периоде, по-видимому, является следствием стресса, к которому особенно чувствительна эта популяция лимфоцитов, а, возможно, и перераспределением из периферической крови в ткани. При этом следует отметить более значительную сохранность функциональной активности этих клеток у больных после лапароскопических операций, о чем можно судить по повышению NK-клеток экспрессирующих CD335, а также по отсутствию снижения процента клеток, содержащих Granzyme B, в отличие от наблюдаемого после открытых операций. Granzyme B является одним из основных ферментов, содержащихся в гранулах NK-клеток и обеспечивающих разрушение опухолевых клеток-мишеней, следовательно, его сохранность говорит об отсутствии угнетения столь важной функции, как цитотоксичность, после лапароскопической операции. CD335 (NKp46) известен как маркер активации натуральных киллеров; недавно было показано, что с уровнем его экспрессии связана дегранулирующая активность этих клеток, обеспечивающая их литический эффект по отношению к опухолевым клеткам-мишеням (Муругин В.В. и соавт., 2012). Таким образом, маркеры, характеризующие функциональную активность, а именно, способность NK-клеток к дегрануляции, так и уровень гранзима В оказались на более высоком уровне у больных, прооперированных с применением лапароскопического подхода по сравнению с открытой операцией.

Итак, на основании проведенных исследований показателей иммунного статуса в динамике послеоперационного периода у больных генерализован-

ным колоректальным раком после открытых и лапароскопических операций, установлено более щадящее действие последних на основные звенья иммунной системы.

При проведении оперативных вмешательств происходят события и процессы, способные оказать влияние на сывороточные уровни цитокинов: стресс, приводящий к выбросу кортикостероидов и катехоламинов, применение ингаляционных и внутривенных средств для наркоза, антибиотиков, снижение нутритивных функций, особенно при операциях на желудочно-кишечном тракте, травматизация тканей с выходом из них тканевых факторов, кровопотеря, гемотрансфузии и пр., приводящие к иммунологическому дисбалансу.

Следствием дисбаланса цитокинов в раннем послеоперационном периоде может быть развитие осложнений, прежде всего, инфекционно-воспалительных, однако, при операциях по поводу онкологических заболеваний операционный стресс, подавляя иммунитет, создает также условия для локального и системного прогрессирования онкологических процессов.

В нашей работе была дана оценка сывороточных уровней ряда про- и противовоспалительных цитокинов в динамике послеоперационного периода до и после лапароскопических и открытых операций. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Динамика содержания цитокинов в сыворотках больных основной и контрольной групп, пг/мл

Показатель	Вид операции					
	лапароскопическая			открытая		
	до операции	1-е сут. п/о	7-е сут. п/о	до операции	1-е сут. п/о	7-е сут. п/о
IL-1β	2,9±0,5	7,0±1,1*	2,8±0,5	2,3±0,4	5,3±0,9*	2,5±0,5
IL-1RA	844±199	4766±567**	1816±258* **	782±87	3204±346*	3928±433*
IL-6	14,95±3,0	75,4±11,5*	13,3±2,3**	11,3±2,5	72,5±13,4*	21,3±3,0*
IL-8	10,7±2,7	31,7±4,3*	27,5±2,5*	16,3±3,2	32,5±4,4*	32,7±3,8*
TNF-α	2,4±0,6	3,8±0,5	2,5±0,4	2,8±0,5	4,0±0,5	2,3±0,3
IL-10	5,8±0,8	39,2±6,7*	6,4±1,1	4,6±0,7	31,1±5,4	16,5±3,3* **

Примечание. * – статистически достоверные отличия от показателя до операции; ** – статистически достоверные отличия от контрольной группы (p<0,05)

Как видно из таблицы 8, динамика изменения уровней сывороточных цитокинов у больных сравниваемых групп имеет ряд сходных черт, а также ряд различий. К первым относится типичное для послеоперационного периода резкое повышение содержания всех цитокинов в ранние сроки (1-е сут. после операции) с последующим снижением, иногда до предоперационного уровня. Вторые демонстрируются на основании неодинаковой скорости этого снижения у больных основной и контрольной групп. Так, обращает на себя внимание, что на 7-е сут. после операции у больных контрольной группы остается повышенным уровень IL-6, который к этому сроку нормализовался у больных основной группы. Аналогичная картина наблюдается и по уровню IL-10, который после открытой операции снижается медленнее, чем после лапароскопической, и на 7-е сутки после операции статистически достоверно превышает его. В этот же срок исследования количество IL-1RA у больных контрольной группы продолжает нарастать, тогда как у больных основной группы происходит его снижение. Описанные различия статистически достоверны ($p < 0,05$); подобная тенденция более быстрого снижения у больных основной группы отмечена также по уровню IL-8.

