

УДК 616.348/351-006.6-091

Саркопения и распределение жировой ткани у пациентов с колоректальным раком

В.К. Лядов, В.Н. Егиев, А.П. Серяков, О.В. Кучерук,
Е.С. Дарда, А.З. Негардинов

ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздравсоцразвития РФ

Sarcopenia and fat tissue distribution in patients with colorectal cancer

V.K. Lyadov, V.N. Yegiyev, A.P. Seryakov, O.V. Kucheruk, Ye.S. Darda, A.Z. Negardinov

Federal State-Funded Institution «Medical-and-rehabilitation center» Ministry of Health and Social Development the Russian Federation

Цель исследования. Изучить показатели состава тела у оперированных пациентов с колоректальным раком. Установить наличие взаимосвязи между полученными параметрами и результатами лечения (летальность и количество послеоперационных осложнений).

Материал и методы. В исследование вошли данные 113 пациентов, оперированных в клинике хирургии ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздравсоцразвития РФ с февраля 2009 г. по ноябрь 2011 г. Всего было 66 женщин и 47 мужчин в возрасте от 30 до 87 лет. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 25 ± 4 кг/м². У 12 больных до операции было диагностировано ожирение, у 5 отмечался дефицит массы тела.

Параметры состава тела, включая количество скелетной мускулатуры, подкожной жировой клетчатки и висцерального жира, оценивали по одному аксиальному нативному КТ-изображению, полученному на уровне 3-го поясничного позвонка (L3) с помощью специализированного программного обеспечения. Саркопению определяли как состояние, при котором объем скелетной мускулатуры находится в диапазоне ниже 2 стандартных отклонений от средней величины данного показателя у здоровых взрослых людей. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Aim of investigation. To study parameters of body composition in operated patients with colorectal cancer. To assess interrelation between received data and treatment results (mortality and postoperative morbidity rate).

Material and methods. Original study included data of 113 patients, that were operated in surgical clinic of Federal State-Funded Institution «Medical-and-rehabilitation center» of Ministry of Health and Social Development the Russian Federation from February, 2009 to November, 2011. Overall there were 66 women and 47 men, aged 30 to 87 years. The mean *body mass index* (BMI) was 25 ± 4 kg/m². Obesity was diagnosed in 12 patients before operation, in 5 body weight deficit was found.

Body composition data, including amount of skeletal musculature, subcutaneous fat tissue and visceral fat, estimated at single axial native CT-image at the level of 3rd lumbar vertebra (L3) by specialized software. Sarcopenia was detected as a state at which the volume of skeletal musculature is at the range below 2 standard deviations from the mean level for healthy adults. Differences were considered as statistically significant at $p < 0,05$.

Results. Postoperative complications were revealed at 42% of patients, 2,5% of patients died. Sarcopenia was diagnosed in 43% of cases, including for all died

Лядов Владимир Константинович — кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения хирургии Лечебно-реабилитационного центра Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: vlyadov@gmail.com; 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3, Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития РФ

Lyadov Vladimir K. — MD, Surgeon, Department of Surgery, Medical-and-rehabilitation Center of the Ministry of Health Care and Social Development of the Russian Federation. 125367, Moscow, Ivankovskoye highway, 3, Treatment-and-rehabilitation Center Ministry of Health and Social Development the Russian Federation

Егиев Валерий Николаевич — профессор, доктор медицинских наук, главный хирург Лечебно-реабилитационного центра.

Серяков Александр Павлович — профессор, доктор медицинских наук, главный онколог Лечебно-реабилитационного центра

Результаты. Послеоперационные осложнения выявлены у 42% пациентов, смерть наступила у 2,5% больных. Саркопения диагностирована в 43% случаев, в том числе у всех погибших пациентов. Обнаружена статистически значимая зависимость между развитием осложнений или летального исхода и наличием саркопии до операции. Установлено, что при одинаковом ИМТ количество скелетной мускулатуры и висцерального жира значительно выше у мужчин, подкожная клетчатка, напротив, более развита у женщин.

Выводы. Саркопения встречается у 43% пациентов с колоректальным раком, ее наличие коррелирует с неблагоприятными исходами лечения. Дальнейшее изучение состава тела у онкологических больных позволит выявить группу лиц с высокой вероятностью послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: саркопения, висцеральный жир, подкожный жир, колоректальный рак, состав тела.

patients. Statistically significant correlation between development of morbidity or death and preoperative presence of sarcopenia was found. It was found, that at identical BMI the quantity of skeletal musculature and visceral fat is significantly higher in males, subcutaneous fat tissue, on the contrary, is more developed in females.

Conclusions. Sarcopenia is present in 43% of patients with colorectal cancer, its presence correlates with failure of treatment. The further studying of body composition at oncologic patients allows to reveal the group of patients with high probability of postoperative complications.

