

**КРАТКОСРОЧНАЯ ПРЕАБИЛИТАЦИЯ У БОЛЬНЫХ
КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ — ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
ПИЛОТНОГО ОДНОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО
КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Захаренко А.А., Завгородняя М.В., Сидорина А.С., Тен О.А., Потапчук А.А., Шлык
И.В., Багненко С.Ф.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ

Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8;
телефон: 8 (812) 499-68-95; эл. почта: info@1spbgmu.ru

Резюме.

Задачей преабилитации является повышение функциональных резервов организма перед хирургическим вмешательством преимущественно за счёт умеренных физических нагрузок. У больных раком толстой кишки отмечено её влияние на снижение частоты послеоперационных осложнений, сроков стационарного лечения и начала адъювантной химиотерапии. Однако данные современных исследований противоречивы. Отсутствует доказательная база об оптимальных сроках преабилитации, видов упражнений и приверженности к физическим нагрузкам отечественной популяции пациентов.

Целью данного исследования является определение влияния физических упражнений в составе краткосрочной (14 дней) преабилитации на повышение функциональных резервов организма больного, снижение послеоперационных осложнений, летальности, продолжительности сроков стационарного лечения и на качество жизни пациентов.

Представлены результаты промежуточного анализа пилотного одноцентрового проспективного рандомизированного клинического исследования с двумя исследуемыми группами, проведённого в отделении абдоминальной онкологии ПСПБГМУ им. И.П. Павлова.

Первичной конечной точкой исследования является динамика значения теста шестиминутной ходьбы (6MWT) перед операцией, на 30-е и 90-е сутки послеоперационного периода, по сравнению с исходным результатом.

Вторичные конечные точки: послеоперационные осложнения (по классификации Clavien-Dindo); послеоперационная летальность через 30 и 90 суток после операции; срок стационарного лечения после операции; динамика ИМТ; динамика значения гемоглобина, ферритина, железа, общего белка и альбумина; динамика показателей шкалы субъективной

оценки физической нагрузки (шкалы Борга); соблюдение режима ЛФК (доля посещённых занятий, доля выполненной нагрузки, количество пройденных шагов и потраченной энергии за 14 суток).

Результаты. В период с 01.12.2022 по 31.12.2023 года в исследование включено 39 человек, из них 20 пациентов рандомизировано в основную группу и 19 в контрольную.

Исходные показатели теста шестиминутной ходьбы на момент анализа одинаковы в исследуемых группах.

Перед операцией показатели динамики теста шестиминутной ходьбы относительно исходных значений не показали статистических различий и их медианы были одинаковы в обеих группах +10м (-13 – +23) в основной и +10м (-17 – +16) в контрольной ($p=0,564$).

На 30 день после операции у пациентов группы преабилитации наблюдалось меньшее снижение результатов 6MWD по сравнению с исходным уровнем -22м (-42 – +7), чем в группе пациентов без преабилитации -36м (-41 – -16) ($p=0,211$).

К 90 суткам у больных основной группы результаты теста становятся несколько лучше исходных +15м (-21 – +48), а у пациентов контрольной группы - так и не достигают дооперационного уровня -2м (-30 – +24) ($p=0,229$).

Не выявлено значимых изменений в динамике ИМТ; в значениях гемоглобина, ферритина, железа, общего белка, альбумина. Обращает на себя внимание эффективность коррекции анемии, дефицита железа и белкового статуса в обеих группах. Пациенты основной группы субъективно оценивали переносимость теста 6 минутной ходьбы значимо лучше до и после операции ($p<0,05$). Большинство пациентов основной группы - 19 (95%) выбрало домашние тренировки. 18 больных (90%) выполнили весь комплекс упражнений – 6 занятий по 21 упражнению. При сравнении количества шагов и потраченной энергии за 14 дней – отмечена значимая разница в пользу основной группы 64152 (54945-76213) против 29763 (24519-54219) шагов $p<0,000$ в контрольной и 1380 (1219-1979) против 670 (511-895) ккал соответственно, $p<0,000$.

Результаты промежуточного анализа показывают эффективность краткосрочной унимодальной преабилитации в субъективном облегчении переносимости физических нагрузок. Разработанный комплекс упражнений безопасен. Отмечена хорошая приверженность пациентов к методике домашних упражнений.

Ключевые слова: преабилитация, колоректальный рак, ускоренное восстановление после операции, хирургия рака толстой кишки, комплаентность, лечебное питание, лечебная физкультура, психологическая помощь.

Для корреспонденции*: Захаренко Александр Анатольевич - д.м.н., доцент, зав.кафедрой онкологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. ак. И.П.Павлова МЗ РФ, 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого д. 6-8, 89519516183, email: 9516183@mail.ru

**SHORT-COURSE PREHABILITATION IN COLORECTAL CANCER PATIENTS:
INTERIM RESULTS OF A PILOT RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.**

Zakharenko A.A., Zavgorodnyaya M.V., Sidorina A.S., Ten O.A., Potapchuk A.A., Shlyk I.V., Bagnenko S.F.

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6/8, 197022;
phone.: 8 (812) 499-68-95; e-mail: info@lspbgmu.ru

Summary.

The task of prehabilitation is to increase the functional reserves of the body before surgery mainly due to moderate physical activity. In patients with colorectal cancer, its effect on reducing the incidence of postoperative complications, the duration of hospitalization and the start of adjuvant chemotherapy has been noted. However, the data of modern studies are contradictory. There is a lack of evidence base on optimal prehabilitation time, types of exercise and adherence to exercise in the domestic patient population.

The aim of this study is to determine the effect of physical exercises as part of short-term (14 days) prehabilitation on increasing the functional reserves of the patient's organism, reducing postoperative complications, mortality, duration of hospitalization, and on the quality of life of patients.

The results of the interim analysis of a pilot single-center prospective randomized clinical trial with two study groups conducted in the Department of Abdominal Oncology of the Pavlov State Medical University.

The primary endpoint of the study is the dynamics of the value of the six-minute walk test (6MWT) before surgery, on the 30th and 90th days of the postoperative period, compared to the baseline result.

Secondary endpoints: postoperative complications (according to the Clavien-Dindo classification); postoperative mortality at 30 and 90 days after surgery; postoperative hospitalization period; BMI dynamics; dynamics of hemoglobin, ferritin, iron, total protein, and albumin values; dynamics of the subjective assessment of physical activity scale (Borg scale);

compliance with the LFC regimen (proportion of classes attended, proportion of exercise performed, number of steps walked, and energy expended over 14 days).

Results. During from 01.12.2022 to 31.12.2023 39 people were included in the study, of whom 20 patients were randomized to the main group and 19 to the control group.

Baseline indicators of the six-minute walk test at the time of analysis were the same in the studied groups.

Before the operation, the indicators of the dynamics of the six-minute walk test relative to the initial values showed no statistical differences and their medians were the same in both groups +10m (-13 - +23) in the main group and +10m (-17 - +16) in the control group ($p=0,564$).

On day 30 after surgery, patients in the prehabilitation group showed a smaller decrease in 6MWD results compared to the initial level of -22m (-42 - +7) than in the group of patients without prehabilitation -36m (-41 - -16) ($p=0,211$).