Сравнительный анализ циркулирующих опухолевых клеток у больных раком толстой кишки исследуемых групп

Проведенный анализ клинико-морфологических критериев и количества ЦОК у больных исследуемых групп на этапе до оперативного вмешательства выявил преобладание больных в возрасте старше 50 лет с уровнем ЦОК от 1 до 3 клеток и в основной, и в контрольной группах. Так, в основной группе доля больных в возрасте старше 50 лет с уровнем ЦОК 1–3 клетки составила 46,7% против 0% больных моложе 50 лет, в контрольной группе на их долю приходилось 33,3% и 6,7% соответственно. Доля больных основной группы старше 50 лет с количеством свыше 3 ЦОК составила 26,7% против 13,3% больных моложе 50 лет. На долю больных контрольной группы с уровнем ЦОК свыше 3 клеток в возрасте до 50 лет приходилось 0%, против 46,7% больных старше 50 лет.

Доля мужчин, с выявленными ЦОК и в основной и в контрольной группах преобладала, составив 66,7% и 60%, соответственно, тогда как на долю женщин в основной группе приходилось 20%, в контрольной – 26,7%. Отношение мужчины:женщины с уровнем ЦОК от 1 до 3 клеток в основной группе со-

ставило 6:1, против 5:1 в контрольной. Менее выраженные различия наблюдались среди больных с уровнем ЦОК свыше 3 клеток, где соотношение мужчины:женщины в основной группе соответствовало 2:1, тогда как в контрольной – 4:3.

Преобладающими, с уровнем ЦОК от 1 до 3 клеток, в основной группе являлись опухоли нисходящей ободочной (20%) и сигмовидной кишки (13,3%), тогда как в контрольной группе одинаково часто по 13,3% уровень ЦОК 1–3 наблюдался у больных раком поперечно-ободочной кишки и сигмовидной кишки. Наиболее часто, в 20% случаев уровень ЦОК свыше 3 клеток отмечен у больных раком сигмовидной кишки основной и контрольной групп, и больных раком нисходящей ободочной кишки.

В 5,5 раза чаще ЦОК у больных исследуемых групп выявлены при низкодифференцированных опухолях, при этом доля больных основной и контрольной групп с уровнем ЦОК от 1 до 3 клеток при низкодифференцированных опухолях в 6 и 5 раз, соответственно, превосходила аналогичный показатель при умереннодифференцированных опухолях. Тогда как при уровне ЦОК свыше 3 клеток в 5 и 6 раз чаще опухолевые клетки выявлены при низкодифференцированных опухолях в сравнении с умеренно-дифференцированными опухолями основной и контрольной групп.

Сравнительное исследование ЦОК на дооперационном этапе выявило одинаковое количество больных основной и контрольной групп, по 13,3%, в крови которых опухолевые клетки отсутствовали. На долю больных с количеством ЦОК в пределах референсных значений от 1 до 3 клеток в основной группе приходилось 46,7%, против 40% контрольной. Количество больных с уровнем ЦОК выше 3 клеток у больных контрольной группы несколько превышало показатели основной, составив соответственно 46,7 и 40,0%.

Исследование ЦОК на этапе мобилизации препарата выявило уменьшение в 3 раза количества больных, в крови которых опухолевые клетки не были выявлены с 20% при проведении лапароскопического вмешательства, против 6,7% при полостной операции. Отмечено снижение в 1,3 раза, с 53,3 до 40%, и повышение в 2 раза, с 26,7 до 53,3%, доли больных контрольной группы с уровнем ЦОК 1–3 клетки и свыше 3 клеток, в сравнении с основной группой.

Проведенный сравнительный анализ количества ЦОК у больных исследуемых групп на этапах исследования показал, что исходные показатели средних значений опухолевых клеток до оперативного вмешательства в основной и контрольной группах находились практически на одинаковом уровне и составили $11,1 \pm 7,6$ и $12,2 \pm 9,2$ соответственно.

При проведении лапароскопической операции на этапе мобилизации препарата у больных основной группы отмечено снижение в 2,4 раза среднего количества ЦОК в крови в сравнении со значениями больных контрольной группы (с $12,7 \pm 9,1$ при полостной операции против $5,3 \pm 3,3$ при лапароскопической). Наиболее выраженные изменения количества ЦОК, хотя и не имеющие достоверной разницы, отмечены на 7-е сутки у больных основной группы, где их средние значения в 9,8 раз снижались в сравнении со значениями больных контрольной группы (с $14,7 \pm 10,4$ больных контрольной группы, против $1,5 \pm 0,8$ больных основной группы).

Прогностическая модель оценки риска дальнейшего прогрессирования заболевания на основе комплексного анализа клинических, иммуногистохимических, генетических результатов исследования, детекции циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови у больных раком толстой кишки

Для комплексного анализа вклада клинических, иммуногистохимических, генетических и морфологических результатов исследования в развитие рецидивов заболевания у больных с метастатическим раком толстой кишки был проведен факторный анализ. Факторный анализ относится к методам снижения размерности, то есть выделения из всей совокупности признаков тех, которые действительно влияют на изменение зависимой переменной. Либо выделяются группировки сходно влияющих на изменение зависимой переменной различных признаков. Некоторые из факторов являются общими для нескольких комплексов признаков, некоторые характерно проявляют себя только в одном комплексе. Те признаки, которые проявляют себя с высокой факторной нагрузкой в одном комплексе, ортогональны и не вносят вклад в ковариацию переменных, а общие признаки для многих комплексов как раз и формируют ковариацию (содружество). Задачей факторного анализа является как раз восстановление ис-

ходной факторной структуры, исходя из наблюдаемой структуры ковариации переменных. То есть метод факторного анализа позволяет выделить скрытые переменные, по которым можно судить о вкладе различных механизмов в формирование рецидивов заболевания.

