

Ворошин Д. Г.¹, Хороненко В. Э.², Важенин А. В.¹, Карнаух П. А.¹

Роль клиничко-гистологического обоснования диагноза в протоколе ранней реабилитации после хирургического лечения рака мочевого пузыря

1 - ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск; 2 - Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена» - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва

Voroshin D. G., Khoronenko V. E., Vazhenin A. V., Karnaukh P. A.

The role of clinical histological justification of the diagnosis in the protocol of early rehabilitation after surgical treatment of bladder cancer

Резюме

В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) рак мочевого пузыря (РМП) в 2015 году составил 2,7%. За десять лет заболеваемость РМП остается примерно на одном уровне от 9,3 до 11,9 случаев на 100 тысяч населения. Более 90,0% пациентов в возрасте от 59 до 92 лет (средний возраст – 75,5±12,6). Значительное место в эффективности реабилитации занимает тактика послеоперационного ведения пациентов со стороны хирургов-онкологов и анестезиологов-реаниматологов. Проведение цистоскопии с биопсией опухоли на амбулаторном этапе, ранняя макро- и микроскопическая оценка опухоли позволяет оценить прогностические факторы риска и спланировать радикальное лечение. Возможности ранней реабилитации и ERAS-протоколы используются в онкоурологической практике редко и не в полном объеме. Применение элементов ERAS-протокола у больных с опухолями мочевого пузыря не требует дополнительных затрат, сокращает сроки пребывания пациентов в реанимационном отделении на 1-2 суток.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, опухоли мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, периоперационное ведение, ERAS-протокол

Summary

In the structure of malignant neoplasms (EIT) bladder cancer (RMP) in 2015 amounted to 2.7%. For ten years, the incidence of the RMP remains at the same level of 9.3 to 11.9 cases per 100 thousand population. More than 90.0% of the patients aged 59 to 92 years (mean age of 75.5±12,6). Much of the effectiveness of rehabilitation is the tactics of postoperative management of patients from surgeons, oncologists and anesthesiologists-resuscitators. Conducting cystoscopy with biopsy of the tumor at the ambulatory stage, an early macro - and microscopic evaluation of the tumor allows to assess the prognostic risk factors and to plan radical treatment. The possibility of early rehabilitation and ERAS protocols used in urologic practice is rare and not fully. Using elements of the ERAS Protocol in patients with bladder tumors does not require additional costs, reduces the time patients stay in the intensive care unit for 1-2 days.

Key words: Bladder tumors, malignant neoplasms, radical cystectomy, perioperative management, ERAS-Protocol

Введение

По результатам анализа и мониторинга онкологической заболеваемости в Российской Федерации за 2015 год в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин значительный удельный вес - 24,4%, занимают опухоли органов мочеполовой системы. В их числе рак мочевого пузыря (РМП) составляет шестую часть - 4,6%. Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом РМП - 66,6(±19,3) года у женщин и 69,8(±17,4) у мужчин. За последние десять лет (2005-2015) показатель заболеваемости среди женщин вырос на 20,3%, с ежегод-

ным приростом в среднем на 1,83%, а среди мужского населения - на 17,5%, с приростом 1,56 % [1].

Для сравнения в США, в структуре онкологической заболеваемости РМП составляет 6% у мужчин и 2% у женщин. Ежегодно им заболевает около 56,9 тыс. человек. Смертность насчитывает 12 600 человек в год (8600 мужчин и 4000 женщин) [2].

Статистический анализ по Челябинской области показал рост количества заболевших ЗНО с 14279 больных в 2013 году, до 15336 в 2016 году. Рак мочевого пузыря составил 2,36% в 2013 году и 2,46% в 2016, рост показав-

теля 4,02% [3]. С 2006 по 2016 год заболеваемость РМП остается примерно на одном уровне от 9,3 до 10,77 случая на 100 тыс. населения. Среди мужчин -18,21, среди женщин - 4,48 случая на 100 тыс. [3]. Следует отметить, что более 90% пациентов находятся в старшей возрастной группе от 59 до 92 лет (средний возраст - 75,5±16,5).

Несмотря на то, что РМП не является ЗНО с визуальной локализацией, что затрудняет возможность взятия материала для морфологического подтверждения, в 2015 году в РФ оно было получено у 91,6% больных с впервые установленным диагнозом, по сравнению с 81,9% в 2005 году [1].