By 90 days in patients of the main group the test results become slightly better than the initial +15m (-21 - +48), and in patients of the control group - still do not reach the preoperative level -2m (-30 - +24) ($p=0,229$).

No significant changes in the dynamics of BMI; in the values of hemoglobin, ferritin, iron, total protein, albumin were revealed. The effectiveness of correction of anemia, iron deficiency and protein status in both groups is noteworthy. Patients of the main group subjectively assessed the tolerability of the 6-minute walk test significantly better before and after surgery ($p<0.05$). The majority of patients in the main group, 19 (95%), chose home exercise. 18 patients (90%) performed the whole set of exercises - 6 sessions of 21 exercises. When comparing the number of steps and energy expended over 14 days - there was a significant difference in favor of the main group 64152 (54945-76213) vs 29763 (24519-54219) steps $p<0.000$ in the control group and 1380 (1219-1979) vs 670 (511-895) kcal respectively, $p<0.000$.

The results of the interim analysis show the effectiveness of short-term unimodal prehabilitation in subjectively alleviating exercise tolerance. The developed exercise complex is safe. Good adherence of patients to the method of home exercises was noted.

Keywords: prehabilitation, colorectal cancer, accelerated recovery after surgery, colon cancer surgery, compliance, nutritional therapy, physical therapy, psychological assistance.

В результате хирургического лечения функциональные резервы организма больного раком толстой кишки сильно истощаются и только 40% пациентов возвращаются к исходному статусу [1].

В настоящее время практически в каждой клинике внедрены протоколы ускоренного восстановления пациентов после операции, которые позволили несколько улучшить как ближайшие, так и отдалённые результаты лечения [2]. Однако далеко не каждый пациент способен «начать новую жизнь» сразу после операции – активно вставать, ходить и правильно питаться. Представляется, что очень хорошим «окном» может оказаться предоперационный период, когда действительно можно эффективно подготовиться к операции. На этом и основана концепция преабилитации, направленная на повышение функциональных резервов организма преимущественно за счёт умеренных физических нагрузок. Во многих публикациях отмечено её влияние на снижение частоты послеоперационных осложнений, сроков стационарного лечения и сроков начала адъювантной химиотерапии. Однако данные последних метаанализов говорят пока ещё о низком уровне доказательности представленных исследований [3].

В большинстве исследований пациентов срок преабилитации составляет 4–6 недель, что не совсем допустимо в условиях отечественной системы здравоохранения, где пациент через 2 недели после обращения к врачу должен оказаться на специализированном этапе оказания медицинской помощи [4,5].

В связи с этим нами было организовано пилотное проспективное рандомизированное клиническое исследование «Унимодальная краткосрочная преабилитация у больных колоректальным раком» [10].

Дизайн исследования. Целью исследования является определение влияния физических упражнений в составе краткосрочной (14 дней) преабилитации на повышение функциональных резервов организма больного и, соответственно, снижение послеоперационных осложнений, летальности, продолжительности сроков стационарного лечения, и улучшения качества жизни пациентов после хирургических вмешательств по поводу рака толстой кишки.

Пилотное одноцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование с двумя исследуемыми группами одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России от 28.11.2022 года и проводится в соответствии с правилами надлежащей клинической практики с осуществлением мониторинга нежелательных явлений и осложнений. Дата включения

первого пациента - 01.12.2022 года. Промежуточный анализ проводится за период 01.12.2022 – 31.12.2023. За данный период в исследование включено 39 больных.

Критерии включения - взрослые пациенты (старше 18 лет), которым предстоит резекция толстой кишки по поводу рака.

Критерии невключения - пациенты с отдалёнными метастазами, показаниями к неоадьювантной химиолучевой или химиотерапии, любыми нарушениями опорно-двигательного аппарата, препятствующими выполнению физических упражнений, когнитивными расстройствами, хронической болезнью почек (диализная стадия или креатинин более 250 ммоль/л), высоким анестезиологическим риском по ASA 4 и более.

Пациенты рандомизированы с распределением 1:1 с помощью программного обеспечения для рандомизации, стратифицированы по возрасту, ИМТ, риску ASA и разделены на группу вмешательства для проведения 14-дневной унимодальной преабилитации (группа 1) и контрольную группу, которой не проводилась преабилитация (группа 2). Периоперационное ведение пациентов обеих групп проходило в соответствии с рекомендациями по ускоренному восстановлению после операции (ERAS) [2]. При первичной консультации и подозрении на злокачественное новообразование толстой кишки после оценки соматического статуса и выставления показаний к хирургическому вмешательству принималось предварительное решение о включении больного в исследование. Пациенту предоставлялась письменная и устная информация об исследовании и время для ознакомления и принятия решения о желании участвовать в нём. Пациент подписывал форму информированного согласия в присутствии врача исследователя. Блок-схема проведения исследования показана на рисунке 1.

После рандомизации, при попадании в группу исследования, пациенту предоставлялся выбор одного из 3 режимов ЛФК (очно с инструктором, онлайн дома с инструктором, самостоятельно дома без инструктора). После получения от пациента согласия на участие в исследовании, проводился консилиум участников исследовательской группы (хирург, диетолог и психолог для группы контроля; хирург, диетолог, психолог и врач ЛФК для группы исследования) и назначалась 14-дневная программа преабилитации.

Подробный план исследования со всеми этапами регистрации контрольных точек представлен на рисунке 2.

Назначенные физические упражнения представляли собой специально разработанный на кафедре медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры ПСПбГМУ им. И.П. Павлова универсальный комплекс упражнений на все группы мышц (резонансная тренировка) – 6 занятий по 3 занятия в неделю. Общепринято считать, что тренировочные блоки продолжительностью 3–5 минут и тренировки высокой интенсивности особенно эффективны с точки зрения повышения функциональных резервов. Продолжительность интервальной тренировки составляла 28–32 минуты и выполняется с разминкой средней интенсивности (4 мин.), 4 интервалами высокой интенсивности (2–3 мин.) и 4 интервалами умеренной интенсивности (4 мин.). Кроме того, пациентам основной группы была рекомендована аэробная нагрузка в виде прогулки, скандинавской ходьбы или лёгкой пробежки в течение часа ежедневно. ЛФК была предложена пациентам в 3 вариантах: при очных визитах с инструктором, онлайн занятия с инструктором дома (в групповом или индивидуальном формате) и дома самостоятельно без инструктора по видеозаписи. Пациенты, как в экспериментальной, так и в контрольной группе носили акселерометр (спортивные часы) в течение двух недель для фиксации количества пройденных шагов и регистрации общей активности (количества потраченных ежедневно ккал).

Пациенты основной группы вели индивидуальный дневник тренировок с описанием повседневной активности. Специалистом ЛФК проводилась оценка каждой тренировки или параметров акселерометра на предмет выполнения упражнений, интенсивности упражнений, динамики ЧСС. В результате определялась индивидуальная приверженность к тренировкам: фиксировалось количество и причины пропусков, количество и полноценность проведённых тренировок, общее время преабиляции.