В общую модель факторного анализа дальнейшего прогрессирования заболевания было включено 11 количественных и качественных параметров, для которых ранее было установлено статистически значимое сопряжение: множественные метастазы в печени, число лимфоузлов более 12, статус Т4, частичная кишечная непроходимость, мутации гена RAS, мутации гена TP53, выраженная экспрессия Ki-67, гистотип опухоли G3, проведение открытых операций, число ЦОК в периферической крови до операции, на 7 день после операции.

В таблице 9 в многомерном пространстве отражены коэффициенты корреляции, которые изменяются в диапазоне $[-1;1]$. Отрицательный и положительный знак перед коэффициентом свидетельствовал о направленности влияния на результат. Факторная нагрузка, превышающая 0,7, является значимой для формирования патологии (Кит О.И., Колесников В.Е. и соавт., 2018).

Таблица 9 – Факторная структура признаков, влияющих на дальнейшее прогрессирование заболевания

Показатель	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Множественные метастазы в печени	0,72	0,57	0,78
Число лимфоузлов более 12	0,69	0,71	0,45
Статус Т4	0,81	0,74	0,46
Частичная кишечная непроходимость	0,55	0,37	0,46
Мутации гена RAS	0,61	0,72	0,73
Мутации гена TP53	0,46	0,45	0,53
Выраженная экспрессия Ki-67	0,82	0,78	0,81
Гистотип G3	0,89	0,76	0,72
Открытые операции	0,63	0,61	0,65
Число ЦОК до операции	0,68	0,76	0,71
Число ЦОК через 7 дней после операции	0,75	0,77	0,68
Дисперсия, %	40,5	28,3	18,9

В представленной факторной модели ведущий фактор (Factor 1), обеспечивающий 40,5% от общей дисперсии, а следовательно, в большей мере влияющий на дальнейшее прогрессирование заболевания, объединил факторы с высокой факторной нагрузкой в следующем комплексе: размеры опухоли T4, множественные метастазы в печени, выраженная экспрессия Ki-67, гистотип опухоли G3, число ЦОК в периферической крови через 7 дней после операции.

Фактор 2 (28,3% от общей дисперсии) занимал второе по значимости место и определял достоверное и выраженное влияние дополнительно таких факторов, как наличие пораженных лимфоузлов более 12, мутаций гена RAS, числа ЦОК в периферической крови до операции. Статус опухоли T4, выраженная экспрессия Ki-67, гистотип опухоли G3, число ЦОК через 7 дней после операции были коварианты или содружественны с фактором 1.

Фактор 3 (18,9%) представлял третье место по значимости и включал такие ковариантные категориальные и количественные переменные, как множественные метастазы в печени, мутации гена KRAS, выраженная экспрессия Ki-67, гистотип опухоли G3, число циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови до операции.

Общая сумма частных дисперсий трех факторов составила 87,7%, то есть в преобладающем числе случаев обуславливала развитие рецидивов заболевания.

Проведение однофакторного логарифмического рангового анализа и многофакторного анализа с соотношением вероятности, результаты которых представлены в таблице 10, показало, что некоторые факторы потеряли свою независимость при комплексном изучении.

Однофакторный логарифмический ранговый анализ показал, что наличие таких факторов, как множественные метастазы в печени, число пораженных лимфоузлов более 12, глубина инвазии T4, частичная кишечная непроходимость, мутации гена RAS, TP53, выраженная экспрессия Ki-67, гистотип G3, число ЦОК через 7 дней после операции более 3 являлись основаниями для неблагоприятного прогноза. Однако, число пораженных узлов более 12, частичная кишечная непроходимость, мутации гена TP53, тип хирургического вмеша-

тельства (открытые операции или лапароскопические), наличие ЦОК в крови до операции более 3 потеряли свою независимость и имели неблагоприятное прогностическое влияние только при комплексировании с другими факторами.

Таблица 10 – Сравнительная оценка критериев методом рангового анализа

Показатель	Значения р	
	Однофакторный логарифмический ранговый анализ	Многофакторный анализ, соотношение вероятности
Множественные метастазы в печени	0,004	0,001
Число лимфоузлов более 12	0,02	0,128
Статус Т4	<0,0001	<0,0001
Частичная кишечная непроходимость	0,03	0,473
Мутации гена RAS	0,02	0,03
Мутации гена TP53	0,05	0,136
Выраженная экспрессия Ki-67	<0,001	<0,001
Гистотип G3	<0,0001	<0,0001
Открытые операции	0,127	0,564
Число ЦОК до операции	0,372	0,274
Число ЦОК через 7 дней после операции	0,04	0,05

Результаты ковариантного анализа, представленные в таблице 11, позволили оценить вклад комплексного сочетания нескольких признаков в развитие рецидивов у больных РТК. Сочетание трех признаков: размера опухоли Т4, статуса RAS и множественных метастазов в печени – было самым значимым ($F=123,4$ и $p<0,0001$) для дальнейшего прогрессирования заболевания.