Проведение цистоскопии с биопсией опухоли на амбулаторном этапе, ранняя макро- и микроскопическая оценка опухоли позволяет оценить прогностические факторы риска и спланировать радикальное лечение. По Челябинской области число пациентов, которым была выполнена цистоскопия и одномоментной биопсией опухоли на амбулаторном этапе, составило в 2016г. 95,97%, что превышает показатели предыдущих лет. [3]

Морфологически все поражения мочевого пузыря условно можно разделить на плоские и папиллярные [4]. К плоским поражениям относятся: уротелиальная гиперплазия; реактивная атипия; атипия/дисплазия; уротелиальная (переходноклеточная) карцинома *in situ*. Папиллярные поражения включают в себя: уротелиальную (переходноклеточную) папиллomu; уротелиальную (переходноклеточную) папиллomu, погружной тип; плоскоклеточную папиллomu; ворсинчатую аденому; нефрогенную аденому; папиллярную уротелиальную (переходноклеточную) опухоль низкой степени злокачественности; уротелиальную (переходноклеточную) карциному; папиллярную уротелиальную карциному; инфильтративную уротелиальную карциному [4].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, «золотым» стандартом в лечении инвазивных форм рака мочевого пузыря, при прогрессировании опухолевого процесса или неэффективности органосохраняющих методов, является радикальная цистэктомия (РЦЭ) [5]. В показаниях к РЦЭ используется как морфологическая, так и клиническая классификация РМП.

Общая 5-летняя выживаемость после цистэктомии в разные годы составляет 40,0–60,0%; pT1 — 75,0–83,0%; pT2 — 63,0–70,0%; pT3a — 47,0–53,0%; pT3b — 31,0–33,0%; pT4 — 19,0–28,0% [3]. Результаты лечения во многом зависят от своевременной клинико-гистологической постановки диагноза и использования способов профилактики развития периоперационных осложнений [6].

Рассматривая вопрос показаний к оперативному лечению, следует объективно оценивать и взвешивать высокий операционно-анестезиологический риск, связанный с длительностью и высокой травматичностью радикального хирургического вмешательства, наличием соматических заболеваний у пациентов старшей возрастной группы. Развитие осложнений на этапах хирургического лечения приводит к увеличению койко-дня и длительной и экономически затратной реабилитации. В этой связи большое значение имеет использование со-

временных подходов к периоперационному ведению пациентов, основанных на соблюдении ряда принципов, изложенных в 1998 г. известным датским физиологом и хирургом Н. Kehlet и называемых сегодня мультимодальной программой ранней реабилитации пациентов после хирургических вмешательств «Enhanced Recovery After Surgery» (ERAS — ускоренное восстановление после хирургии) [7].

По определению профессора Н. Kehlet, программа ERAS «...предусматривает применение эпидуральной или регионарной анестезии, мининвазивных оперативных вмешательств и техники агрессивной послеоперационной реабилитации, включающих раннее энтеральное питание и раннюю активизацию. В сочетании эти меры позволяют снизить стрессовые реакции организма и значительно сократить время, необходимое для полного восстановления» [7]. То есть, в основе любого протокола ERAS лежит попытка повлиять на стресс, вызванный хирургической травмой, посредством коррекции тех изменений гомеостаза, которые произошли для приспособления организма к изменившимся условиям окружающей среды. [8]. Недооценка выраженности и возможности декомпенсации сопутствующих заболеваний, нутритивного статуса, неверный выбор компонентов и методик анестезии, интраоперационная гипотермия, продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), неадекватное послеоперационное обезболивание, длительное, не всегда оправданное, применение антибиотиков, отсутствие тромбoproфилактики, неминимумо приводят к ухудшению результатов хирургического лечения [9].

В своей работе мы попытались показать важное значение своевременной постановки диагноза на основании клинико-гистологического обоснования, а также использования элементов ранней реабилитации в рамках ERAS протокола после радикальной цистэктомии.

Материалы и методы

Исследования проводились на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» у 287 больных раком мочевого пузыря, которым выполняли РЦЭ с пластикой мочевого резервуара. Пациенты были разделены на две группы.

1 группа (n=251) прооперированы с 2000 по 2015 год со стандартным ведением периоперационного периода, 2 группа (n=36) - с 2015 по 2016 год с применением ERAS-протокола.

Средний возраст больных был сопоставим. В 1 группе он составил 56±0,7лет, по гендерному признаку - 205 (82%) мужчин и 46 (18%) женщин, 2 группа - средний возраст 57±0,6 лет, все мужчины.

Продолжительность анестезиологического пособия составила 274±70 минут. Средняя кровопотеря - 340±40,4 мл.