Физические упражнения в предоперационном периоде — главное отличие между пациентами исследуемых групп. Менеджмент крови и коррекция нарушений питания проводились пациентам обеих групп при наличии показаний согласно рекомендациям по ускоренному восстановлению после операции (ERAS), в рамках которых в нашей клинике внедрён протокол. При диагностировании анемии проводилась её коррекция внутривенным введением железа карбоксимальтозата 1000 мг 1 раз в неделю. Для оценки недостаточности питания определялся индекс массы тела и необходимость нутритивной поддержки по результату NRS-2002 - в случае показаний назначался сипинг в течение 14 дней по расчётной калорийности.

Конечные точки исследования.

Первичной конечной точкой исследования является динамика значения теста шестиминутной ходьбы (6MWT) перед операцией, на 30-е и 90-е сутки послеоперационного периода, по сравнению с исходным результатом.

Вторичные конечные точки: послеоперационные осложнения (по классификации Clavien-Dindo); послеоперационная летальность через 30 и 90 суток после операции; срок стационарного лечения после операции; динамика ИМТ; динамика значения гемоглобина, ферритина, железа, общего белка, альбумина; динамика шкалы субъективной оценки физической нагрузки (шкалы Борга); соблюдение режима ЛФК (доля посещённых занятий, доля выполненной нагрузки, количество пройденных шагов и потраченной энергии за 14 суток).

Рисунок 1. Блок-схема проведения исследования

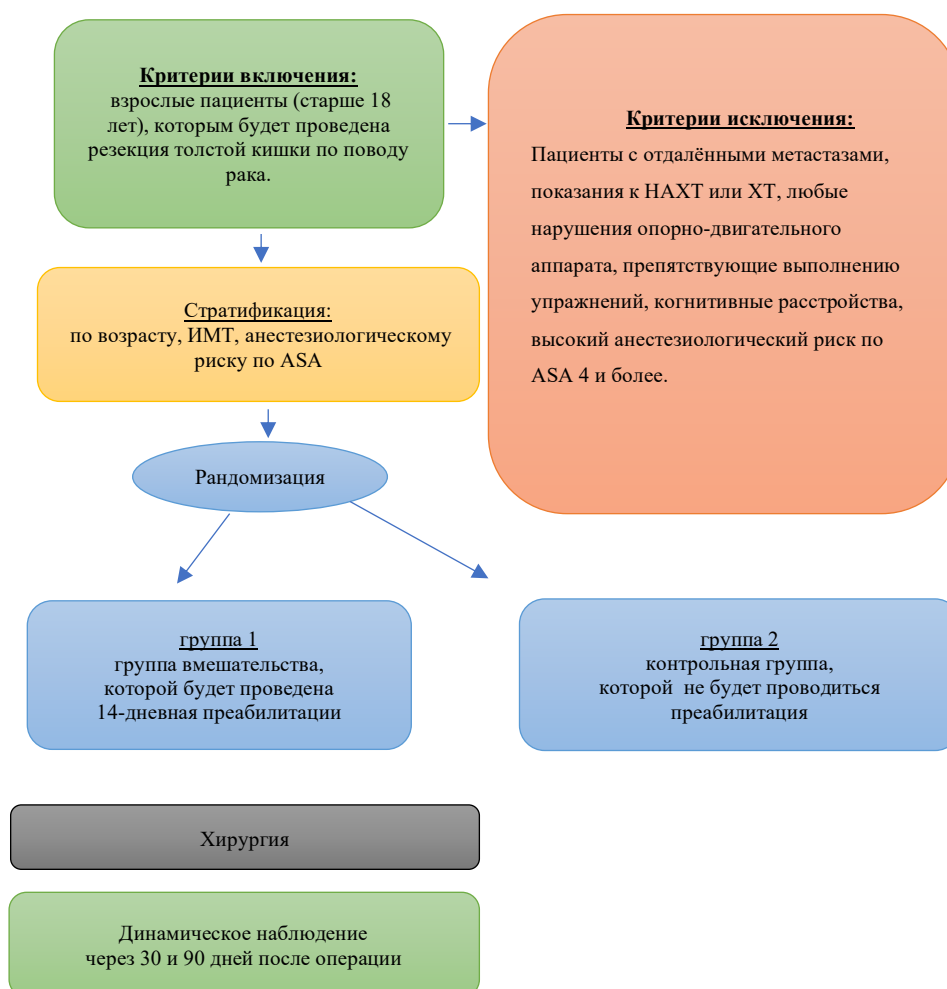


Рисунок 2. Этапы регистрации контрольных точек

	До преабилитации	После преабилитации	30 суток после операции	90 суток после операции
Тест шестиминутной ходьбы (6MWT)	+	+	+	+
Шкала субъективной оценки физической нагрузки (шкала Борга)	+	+	+	+
Клинический анализ крови (гемоглобин)	+	+	+	+
Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, железо, ферритин)	+	+	+	+
ИМТ	+	+	+	+
Необходимость нутритивной поддержки по результату NRS-2002	+	+	+	+
Качество жизни (EORTC QLQ-C30)	+	+	+	+
Доля посещённых занятий ЛФК		+		
Доля выполненных упражнений на занятии ЛФК		+		
Количество шагов, пройденных за 14 дней		+		
Количество потраченных за 14 дней ккал		+		
Длительность стационарного лечения после операции			+	
Осложнения после операции по Clavien-Dindo			+	
30-дневная летальность			+	
90-дневная летальность				+

Статистический анализ. Для однородности исследуемых групп использована блоковая рандомизация со стратификацией по возрасту, ИМТ, риску ASA. Будет проведён intention-to-treat анализ. Первичная конечная точка и все вторичные конечные точки будут описаны в каждый момент фиксации результата как медиана плюс интерквартильный размах IQR при непрерывных переменных и нормальном и ненормальном распределении данных.

Категориальные параметры будут описаны как число плюс процент на момент времени. Статистические методы будут включать t-критерий и U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney).

Категориальные результаты проанализируются с помощью тестирования χ^2 или регрессионного анализа (логистического, порядкового или номинального, в зависимости от определения параметра) для отдельных моментов времени.