Таблица 11 – Результаты ковариантного анализа влияния одновременно выявляемых факторов на развитие дальнейшего прогрессирования заболевания у больных РТК

Комплекс факторов	F	p
Т4* статусKRAS*множ. mts в печени	123,4	<0,0001
3 ⁺ Ki-67*G3*число ЦОК _{7 дн}	101,4	<0,0001

На втором месте по значимости было сочетание таких факторов, как выраженная экспрессия Ki-67, гистотип G3, число ЦОК через 7 дней после опера-

ции более 3 ($F=101,4$ и $p<0,0001$).

Для индивидуального расчета риска дальнейшего прогрессирования заболевания, методом ROC анализа и путем расчета диагностических коэффициентов была создана диагностическая таблица (таблица 12).

Таблица 12 – Прогностическая таблица диагностических коэффициентов (ДК) оценки риска дальнейшего прогрессирования заболевания у больных метастатическим РТК

№	Признак	Уровень изучаемого признака	Диагностический коэффициент
1	Глубина инвазии T4	Наличие	15,7
		Отсутствие	-10,6
2	Метастазы в печени	Единичные	-9,2
		Множественные	13,2
3	Выраженная экспрессия Ki-67 (3+++)	Наличие	14,7
		Отсутствие	-10,5
4	Гистотип G3	Наличие	13,9
		Отсутствие	-12,7
5	Число ЦОК в периферической крови через 7 дней после операции	≥ 10	11,4
		Менее 10	-7,2
6	Мутации гена KRAS	Наличие	10,5
		Отсутствие	-5,7
7	Тип операции	Лапароскопические	7,8
		Открытые	-2,3

Каждый установленный у больного метастатическим РТК фактор риска увеличивает вероятность дальнейшего прогрессирования заболевания, а отсутствие фактора риска уменьшает такую вероятность. Для каждого фактора риска при его наличии и отсутствии рассчитывали диагностический коэффициент. У каждого больного в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска определяли ДК, а затем вычисляли алгебраическую сумму диагностических коэффициентов. Если сумма диагностических коэффициентов 45 и более, то делается заключение о наличии высокого риска дальнейшего прогрессирования заболевания, а если сумма диагностических коэффициентов меньше 45, то риск развития умеренный. Диагностическая чувствительность метода 87,2%, специфичность 82,5%, диагностическая точность 84,4%.

Точку разделения общей суммы диагностических коэффициентов и параметры чувствительности и специфичности прогностической модели определяли методом ROC анализа.

Общую выживаемость больных основной и контрольной групп прослеживали в течение 24 мес. после операции. На рисунке 11 представлена 2-летняя динамика кумулятивной выживаемости (оценка по Каплану-Мейеру) больных метастатическим РТК после традиционных открытых операций.

В течение 24 мес. после хирургического вмешательства доля выживания в контрольной группе снижалась с 1,0 до 0,14 (рисунок 11). Первые 10 мес. после хирургического воздействия кривая Каплана-Мейера плавно снижалась с 1 до 0,78, а после указанного периода снижение общей выживаемости происходило с высоким градиентом снижения от 0,78 до 0,13. Следовательно, переломным моментом, сопровождающимся снижением общей выживаемости, были 10 мес. после операции. Медиана дожития больных с метастатическим РТК после традиционных операций составила 15,8 мес. Межквартильный диапазон (между 25%- и 75%-ным перцентилем) или интервал вокруг медианы, который содержит 50% наблюдений, имел границы от 10,7 до 20,95 мес.