Риск анестезии определялся по классификации ASA (Американской Ассоциации Анестезиологов (American Society of Anaesthetists)). У 10% пациентов риск анестезии составлял II степень - соматически здоровые, а у 90% пациентов риск анестезии составлял III степень - пациенты

с умеренно выраженными системными заболеваниями. Все операции выполнены в запланированном объеме.

Согласно утвержденному в области регламенту маршрутизации больных со ЗНО, установление диагноза произведено на основании данных гистологического исследования опухоли. В последние годы планирование лечения на догоспитальном этапе осуществляется 3 специалистами, в том числе анестезиологом-реаниматологом [10]. Более чем у 90% пациентов, вошедших в исследование, после цистоскопии и биопсии опухоли диагноз подтвержден гистологически [3]. Пациенты поступали в онкологическое урологическое отделение с плановыми обследованиями. При наличии сопутствующей соматической патологии ее лечение проведено в медицинских организациях до достижения компенсации имеющихся расстройств.

В проведенном исследовании использовалось лабораторное оборудование, наркозно-дыхательные аппараты, наборы для катетеризации эпидурального пространства, мониторы наблюдения, инфузоматы и эластомерные помпы, обогреватели конвекционного типа, визуально-аналоговые шкалы.

Показанием к РЦЭ служила клинико-гистологическая классификация рака мочевого пузыря (РМП):

1. РМП T2-4a N0-x M0 G1-3, при размере опухоли больше 5-6 см

2. РМП T1G3, рецидивный после ТУР и БЦЖ терапии, первично множественный, тотальный, в сочетании с Tis,

3. РМП T2-4a G1-3 рецидивный или прогрессирующий в результате неэффективности первой линии лечения (неoadьювантная химиотерапия),

4. РМП T1-2 G1-3, рецидивный после органосохраняющего оперативного лечения (ТУР, резекция МП) с увеличением стадии и/или степени анаплазии,

5. Мультицентричный рост.

В ERAS-протокол были включены: догоспитальный осмотр анестезиологом; премедикация таблетированным фенозепамом, по показаниям в зависимости от сопутствующей патологии пациента, а также от исходного психоэмоционального статуса. Отказ от голодания - последний прием 150-200 мл «светлой» жидкости за 1,5-2 часа до операции; профилактика ТЭЛА низкомолекулярными гепаринами - за 12 часов до операции, эластичная компрессия нижних конечностей. Всем пациентам была проведена сочетанная мультимодальная анестезия, включающая в себя региональный компонент - эпидуральную симпатическую блокаду и ингаляционный наркоз. Пункция и катетеризация эпидурального пространства осуществляли на уровне Th7-Th8, катетер заводился на 3-4 см, после фиксации катетера к коже и наложения асептической повязки, проводилось непрерывное введение смеси «Бревикс» (наропин 0,2%, фентанил 4 мкг/мл, адреналин 2 мкг/мл). Насыщающая скорость 15-20 мл/ч (до 10 мл), с переходом на поддерживающую скорость инфузии 4-8 мл/ч под контролем гемодинамики, введение после насыщения продолжалось эластомерной помпой. Индукция анестезии была стандартизована и проводилась про-

полом 1,56±0,31 мг/кг, фентанилом 0,002±0,001 мг/кг. Миорелаксация обеспечивалась круарон 0,68±0,14 мг/кг. Ингаляция севофлурана проводилась с момента интубации трахеи и прекращалась по окончании оперативного вмешательства, средняя концентрация севофлурана составила 0,7±0,1 МАК. Показаниями для болюсного внутривенного введения фентанила (0,05-0,1 мг), являлись наиболее болезненные этапы операции. Средняя доза опиоидного анальгетика составила 0,0004±0,00002 мг/кг/ч. Интраоперационно проводилось согревание пациентов, прибором конвекционного типа. Экстубировались пациенты на операционном на операционном столе, после восстановления адекватного дыхания, ясного сознания, мышечного тонуса и рефлексов. После чего удалялся назогастральный зонд.

Антибиотикопрофилактика проводилась по схеме: сульбактам 1,5 г внутривенно перед кожным разрезом и через 3 часа после первой дозы, в основном в течение первых суток после операции. При наличии показаний назначалась антибиотикотерапия. В основном в течение 1 суток после операции. Антибиотикотерапия проводилась только при наличии показаний. Обезболивание в послеоперационный период включало: продленную эпидуральную аналгезию (наропин 0,2% со скоростью 4-10 мл/ч), НПВС (кетонал), парацетамол в стандартных дозах, опиоидные анальгетики (омнопон - по требованию). Через 2-3 часа после операции пациенты начинали питаться через рот полуэлементными смесями, небольшими порциями (100-150 мл в первые 10-12 часов). В течение 1 суток назначались «сиппинги» 500-800 мл, дополнительно - инфузия сбалансированных электролитных растворов до 1000 мл, коррекция электролитных нарушений. На 2-3 сутки энтеральное питание увеличивали до 1000-1200 мл с сохранением режима гидратации - 500 мл. Активизация пациентов проводилась в ближайший послеоперационный период, что позволяло подготовить пациента к переводу в профильное онкологическое отделение на 3-4 сутки после операции.