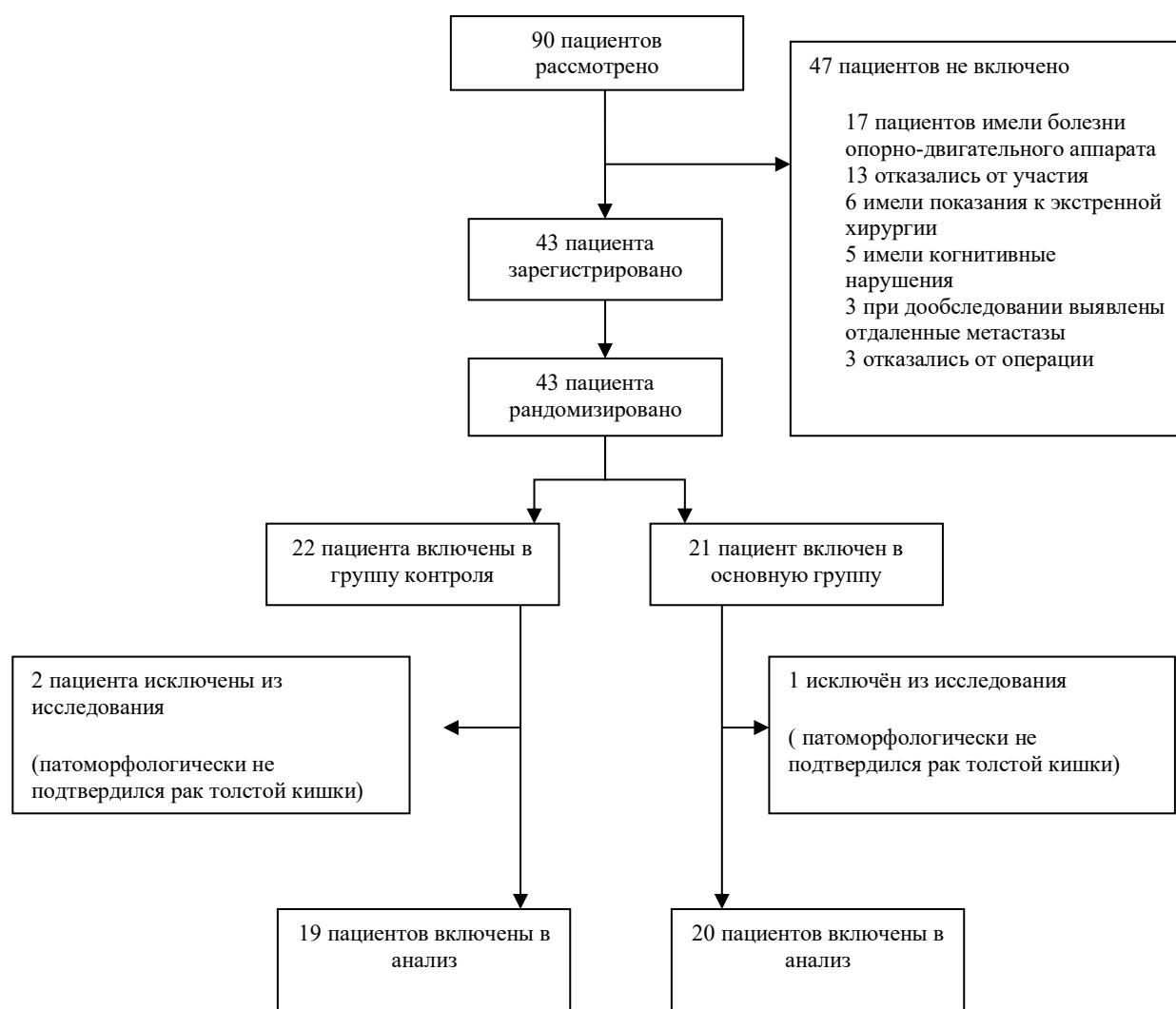
В исследовании заложена ошибка 1 рода альфа 0,05 и мощность 0,80 (двусторонний тест). На основании данных предыдущих исследований, клинически значимой межгрупповой разницей для теста 6-минутной ходьбы считается значение в 19 метров,

а максимальные стандартные отклонения $SD = 47$. Мы ожидаем выбывание 10% участников в процессе исследования и с учётом этого, размер выборки составит 216 человек, по 108 в каждой группе. Из-за минимального количества клинических данных относительно приверженности к преабилитации отечественной популяции пациентов и её эффективности будет проведен промежуточный анализ. Планируется промежуточный анализ. Целью промежуточного анализа является оценка полученных различий между группами и прекращение исследования при наличии статистически значимой разницы между исследуемыми группами или перерасчет выборки для получения статистических различий.

Результаты исследования:

В период с 01.12.2022 по 31.12.2023 года в исследование включено 39 человек, из них рандомизировано в основную группу 20 пациентов, в контрольную – 19.

Рисунок 3. Блок-схема включения пациентов в исследование



Характеристика больных, включённых в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов основной группы (преабилитации) и контрольной группы (без преабилитации). Значения приведены в виде количества случаев и их процентного соотношения для качественных переменных и в виде медианы и межквартильного интервала для количественных данных

	Основная группа (n=20)			Контрольная группа (n=19)		
			Медиана (межквартильный размах)			Медиана (межквартильный размах)
	n	%		n	%	
Пол						
Женский	10	50,0%		15	78,9%	
Мужской	10	50,0%		4	21,1%	
Возраст			66 (55-72)			72 (66-75)
ИМТ исходный, кг/м ²			28,6 (24,9-31,2)			29,3 (26,3-34,0)
ASA						
1	5	25,0%		3	15,8%	
2	9	45,0%		7	36,8%	
3	6	30,0%		9	47,4%	
ECOG						
0	8	40,0%		6	31,5%	
1	7	35,0%		6	31,5%	
2	5	25,0%		7	36,8%	
Нутритивная недостаточность по NRS-2002						
1 степени	2	10%		6	31,6%	
2 степени	1	5%		1	5,3%	
Анемия до преабилитации						
1 степени	5	25%		5	26,3%	
2 степени	2	10%		5	26,3%	
Коррекция анемии						
препарат железа	1	5%		2	10,5%	
гемотрансфузия	2	10%		5	26,3%	
Проведенная операция						
резекция слепой кишки	0	0,0%		0	0,0%	
правосторонняя гемиколонэктомия	10	50,0%		11	57,9%	
субтотальная гемиколонэктомия	0	0,0%		1	5,3%	
левосторонняя гемиколонэктомия	3	15,0%		2	10,5%	
резекция сигмовидной кишки	3	15,0%		5	26,3%	
передняя резекция прямой кишки	4	20,0%		0	0,0%	
Оперативный доступ						
лапароскопический	20	100,0%		16	84,2%	
открытый	0	0,0%		3	15,8%	

Окончательная однородность групп будет достигнута при наборе запланированного количества пациентов, который проходит с учётом 3 страт – возраста, ИМТ и риска ASA.

Все пациенты основной группы прооперированы лапароскопическим доступом, в контрольной группе было 3 открытые операции (15,8%). По локализации и объёму отмечается соотношение 1:1 опухолей правого и левого флангов толстой кишки.

В предоперационном периоде анемия 1-2 ст. диагностирована у 7 (35%) пациентов основной группы и 10 (52,6%) – контрольной. Нутритивная недостаточность 1-2 ст. присутствовала у 3 (15%) больных основной группы и 7 (36,9%) контрольной. Согласно протоколу исследования данные нарушения корректировались в обеих группах.

Первичная конечная точка.

Перед операцией показатели динамики теста шестиминутной ходьбы относительно исходных значений не показали статистических различий и их медианы были одинаковы в обеих группах +10м (-13 – +23) в основной и +10м (-17 – +16) в контрольной (p=0,564).

На 30 день после операции у пациентов группы преабилитации наблюдалось меньшее снижение результатов 6MWT по сравнению с исходным уровнем -22м (-42 – +7), чем в группе пациентов без преабилитации -36м (-41 – -16) (p=0,211).

К 90 суткам у больных основной группы результаты теста становятся несколько лучше исходных +15м (-21 – +48), а у пациентов контрольной группы - так и не достигают дооперационного уровня -2м (-30 – +24) (p=0,229) (таблица 2 и рисунки 4-5).

		Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=19)	p-value
Индивидуальная норма 6MWT, м		486 (453-575)	458 (421-518)	,206
6MWT	исходный, м	470 (428-533)	470 (365-511)	,546
	перед операцией, м	480 (443-530)	458 (350-530)	,325
	динамика по отношению к исходному результату, %	+ 2,14 (-2,9 - +5,04)	+ 2,02 (-3,89 - +4,55)	,555
	динамика по отношению к исходному результату, м	+10 (-13 - +23)	+10 (-17 – +16)	,564
	на 30 день после операции, м	424 (390-527)	429 (324-495)	,476
	динамика по отношению к исходному результату, %	- 5,12 (-10,00 - +1,35)	-8,63 (-10,14 - -3,64)	,223
	динамика по отношению к исходному результату, м	- 22 (-42 - +7)	-36 (-41 - -16)	,211
	на 90 день после операции, м	476 (385-535)	465 (402-547)	,787
	динамика по отношению к исходному результату, %	+2,88 (-4,57 - +9,23)	-0,46 (-8,70 – +4,51)	,221
	динамика по отношению к исходному результату, м	+15 (-21 - +48)	-2 (-30 - +24)	,229

Таблица 2. Функциональные результаты пациентов основной группы (преабилитации) и контрольной группы (без преабилитации) – динамика теста шестиминутной ходьбы. Значения приведены в виде медианы и межквартильного интервала.

6MWT- тест шестиминутной ходьбы

Рисунок 4. Результаты теста шестиминутной ходьбы пациентов основной группы (преабилитации) и контрольной группы (без преабилитации), в метрах.

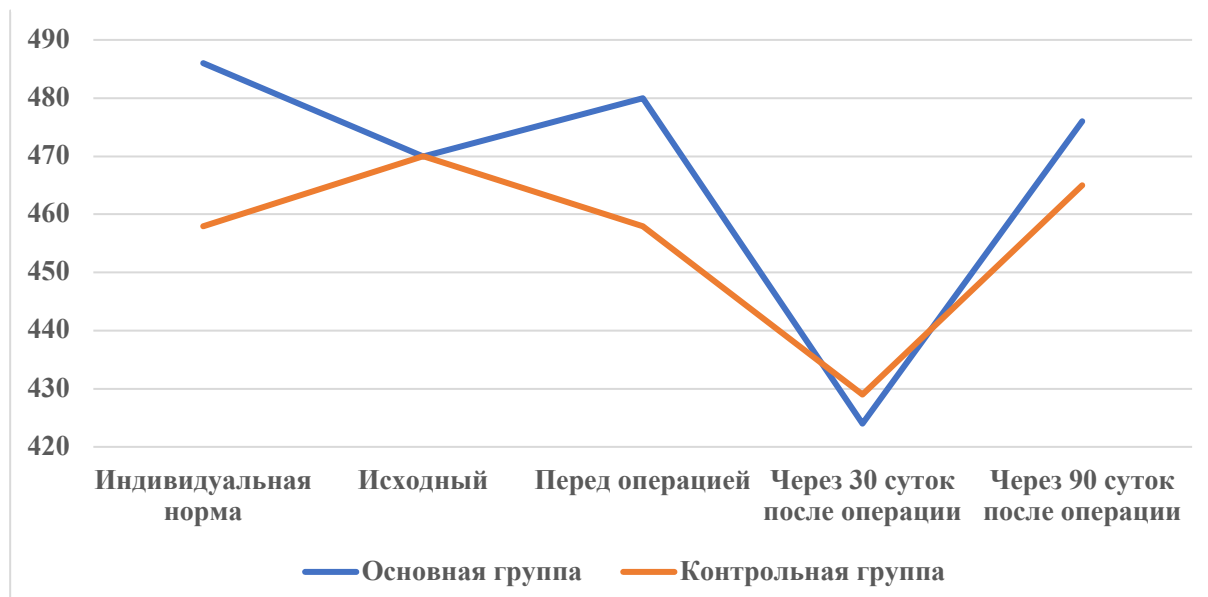
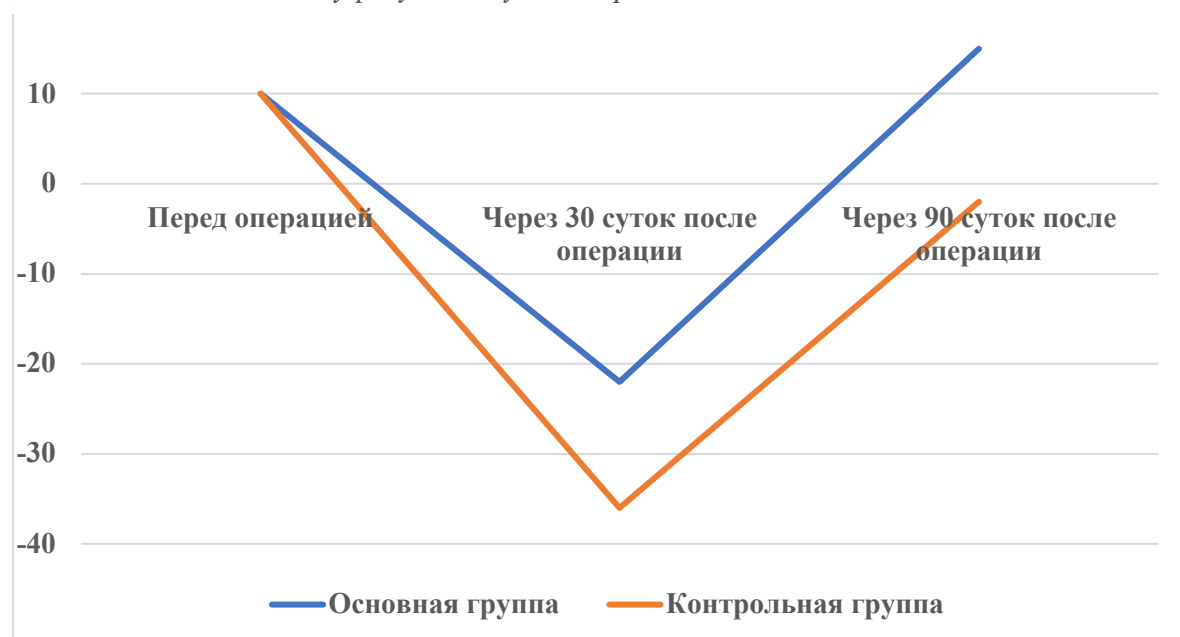


Рисунок 5. Динамика результатов теста шестиминутной ходьбы пациентов основной группы (преабилитации) и контрольной группы (без преабилитации) по отношению к исходному результату, в метрах.



Вторичные конечные точки.