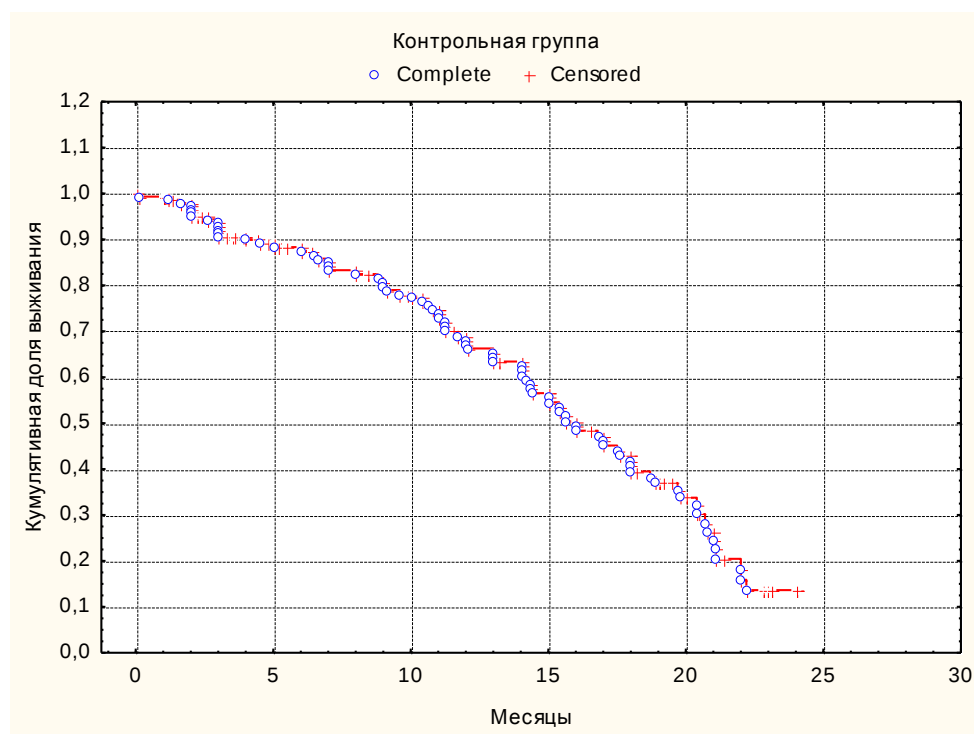


Рисунок 11. Общая выживаемость больных контрольной группы в течение двух лет после операции. Complete – летальный исход, Censored – незавершенный случай

Двухлетняя динамика кумулятивной выживаемости больных основной группы представлена на рисунке 12.

За 24 мес. после лапароскопических операции кумулятивная доля выживаемости снижалась от 1,0 до 0,23. Плавное снижение вероятности выживания по оценкам Каплана-Мейера до 0,77 наблюдалось до 13 мес. с последующим градиентным снижением функции до 0,2. Медиана дожития больных с метастатическим РТК после лапароскопических операций составила 17,4 мес. Межквартильный диапазон имел границы от 12,5 до 20,86 мес.



Рисунок 12 Общая выживаемость больных основной группы в течение двух лет после операции. Complete – летальный исход, Censored – незавершенный случай

Подводя итоги изучения общей выживаемости больных метастатическим РТК в группах с применением лапароскопической оперативной и традиционной открытой техники, необходимо отметить, что эндовидеохирургический подход сопровождался повышением общей выживаемости пациентов.

В современной медицине концепция персонализации выходит на первый план. Таким образом, развитие здравоохранения идет согласно пяти принципам: предиктивность, превентивность, партисипативность, персонализация и прецизионность.

Наличие у онкологических пациентов коморбидной патологии требует дальнейшего развития принципов прецизионности, которые позволят учесть все возможные факторы, влияющие на результаты лечения. Несомненно, кардиоонкология – это та новая научная область знания, которая позволит сократить число осложнений после лапароскопических вмешательств.

Таким образом, с учетом всего вышесказанного, следует считать лапароскопические операции «золотым стандартом» для операций по поводу рака ободочной и прямой кишки с метастазами в печень с учетом принципов прецизионности, определенных в нашей работе.

ВЫВОДЫ

1. Использование лапароскопического доступа с комплексом разработанных хирургических методик позволило достоверно ($p < 0,05$) сократить число хирургических осложнений в основной группе (1,8%) по сравнению с контрольной (12,8%).

2. Применение лапароскопического доступа в хирургии метастатического колоректального рака достоверно ($p < 0,05$) сократило число инфекционных раневых осложнений (4,7% в контрольной группе, не было основной, $p < 0,01$) и эвентираций (3,3% в контрольной, не было основной группы, $p < 0,05$) в основной группе по сравнению с контрольной.

3. Установлено, что уровень детекции ЦОК в периферической крови через 7 дней после операции статистически значимо влиял только на сроки дальнейшего прогрессирования заболевания. β -стандартизированный коэффициент регрессии, оценивающий силу влияния показателя, имел высокое значение 2,33 ($p = 0,003$), а статистика Вальда (8,7) отражала значимость коэффициента для вывода о достоверном влиянии.

4. Как в основной, так и в контрольной группе обнаружено статистически значимое сопряжение между мутациями в гене RAS и повышением числа ЦОК в периферической крови. Коэффициент взаимной сопряженности составил 0,533 ($p = 0,003$) и свидетельствовал о высоком уровне ассоциации двух признаков.

5. Проведенные исследования достоверно доказали, что лапароскопические вмешательства в меньшей степени нарушают активность различных

звеньев иммунитета, что проявилось в достоверном увеличении уровня активированных (CD3+CD8+CD38+) лимфоцитов (основная группа – $7,05 \pm 1,1$, контрольная группа – $2,7 \pm 0,4$, $p < 0,05$) и динамике уровня цитокинов на 7-е сутки послеоперационного периода (IL-1RA основная группа – 1816 ± 258 , контрольная – 3928 ± 433 , $p < 0,05$; IL-10 основная группа – $6,4 \pm 1,1$, контрольная – $16,5 \pm 3,3$, $p < 0,05$).