Пациенты группы без использования ERAS - протокола осматривались анестезиологом в палате перед операцией. Последний прием пищи осуществлялся за 12 и более часов до операции. Премедикация препаратами диазепинового ряда, как на ночь перед операцией, так и за 30 минут до операции. Для профилактики ТЭЛА не применялись низкомолекулярные гепарины. Эпидуральная симпатическая блокада не входила в протокол обезболивания, использовались мышечные релаксанты длительного действия (ардуан) и не проводилось периперационное согревание. После операции до полного восстановления сознания и коррекции метаболических расстройств осуществляли продленную искусственную вентиляцию легких в реанимационном отделении, обезболивание проводили с использованием наркотических анальгетиков (омнопон) и НПВП. Энтеральная гидратация проводилась не ранее чем через 12 часов после операции, питание с 0 стола на 3-4 сутки, активизация на 2-3 сутки, перевод в профильное отделение на 5-6 сутки. Интраоперационно во всех группах осуществлял-

ся стандартный мониторинг показателей гемодинамики (АД, Ps, SaO₂), ЭКГ, температуры тела, уровня анестезии (Энтропия), нейромышечной проводимости (TOF watch). Для объективизации клинической значимости болевого синдрома использовалась 100 миллиметровая визуально-аналоговая шкала (ВАШ).

Результаты и обсуждение

Сравнение проводилось по частоте развития осложнений в группе с периоперационным ведением согласно ERAS-протоколу и со стандартным ведением этой категории больных.

Использование протокола ранней реабилитации позволило осуществить экстубацию трахеи сразу после окончания операции, на операционном столе, тогда как стандартный подход задерживал ее проведение на 2-6 часов. Применение регионального компонента анестезии у пациентов 2 группы в сочетании с НПВП дало возможность отказаться от использования наркотических анальгетиков с целью послеоперационного обезболивания. В сочетании с ранним началом энтерального питания, с первых часов после операции, уменьшило число послеоперационных парезов желудочно-кишечного тракта и позволило активизировать больных уже с 1 суток после операции.

Анализ осложнений показал, что в 1 группе эвентерации составила 4,8% (12), острая сердечно-сосудистая недостаточность 0,4% (1), парез кишечника 2,4% (6), желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) 2,4% (6), острая пневмония 3,6% (9), острый панкреатит 1,2% (3), острая почечная недостаточность (ОПН) 0,8% (2), ТЭЛА 0,4% (1), интраоперационное кровотечение 0,8% (2), серома 4,4% (11), синдром полиорганной недостаточности (СПОН) 1,2% (3). Острая ишемия нижней конечности 3 ст. 0,4% (1).

Во 2 группе был зафиксирован только 1 случай динамической кишечной непроходимости, что составило 3,8% осложнений.

Благодаря применению ERAS-протокола пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии сократилось на 1-2 суток.

В своей работе мы показали, что для достижения успеха в хирургическом лечении рака мочевого пузыря большое значение имеет не только своевременно и правильно поставленный гистологически обоснованный диагноз, успешно проведенная РЦЭ, но и патогенетически обоснованное применение современных подходов к анестезиологическому обеспечению. В исследовании убедительно доказано, что с применением ERAS-протокола заметно уменьшилось количество послеоперационных осложнений, что позволило сократить сроки пребывания пациентов в ОРИТ, нагрузку на медицинский персонал, ускорить сроки реабилитации пациентов и улучшить качество оказания им медицинской помощи при сохранении или уменьшении затрат.

Следует особо отметить, что, несмотря на перспективность описанного направления, простоту соблюдения протокола и его невысокую экономическую стоимость,

в работе не удалось использовать все элементы ERAS. Причины самые разнообразные, начиная от невозможности технического обеспечения, например, нельзя отказаться от дренажей и мочевого катетера, заканчивая трудностями в организации работы и недостаточной мотивации коллег.