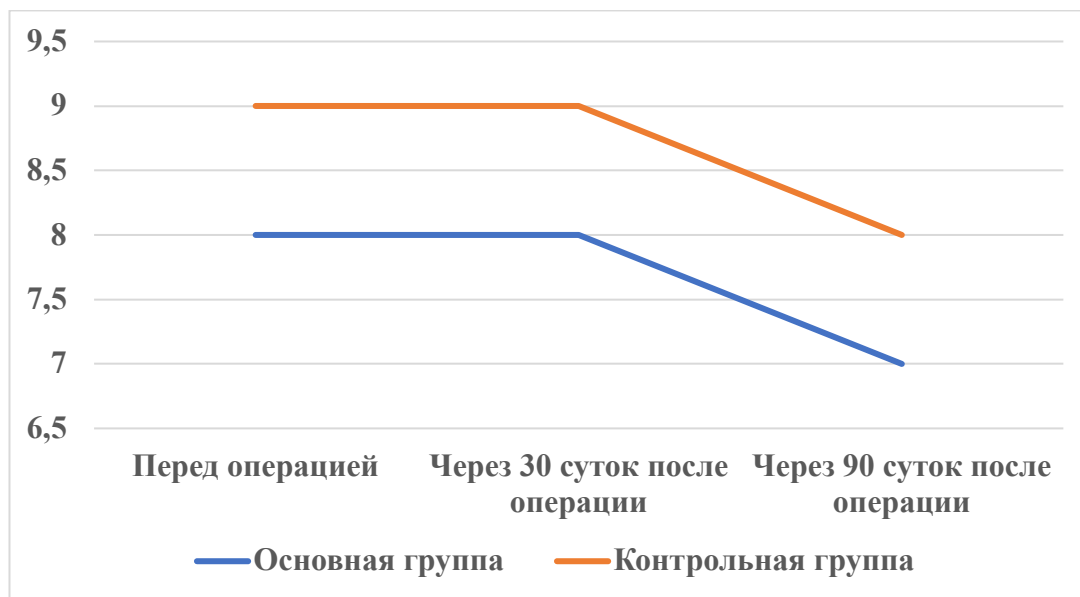
Результаты представлены на рисунках 6-10, в таблицах 3,4.

В настоящее время не получено значимой разницы в частоте послеоперационных осложнений, сроках стационарного лечения после операции, не было случаев послеоперационной летальности (табл. 3).

Не выявлено значимых изменений в динамике ИМТ; значениях гемоглобина, ферритина, железа. Но обращает на себя внимание эффективность коррекции анемии, дефицита железа и белкового статуса в обеих группах.

Статистически значимым оказался показатель субъективной оценки пациентом физической нагрузки в разные интервалы периоперационного периода, определяемый при помощи шкалы субъективной оценки физической нагрузки (шкалы Борга), градирующей уровни от «вообще без усилия» до «максимального усилия». Чем ниже значение – тем легче переносится нагрузка. Пациенты основной группы субъективно оценивали переносимость теста 6 минутной ходьбы значимо лучше до и после операции ($p=0,015$).

Рисунок 6. Динамика результатов шкалы субъективной оценки физической нагрузки (шкалы Борга) пациентов основной группы (преабилитации) и контрольной группы (без преабилитации) по отношению к исходному результату.



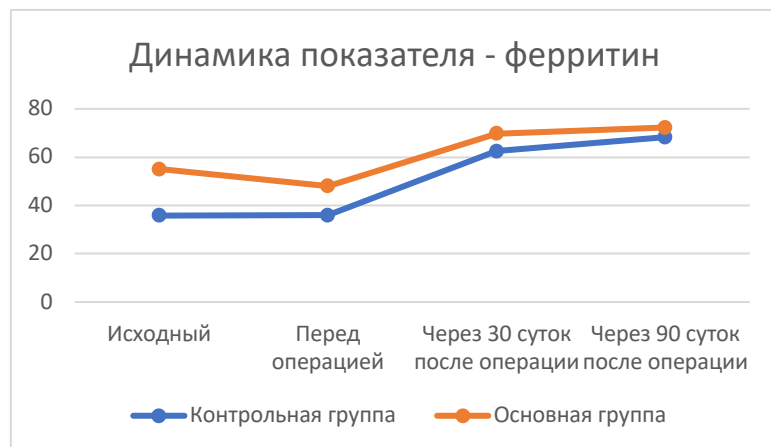


Рисунок 7 Динамика ферритина крови у пациентов контрольной и основной группы

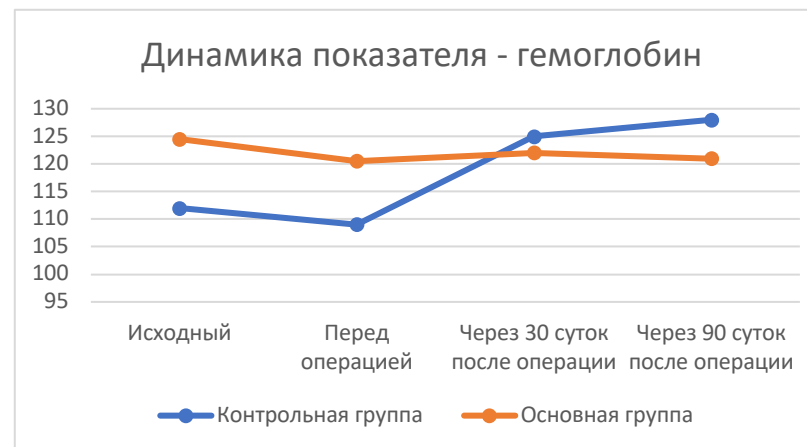


Рисунок 8 Динамика гемоглобина крови у пациентов контрольной и основной группы

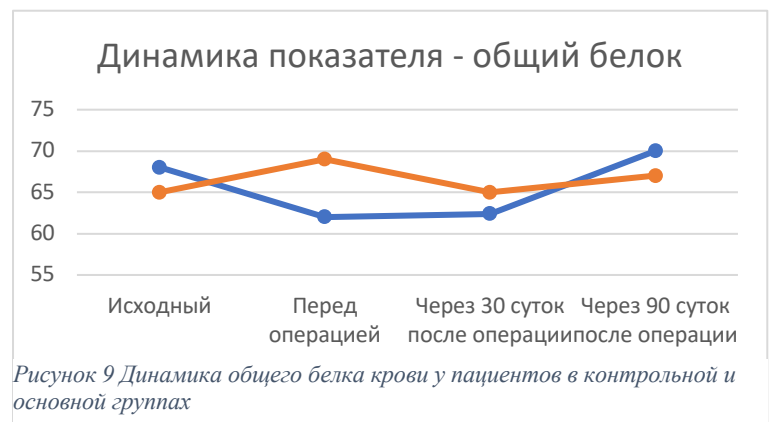


Рисунок 9 Динамика общего белка крови у пациентов в контрольной и основной группах

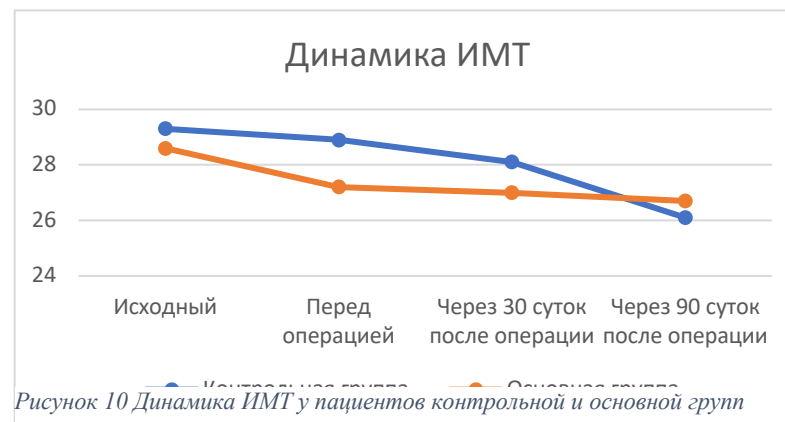


Рисунок 10 Динамика ИМТ у пациентов контрольной и основной групп

Таблица 3. Вторичные точки. Послеоперационные результаты пациентов основной группы (преабилитации) и контрольной группы (без преабилитации). Значения приведены в виде количества случаев и в виде медианы и межквартильного интервала.