6. Установлено, что у больных метастатическим РТК при выполнении лапароскопических операций в основной группе по сравнению с традиционными открытыми операциями в контрольной группе относительный риск осложнений, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы (OR=4,7, $p=0,001$), тромбгеморрагических осложнений (OR=2,8, $p=0,05$), аритмий (OR=3,73, $p=0,07$) был высоким, а осложнений, связанных с самым хирургическим вмешательством, – низким (OR=0,13, $p=0,001$).

7. Достоверно доказано негативное влияние лапароскопических вмешательств на сердечно-сосудистую коморбидную патологию, проявляющуюся в том, что осложнения развивались чаще у пациентов с высоким исходным риском по Lee (80 против 45%) ($p=0,01$) в отличие от контрольной группы. Среди пациентов основной группы, у которых развились послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения, низкий риск не встречался, а промежуточный риск наблюдался у 20% больных. У больных контрольной группы связь между развитием послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и исходным риском сердечно-сосудистых осложнений по Lee отсутствовала.

8. У больных основной группы связь между развитием послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и исходным классом риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману была статистически значимой ($p=0,0004$). У больных РТК при лапароскопических операциях сердечно-сосудистые осложнения развивались чаще у пациентов с высоким исходным классом риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману. Среди пациентов основной группы, у которых развились послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения, IV класс риска встречался в 70%, III – в 25%, II – в 5%. Коэффициент контингенции ($=0,32$) отражал выраженную связь между признаками.

9. У больных раком ободочной и прямой кишки с метастатическим поражением в основной группе по сравнению с контрольной выживаемость была статистически значимо выше: логарифмический ранговый критерий составил 2,11 при $p=0,035$, критерий Вилкоксона-Гехана 2,64 при $p=0,01$ и F-критерий Кокса был 2,05 при $p=0,0003$. Основное различие кумулятивной доли выживания формировалось с 8 по 18 мес. после операции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- При развитии интраабдоминальных осложнений, требующих хирургического вмешательства, рекомендуем выполнять диагностическую лапароскопию и, при возможности, выполнять дальнейшее вмешательство из лапароскопического доступа.

- Для определения риска дальнейшего прогрессирования заболевания рекомендуем использовать разработанную нами диагностическую модель, прогностическая таблица которой использует следующие диагностические коэффициенты: глубина инвазии T4, метастазы в печени, выраженная экспрессия Ki-67 (3+++), гистотип G3, число ЦОК в периферической крови через 7 дней после операции (≥ 10 , < 10), мутации гена RAS, тип операции (лапароскопические, открытые).

- При планировании лапароскопической операции рекомендуем особое внимание уделять наличию у пациента сопутствующей кардиологической патологии, требующей в таком случае особого алгоритма обследования с определением следующих показателей: ударного объема левого желудочка, миокардиального стресса в систолу, индекса нагрузки объемом, систолического резерва $\Delta UO_{\text{Вальс}}$ при пробе Вальсальвы, диастолического резерва $\Delta E/A_{\text{Вальс}}$ при пробе Вальсальвы, баллов оценки риска сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лапароскопические хирургические вмешательства в хирургии рака толстой и прямой кишки / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, В.Е. Колесников, Н.В. Солдаткина, Д.А. Харагезов, А.В. Дашков // Тюменский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 49-50.

2. Малоинвазивные технологии в комбинированном лечении колоректального рака с метастазами в печень / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, В.Е. Колесников, Ф.Н. Гречкин, А.В. Дашков // «Наука и образование в жизни современного общества». Материалы Международной научно-практич. конф. Сборник научных трудов. – 2012. – С. 56-58.
3. Рецидивы рака прямой кишки и методы их предупреждения / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, В.Х. Анапалян, В.А. Донцов, В.Е. Колесников, Д.С. Петров, Е.М. Непомнящая // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2012. – Вып. 20, № 22 (141). – С.61-64.
4. Малоинвазивные технологии в комплексном лечении колоректального рака с метастазами в печень / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, В.Е. Колесников, Н.В. Солдаткина, Д.А. Харагезов, В.А. Донцов // Колопроктология. – 2012. – №2 (40). – С. 17-20.
5. Лапароскопические вмешательства в комбинированном лечении колоректального рака с метастазами в печень / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, В.Е. Колесников, Н.В. Солдаткина, // Материалы пленума правления общества эндоскопических хирургов России. – Ростов н/Д., 2012. – С.13-14.
6. Опыт применения видеоторакоскопии в онкологической практике / О.И. Кит, Г.З. Сергостьянц, В.Е. Колесников, Т.Г. Айрапетова, П.А. Анистратов // Материалы пленума правления общества эндоскопических хирургов России. – Ростов н/Д., 2012. – С.14-15.
7. Возможности лапароскопии в хирургии колоректального рака / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, В.Е. Колесников, Н.В. Солдаткина, Д.А. Харагезов, А.В. Дашков, Ф.Н. Гречкин // Известия ВУЗ. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2013. – № 2. – С. 90-93.
8. Лапароскопические вмешательства в комбинированном лечении колоректального рака с метастазами в печень / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, В.Е. Колесников, Н.В. Солдаткина, Д.А. Харагезов // Евразийский онкологический журнал. Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, г. Казань. – 2014. – № 3(03). – С.482.
9. Лапароскопические вмешательства в хирургии колоректального ра-

ка / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, В.Е. Колесников, Н.В. Солдаткина, Д.А. Харагезов // Евразийский онкологический журнал. Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, г. Казань. – 2014. – № 3(03). – С.482-483.