Очень сложно убедить хирургов в отсутствие необходимости предоперационного голодания или премедикации для всех без исключения пациентов, не говоря уже о механической очистке кишечника перед пластическим компонентом операции. Ранняя активизация больных и перевод в профильное отделение на 2-3 сутки после операции воспринимается очень настороженно, что связано с боязнью несостоятельности анастомозов или ее поздней диагностики. Тем не менее, в настоящее время не существует данных, согласно которым механическая подготовка кишечника снижала бы частоту осложнений, а в современных клинических рекомендациях она напротив, не рекомендуется [6]. Доказано, что использование механической подготовки кишечника может повлечь осложнения, за счёт дегидратации и развития электролитного дисбаланса [2].

Не меньше проблем возникает и при общении с самими пациентами, которые зачастую недооценивают влияние курения и не желают от него отказаться, несмотря на очевидные риски развития легочных осложнений, гипоксии и всех, связанных с этим явлением проблем. Из-за опасения боли, приходится сталкиваться с отказом от ранней активизации, выполнения дыхательных упражнений. Часто для создания комфорта пациентам в послеоперационный период назначаются опиоидные анальгетики при том, что болевой синдром слабо выражен и часто бывает достаточным назначение ненаркотических анальгетиков, беседы или устранения яркого света для его купирования.

Все вышеперечисленное, требует дополнительных усилий от анестезиологов-реаниматологов для достижения понимания необходимости внедрения ERAS-протоколов и создания условий для командной работы всей хирургической бригады, что позволит улучшить качество оказания помощи онкологическим больным.

Выводы

1. Клинико-гистологический подход к формированию диагноза повышает результативность РЦЭ и обосновывает целесообразность применения ERAS-протокола периоперационного ведения с максимально возможным для стационара количеством элементов.

2. Раннее установление клинико-гистологических показаний к оперативному лечению рака мочевого пузыря, с учетом операционно-анестезиологического риска, позволяет использовать элементы ранней реабилитации после радикальной цистэктомии.

3. Применение ERAS-протокола при лечении рака мочевого пузыря значимо снижает риск развития осложнений в ранний послеоперационный период и уменьшает пребывание в отделении реанимации на 1-2 суток. ■

Ворошин Д. Г. - заведующий отделением анестезиологии и реанимации. ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск. **Хороненко В.Э.** - д.м.н., руководитель отдела анестезиологии и реанимации, «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена» - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (генеральный директор академик РАН, профессор А.Д.Каприн), г. Москва. **Важенин Андрей Владимирович** - академик РАН, д.м.н., профессор ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», заслуженный врач РФ, главный врач, ГБУЗ «Челябинский областной кли-

нический онкологический диспансер», г. Челябинск. **Карнаух Петр Алексеевич.** - д.м.н., профессор ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий отделения онкологического урологического, ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск. **Ворошин Д.Г.**, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск. Автор, ответственный за переписку- Ворошин Д.Г., 454087 г. Челябинск, ул. Блюхера, 42, Российская Федерация, тел.8(912)4716945, (351)7292235454087, Email: d.voroshin@gmail.com

Литература:

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (Заболеваемость и смертность). Москва 2016. С. 140.
2. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W., Demartines D. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. // Clin Nutr. 2012. Vol.31. N 6. P.783-800.
3. А.В.Важенин, А.С.Доможирова, С.В.Пишинченко, И.А.Аксенова. Статистический сборник «Эпидемиологические особенности онкологической ситуации Челябинской области и показатели состояния онкологической помощи населению Челябинской области в 2015 году. С. 14-17.
4. Ю.Ю. Андреева, Г.А. Франк. Опухоли мочевыделительной системы и мужских половых органов. Морфологическая диагностика и генетика. Практическая медицина. Москва 2014 С. 67-79.
5. Guidelines // European Association of Urology. — 2007
6. Ю.Г. Аляев, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкарь. Российские клинические рекомендации. Урология 2016. С.347 – 348.
7. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. // Br. J. Anaesth. 1997. Vol. 78. N 5. P.606-617.
8. В.Э.Хороненко, В.М.Хомяков, Д.С.Баскаков, А.Б.Рябов, Ю.С.Донскова, А.А.Алексин. Возможности ранней реабилитации больных в онкохирургической практике//Доктор.Ру: Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация, 2016, №12 (129), ч.1, с. 53-58
9. В.М.Хомяков, В.Э.Хороненко, А.Д.Ермошина. Проблема нутритивной недостаточности и методы ее коррекции у больных со злокачественными опухолями пищевода и желудка//Онкология. Журн. им. П. А. Герцена. 2016. № 5. С. 33-38.
10. Министерство здравоохранения Челябинской области, приказ №68 «О маршрутизации взрослых пациентов при оказании медицинской помощи по профилю онкология в Челябинской области», г. Челябинск, 21 января 2016 года.