	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=19)	p-value
ВАШ по шкале Борга			
исходный, (баллы)	9 (8-10)	9 (8-10)	,588
перед операцией, (баллы)	8 (8-9)	9 (8-10)	,016
динамика по отношению к исходному результату, %	-9,55 (-11,11 - 0)	0	,016
на 30 день после операции, (баллы)	8 (7-9)	9 (8-10)	,134
динамика по отношению к исходному результату, %	-11,11 (-12,50 - -9,09)	-9,55 (-11,11 - +11,11)	,064
на 90 день после операции, (баллы)	7 (6-8)	8 (8-10)	,033
динамика по отношению к исходному результату, %	-22,22 (-30,00 - 0)	-11,11 (-14,29 - 0)	,015
ИМТ			
исходный, кг/м2	28,6 (31,2-24,9)	29,3 (34,0-26,3)	,431
до операции, кг/м2	27,2 (30,8-24,5)	28,9 (33,8-26,1)	,298
через 30 дней после операции, кг/м2	27,0 (28,8-22,9)	28,1 (32,5-25,3)	,187
через 90 дней после операции, кг/м2	26,1 (28,6-11,0)	26,7 (32,0-20,2)	,366
Общий белок			
исходный, г/л	65,0 (71,0- 63,0)	68,0 (71,0-58,0)	,877
перед операцией, г/л	69,0 (71,0-63,5)	62,0 (71,0-59,0)	,071
через 30 дней после операции, г/л	65,0 (69,0-59,0)	62,4 (69,0-59,0)	,937
через 90 дней после операции, г/л	67,0 (71,0-58,0)	70,0 (72,0-63,0)	,461
Альбумин			
исходный, г/л	40,0 (43,0-36,5)	39,0 (41,0-34,0)	,398
перед операцией, г/л	39,0 (42,5-37,0)	37,0 (42,0-33,0)	,266
через 30 дней после операции, г/л	37,5 (40,0-35,0)	39,0 (42,0-31,0)	,692
через 90 дней после операции, г/л	41,0 (42,0-36,0)	42,0 (43,0-34,3)	1,0
Гемоглобин			
исходный, г/л	124,5 (135,0-112,5)	112,0 (130,0-95,0)	,164
перед операцией, г/л	120,5 (130,5-113,0)	109,0 (128,0-99,0)	,079
через 30 дней после операции, г/л	122 (128-115)	125 (136-118)	,410
через 90 дней после операции, г/л	121 (135-114)	128 (143-118)	,289
Железо			
исходное, мкмоль/л	16,0 (20,2-11,8)	11,4 (13,7-7,3)	,012
перед операцией, мкмоль/л	14,3 (19,1-12,2)	12,5 (14,0-9,2)	,048
через 30 дней после операции, мкмоль/л	15,2 (18,0-12,4)	12,2 (17,1-11,0)	,113
через 90 дней после операции, мкмоль/л	15,8 (21,0-12,0)	14,1 (18,5-12,0)	,663
Ферритин			
исходный, мкг/л	55,0 (95,3-31,9)	35,8 (79,0-28,2)	,141
перед операцией, мкг/л	48,0 (104,1-32,4)	35,9 (78,9-24,7)	,242
через 30 дней после операции, мкг/л	69,2 (79,0-54,0)	62,5 (92,0-34,1)	,336
через 90 дней после операции, мкг/л	72,3 (111,3-59,0)	68,3 (87,3-37,6)	,245
Осложнения по Clavien-Dindo			
2 степени	n=1 (5%)	n=2 (10%)	
Сроки госпитализации, койко-дни	7 (6-9)	6 (6-10)	,678
30 и 90-дневная летальность	-	-	

Оценка приверженности к выполнению физических упражнений.

Большинство пациентов основной группы - 19 (95%) выбрало домашние тренировки по видеозаписи комплекса упражнений. 18 больных (90%) выполнили весь комплекс упражнений из 21 упражнения за 6 занятий. 1 пациентка не смогла выполнять приседания после возникновения болезненности в суставах и выполняла по 95% упражнений за 6 занятий. 1 пациентка отметила появление болезненности в малом тазу после выполнения упражнений и прекратила занятия, завершив лишь 17%. Эффективность нагрузки была оценена по данным дневника и показателям спортивных часов – соответствию времени занятия в дневнике и зафиксированной активности и потраченной энергии в истории устройства.

При сравнении количества пройденных шагов за 14 дней в группе преабилитации 64152 (54945-76213) и группе без преабилитации 29763 (24519-54219) была получена статистически значимая разница $p < 0,000$ в пользу основной группы. Такая же статистически значимая разница была получена при сравнении количества потраченных ккал за 14 дней пациентами основной 1380 (1219-1979) и контрольной 670 (511-895) группы $p < 0,000$ (табл.4).

Обсуждение.

За последние 5 лет опубликовано достаточно много работ, посвящённых концепции преабилитации у больных раком толстой кишки. Большинство авторов использует мультимодальную преабилитацию, в которую кроме физических упражнений разной степени интенсивности, включена коррекция анемии, нутритивной недостаточности и психологическая поддержка. Зачастую время предоперационной подготовки составляет не менее 4 недель [6,7,8]. Показано положительное влияние данного подхода на повышение функциональных резервов, измеряемых результатами теста 6-минутной ходьбы или кардиопульмонального теста. В некоторых исследованиях отмечено снижение частоты послеоперационных осложнений, повышение качества жизни и экономическая выгода. Однако ряд последних метаанализов не показал значимого преимущества концепции по всем перечисленным контрольным точкам.

Настоящее исследование продиктовано отсутствием данных о внедрении преабилитации в отечественном здравоохранении, приверженности к методике наших пациентов и, соответственно, её эффективности. С другой стороны, уже не вызывает сомнения эффективность подхода ускоренной реабилитации после хирургического вмешательства, внедрённого во многих клиниках нашей страны.

Таблица 4. Вторичные точки. Предоперационные результаты активности пациентов основной группы (преабилитации) и контрольной группы (без преабилитации). Значения приведены в виде количества случаев и их процентного соотношения для качественных переменных и в виде медианы и межквартильного интервала для количественных данных.

	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=19)	p-value
Количество пройденных шагов за 14 дней	64152 (54945-76213)	29763 (24519-54219)	p<0,000
Количество потраченной энергии за 14 дней, ккал	1380 (1219-1979)	670 (511-895)	p<0,000
Доля выполненных упражнений			
100%	18 (90%)		
95%	1 (5%)		
48%	1 (5%)		
Доля посещенных занятий			
100% (6 занятий)	19 (95%)		
17% (1 занятие)	1 (5%)		
Формат занятий			
очные занятия с инструктором	1 (5%)		
онлайн занятия с инструктором	- (0%)		
самостоятельно без инструктора по видео	19 (95%)		

Данное исследование пилотное, выбран дизайн рандомизированного контролируемого клинического исследования с 2 группами – с применением преабилитации и стандартной предоперационной подготовкой.