10. Малоинвазивные технологии в комплексном лечении колоректального рака с метастазами в печень /О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, В.Е. Колесников и др. // Колопроктология. Материалы Всероссийской конф. «Актуальные проблемы колопроктологии». – Смоленск, 2014. – № 3(49) (приложение). – С. 65-66.

11. Лапароскопическая комбинированная резекция сигмовидной кишки, пангистерэктомия с удалением препарата через культю влагалища / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, В.Е. Колесников, Н.В. Солдаткина, Д.А. Харагезов, О.Ю. Каймакчи // Хирургический журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 11. – С. 63-65.

12. Лапароскопическая хирургия колоректального рака / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, В.Е. Колесников, Н.В. Солдаткина // Тезисы XII Съезд хирургов России. Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г. Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2015. – №2. – С. 852-853.

13. Малоинвазивный доступ комбинированных оперативных вмешательств при метастатическом колоректальном раке / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, В.Е. Колесников // Тезисы XII Съезд хирургов России, Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г. Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2015. – №2. – С.853-854.

14. Лапароскопические комбинированные оперативные вмешательства при метастатическом колоректальном раке / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, В.Е. Колесников, Д.А. Харагезов // Колопроктология. – 2015. – № 4 (54). – С. 19-23.

15. Аппаратный межкишечный анастомоз при колоректальном раке: непосредственные результаты / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, Е.Н. Колесников, Д.А. Харагезов, В.Е. Колесников, М.А. Кожушко // Колопроктология. – 2016. – №1 (55). – С. 48-53.

16. Лапароскопические вмешательства при колоректальном раке / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, В.Е. Колесников, Д.А. Харагезов // Тезисы

II онкологического форума юга России, посвященный 85-летию Ростовского научно-исследовательского онкологического института. 31.10-01.11.2016. – С.46.

17. Лечение опухолей прямой кишки: трансанальная эндоскопическая резекция / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, Д.А. Харагезов, В.Е. Колесников, О.Ю. Каймакчи, А.В. Дашков, С.И. Полуэктов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т.26, №5. – С.120.

18. Колесников, В.Е. Малоинвазивные технологии в лечении колоректального рака с метастазами в печень / В.Е. Колесников // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №3. – С.64-67.

19. Анализ иммунного статуса больных колоректальным раком после различных вариантов оперативного вмешательства / В.Е. Колесников, О.И. Кит, Е.Ю. Златник, И.А. Новикова, А.О. Гранкина, Ю.А. Геворкян, А.Ю. Максимов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25733>

20. Малоинвазивные вмешательства в комбинированном лечении колоректального рака с метастазами в печень / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, В.Е. Колесников, Д.А. Харагезов, А.В. Дашков, Д.О. Каймакчи // Тезисы II онкологического форума юга России, посвященный 85-летию Ростовского научно-исследовательского онкологического института. 31.10-01.11.2016. – С.45-46.

21. Проблема несостоятельности аппаратного межкишечного анастомоза при раке прямой кишки / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, В.Е. Колесников, Д.А. Харагезов // Материалы конф. хирургов Юга России «Актуальные вопросы современной хирургии». – 2016. – С.183-184.

22. Сравнительная характеристика ЦОК у больных колоректальным раком в зависимости от выбора оперативного вмешательства / О.И. Кит, В.Е. Колесников, И.А. Новикова, А.О. Гранкина, Ю.А. Геворкян, А.Ю. Максимов // Научный журнал КубГАУ. – 2016. – №122 (08).

23. Возможности лапароскопических комбинированных оперативных вмешательств при метастатическом колоректальном раке / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, В.Е. Колесников, Д.А. Харагезов, Д.О. Каймакчи // III Петербургский международный онкологический форум «Белые Ночи». –

2017. – С. 45-46.

24. **Первично-множественный колоректальный рак: возможности миниинвазивных оперативных вмешательств / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, Д.А. Харагезов, В.Е. Колесников, А.Г. Милакин // Колопроктология. – 2017. – №1(59). – С.38-42.**

25. Колесников, В.Е. Малоинвазивные технологии в лечении метастатического колоректального рака / В.Е. Колесников // Академический журнал Западной Сибири. – 2017. – Т. 13, №3(70). – С.48-52.

26. Возможности лапароскопических комбинированных вмешательств при метастатическом колоректальном раке / О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, В.Е. Колесников, Д.А. Харагезов, А.Г. Милакин, Ф.Н. Гречкин, В.А. Донцов // Евразийский онкологический журнал. – 2018. – Материалы X Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н.Н. Трапезникова, 23-25 апреля 2018, Сочи. – Т.6, №1. – С.405-406.

27. **Циркулирующие опухолевые клетки и их связь с клинкоморфологическими характеристиками колоректального рака / О.И. Кит, В.Е. Колесников, Р.Е. Толмах, И.А. Новикова, О.Г. Шульгина, Е.Ф. Комарова, А.А. Демидова // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, №1. – С.5-9.**

28. Колесников, В.Е. Влияние коморбидной патологии на эффективность лапароскопических операций при хирургическом лечении больных с метастатическим раком толстой кишки / В.Е. Колесников, Д.В. Бурцев // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – №4 – С. 41-48.

29. Пат. 128094 Российская Федерация, МПК А61В. Ретрактор для мобилизации сигмовидной кишки [текст] / Кит О.И., Геворкян Ю.А., Колесников В.Е., Солдаткина Н.В. заявитель и патентообладатель ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). - №2012149519; заявл. 20.11.2012; опубл. 20.05.2013, Бюл. №14.

30. Пат. 172781 Российская Федерация, МПК А61В. Расширитель для абдоминальных вмешательств [текст] / Кит О.И., Месхи В.Ч., Максимов А.Ю., Колесников В.Е., Шведова С.В., Филиппов А.В., Бачинский А.С., Терещенко Е.А. заявитель и патентообладатель ФГБУ «Ростовский

научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU), ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет» (RU). - №2016141501; заявл. 21.10.2016; опубл. 24.07.2017, Бюл. №21.

31. Пат. 186083 Российская Федерация, СПК А61В. Устройство для измерения во время малоинвазивных эндоскопических вмешательств [текст] / Кит О.И., Месхи В.Ч., Колесников В.Е., Максимов А.Ю., Буриков М.А., Шведова С.В., Бачинский А.С., Терещенко Е.А. заявитель и патентообладатель ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU), ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет» (RU). - №2018108807; заявл. 12.03.2018; опубл. 28.12.2018, Бюл. №1.

32. Пат. 2663078 Российская Федерация, МПК А61В. Способ прогнозирования риска развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений лапароскопических операций при метастатическом раке толстой кишки [текст] / Кит О.И., Колесников В.Е., Комарова Е.Ф., Максимов А.Ю., Толмах Р.Е. заявитель и патентообладатель ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (RU), - №2017128635; заявл. 10.08.2017; опубл. 01.08.2018, Бюл. №22.

33. Effect of circulating tumor cells (CTCs) on metastatic progression in colorectal cancer / Yu.A. Gevorkyan, O.I. Kit, I.A. Novikova, N. Soldatkina, A.V. Bakhtin, P.B. Shulikov, A. G. Milakin, V. Kolesnikov, S.A. Ilchenko // ASCO J Clin Oncol 33:5s, 2015 suppl; abstr e22026.

34. Possibilities of minimal invasive technologies combined with target therapy management of hepatic metastases of colorectal cancer / Yu.A. Gevorkyan, O.I. Kit, N.V. Soldatkina, V.E. Kolesnikov, D.A. Haragezov, A.V. Dashkov // Journal of clinical oncology. – 2014. e14620.

35. Ultrastructural study of tumor-infiltrating CD4 T-lymphocytes in colon cancer / A. Grankina, E.Y. Zlatnik, I. A. Novikova, S.Yu. Filippova, A.K. Logvinov, V. Kolesnikov // J Clin Oncol. ASCO Annual Meeting – 2017. – 35. - Suppl; abstr. e23074.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЦОК	– циркулирующие опухолевые клетки
LLR	– лапароскопическая резекция печени
RFA	– радиочастотная абляция
MWA	– микроволновая абляция
LA	– лазерная абляция
HIFU	– высокоинтенсивное фокусированное ультразвуковое воздействие
MP	– магнитнорезонансная термометрия
CRS	– модифицированная оценка риска
КТ	– компьютерная томография
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
TRK	– концентрация радиоактивности ткани
ЦОКС	– циркулирующие опухолевые клетки стволовые
мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота
CEA	– канцероэмбриональный антиген
ЕК	– эпителиальные клетки
EGFR	– ген эндотелиального фактора роста
ИМТ	– индекс массы тела
РЧА	– радиочастотная термоабляция
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФКС	– фиброколоноскопия
ССС	– сердечно-сосудистая система
ДДЛЖ	– диастолическая дисфункция левого желудочка
РТК	– рак толстой кишки
САД	– систолическое артериальное давление
ДАД	– диастолическое артериальное давление
СИ	– сердечный индекс
УО	– ударный объём
ФВ	– фракция выброса
ЛЖ	– левый желудочек
ПУВ	– показатель ударного выброса
МС	– миокардиальный стресс
ОР	– относительный риск