На наш взгляд мультимодальная преабилитация, в которой включена коррекция анемии и нутритивного статуса не совсем корректна, так как пациентам контрольной группы не проводится коррекция этих изменений, что само собой может негативно отразиться на результатах лечения. В нашей клинике психологическая помощь, менеджмент крови и нутритивная поддержка назначаются всем пациентам в рамках предоперационной подготовки. Промежуточный анализ показал эффективность данного подхода.

Второй очень вариабельный момент – это непосредственно комплекс физических упражнений, их периодичность и длительность. В каждом исследовании он свой и данный фактор невозможно систематизировать. Однако данные нескольких исследований показывают, что эффективность преабилитации значимо не зависит от вида упражнений и даже от их длительности [9]. В ПСПБГМУ им. И.П. Павлова на кафедре медицинской

реабилитации и адаптивной физической культуры разработан универсальный комплекс физических упражнений, состоящий из 21 упражнения, сделана его студийная запись и подготовлены методические рекомендации. Упражнения готовят пациента к ранней активизации – учат вставать с кровати, правильно дышать, ходить и повышают общий сосудистый и мышечный тонус. Первоначально предусматривалось 3 варианта занятий – очно в зале с инструктором ЛФК, онлайн дома с инструктором ЛФК и дома самостоятельно по видеозаписи. Кроме того, всем пациентам основной группы были рекомендованы прогулки на свежем воздухе по 1 часу в день. Пациентам предоставлялся выбор. В нашем исследовании 95% пациентов основной группы выбрало самостоятельный вариант. Безусловно, отсутствие контроля инструктора является ограничением исследования, однако каждому пациенту выдавались спортивные часы и дневник самоанализа. После преабилитации мы сопоставляли показатели повышения активности, количества шагов и потраченной энергии в дни тренировок и за весь период. 90% больных отразили в дневнике, что полностью выполнили все упражнения. По объективным данным акселерометра у больных в основной группе практически в 2 раза больше сделано шагов и потрачено энергии за 2 недели преабилитации, чем у больных в контрольной группе. Большинство пациентов исследуемой когорты пожилого возраста, могут проживать достаточно далеко от клиники и поэтому реализовать очное посещение к конкретному времени организационно сложная задача. Так же необходимо понимать, что госпитализация пациентов на 2 недели для физических упражнений не всегда реальная опция, хотя она возможна по дневному стационару при наличии финансирования. Здесь встаёт актуальным вопрос развития этого направления в ЦАОПах, районных поликлиниках.

Основным ограничением для включения в исследования оказались заболевания опорно-двигательного аппарата (артрозы), когда пациенты физически не могли выполнить даже тест 6 минутной ходьбы, который являлся основным критерием оценки функциональных резервов и первичной точкой данного исследования. Больные проходили тест 4 раза – до преабилитации, после – перед операцией и на 30 и 90-е сутки после операции. Промежуточный анализ не выявил значимое различие в результатах теста между группами. В контрольной группе результаты становились несколько хуже перед операцией. Учитывая, что по нашим расчётам мощности исследования и получения положительного результата разница должна составить не менее 19 метров, необходимо продолжить набор материала. Однако, в послеоперационном периоде на 30 сутки в обеих группах результаты теста значительно ухудшились. На 90 день результаты теста основной группы пациентов несколько превысили исходные значения, а в контрольной так их и не достигли. Делать

выводы пока ещё рано, так как несмотря на рандомизацию группы не совсем однородны – набор идёт с учётом 3 страт – возраста, риска ASA и ИМТ, где расчёт однородности групп вёлся на выборку 216 человек.

На данный момент в исследование включено 39 человек, все больные прооперированы, преимущественно лапароскопическим способом (3 открытых операции).

Анализ вторичных точек пока не выявил разницы между группами. Единичные осложнения в обеих группах, практически одинаковый срок стационарного лечения и отсутствие послеоперационной летальности. Такая же ситуация с динамикой ИМТ и лабораторных показателей.

Интересен факт субъективной оценки тяжести нагрузки во время теста 6-минутной ходьбы – в основной группе в динамике, даже в послеоперационном периоде пациенты легче воспринимают нагрузку.

Заключение. Промежуточный анализ показал эффективность краткосрочной унимодальной преабиляции в субъективном облегчении переносимости физических нагрузок. Разработанный комплекс упражнений безопасен. Отмечена хорошая приверженность пациентов к методике домашних упражнений.

На данном этапе исследование нельзя трактовать как положительное, необходимо продолжить набор пациентов для достижения должной мощности. Возможно, следует рассмотреть вопрос о включении в исследование других специализированных центров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sun Z. Determining the Optimal Timing for Initiation of Adjuvant Chemotherapy After Resection for Stage II and III Colon Cancer / Z Sun, MA Adam, J Kim, DP Nussbaum, E Benrashid, et al. // Dis Colon Rectum. 2016. 59(2):87–93
2. Gustafsson, U.O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations / U.O. Gustafsson, M.J. Scott, M Hubner et al. // World J Surg. 2018. 43, 659–695 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4844-y>
3. Makker, P.G.S. Preoperative functional capacity and postoperative outcomes following abdominal and pelvic cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. / P.G.S Makker, C.E Koh., M.J Solomon. and D Steffens // ANZ Journal of Surgery. 2022. 92: 1658-1667. <https://doi.org/10.1111/ans.17577>
4. Захаренко А.А. Преабилитация больных колоректальным раком - современное состояние проблемы (обзор литературы) / А.А. Захаренко, М.В. Завгородняя, О.А. Тен, М.А. Беляев, И.А. Палтышев, А.А. Трушин, А.Х. Хамид, К.Н. Вовин, Т.В. Купенская // MEDLINE.RU. 2022, ТОМ 23, ОНКОЛОГИЯ
5. Molenaar CJL. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. / CJL Molenaar, SJ van Rooijen, HJP Fokkenrood, RMH Roumen, L Janssen, GD Slooter. // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022. Issue 5. Art. No.: CD013259. DOI: 10.1002/14651858.CD013259.pub2.
6. Steffens D, Beckenkamp PR, Hancock M, et al. Preoperative exercise halves the postoperative complication rate in patients with lung cancer: a systematic review of the effect of exercise on complications, length of stay and quality of life in patients with cancer. Br J Sports Med. 2018;52(5):344. doi: 10.1136/bjsports-2017-098032
7. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. Ann Surg. 2008;248(2):189–198. doi: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a
8. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clin Nutr. 2005;24(3):466–477. doi: 10.1016/j.clnu.2005.02.002
9. Mayo NE, Feldman L, Scott S, et al. Impact of preoperative change in physical function on postoperative recovery: argument supporting prehabilitation for colorectal surgery. Surgery. 2011;150(3):505–514. doi: 10.1016/j.surg.2011.07.045

10. Захаренко А.А. Краткосрочная преабилитация у больных колоректальным раком - протокол рандомизированного клинического исследования / А. А. Захаренко, М. В. Завгородняя, А. А. Афанасьев, А. А. Потапчук // Колопроктология. 2023. Т. 22, № 2(84). – С. 70-78. – DOI 10.33878/2073-7556-2023-22-2-70-78. – EDN URKYDB.).