Key words: sarcopenia, visceral fat, subcutaneous fat, colorectal cancer, body composition.

Колоректальный рак занимает в Российской Федерации третье место по заболеваемости и летальности среди злокачественных новообразований, уступая по последнему показателю лишь опухолям легкого и желудка [1]. В последние годы применение агрессивного комбинированного подхода к лечению позволило значительно улучшить 5-летнюю выживаемость пациентов, которая в настоящее время составляет от 10 до 80% в зависимости от стадии заболевания [7].

В то же время летальность и количество осложнений после хирургических вмешательств, особенно на поздних стадиях опухолевого процесса, достигают 6 и 40% соответственно [2]. Следует помнить, что такие тяжелые осложнения, как, например, несостоятельность толстокишечного соустья, не только повышают вероятность летального исхода операции, но и значительно затрудняют проведение дальнейшей комбинированной терапии и ухудшают отдаленный лечебный прогноз [7].

Этим обусловлена необходимость поиска факторов, позволяющих предвидеть как отдаленные результаты лечения в целом, так и риск развития тяжелых осложнений либо летальных исходов на каждом из этапов терапии. Одним из актуальных путей решения данной задачи является определение клинико-лабораторных параметров, от которых может зависеть исход лечения. Отрицательными прогностическими факторами у онкологических больных считаются, в частности, низкий предоперационный уровень альбумина крови, тяжелые сопутствующие заболевания, ожирение либо, напротив, выраженное истощение, старческий возраст и ряд других [4, 6, 8, 9].

Установлено, что значительное истощение пула скелетной мускулатуры, или так называемая сар-

копения, является важным показателем, определяющим неблагоприятные исходы лечения, низкие качество и продолжительность жизни у пациентов с солидными опухолями, в том числе с колоректальным раком [11]. В этой связи нами предпринято ретроспективное исследование по оценке параметров состава тела у больных с резектабельными злокачественными образованиями ободочной и прямой кишки, оперированных в клинике хирургии ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздравсоцразвития РФ.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ базы данных, в которую вносятся результаты лечения онкологических больных. Критериями включения в исследование было проведенное на толстой кишке хирургическое вмешательство по поводу гистологически верифицированного рака, а также наличие в архиве результатов *компьютерной томографии* (КТ) брюшной полости, выполненной не позднее 1 мес перед операцией.

Изучены результаты лечения 113 больных, планово оперированных в клинике хирургии Лечебно-реабилитационного центра с февраля 2009 г. по ноябрь 2011 г. Основные демографические и клинические характеристики данной группы представлены в табл. 1. У 5 (4%) пациентов отмечался дефицит массы тела — *индекс массы тела* (ИМТ) <20 кг/м², у 12 (11%) было ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Анемию определяли при уровне гемоглобина крови <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин. Гипопроteinемии соответствовало содержание общего белка крови <65 г/л.

В качестве исходов лечения оценивали госпитальную летальность, количество послеопераци-

онных осложнений, длительность послеоперационного койко-дня. Отдельно учитывали число тяжелых осложнений, потребовавших повторных хирургических вмешательств либо пребывания в отделении интенсивной терапии, и прочих (легких), не потребовавших инвазивных вмешательств, однако задержавших выписку из стационара.

Параметры состава тела, включая количество скелетной мускулатуры, подкожной жировой клетчатки и висцерального жира, оценивали по одному аксиальному нативному КТ-изображению, полученному на уровне 3-го поясничного позвонка (L3). Единицей измерения индекса скелетной мускулатуры и подкожного жира служило отношение площади указанной ткани на уровне L3 (см^2) к квадрату роста пациента ($\text{см}^2/\text{м}^2$). О выраженности висцерального ожирения судили по абсолютному показателю площади жировой ткани, расположенной на уровне L3 в пределах брюшной полости (см^2).

Саркопению определяли как состояние, при котором объем скелетной мускулатуры обследуемого находится в диапазоне ниже 2 стандартных отклонений (ст. откл.) от средней величины данного показателя у здоровых взрослых людей [3]. Пороговыми КТ-значениями индекса скелетной мускулатуры на уровне L3, ниже которых состояние расценивали как саркопению, считали $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин [11].

Расчеты выполняли с помощью программного обеспечения Slice-O-matic 4.3, версия 10 (Tomovision, Монреаль, Канада). Статистический анализ проводили с помощью пакета программ SPSS v.13.0. Для выявления взаимосвязи бинарных показателей использовали критерий независимости χ -квадрат. При сравнении средних использовали t -критерий Стьюдента для неза-

висимых выборок и непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Послеоперационная летальность в исследуемой группе отмечена у 3 (2,5%) пациентов. Все летальные исходы развились у больных со стенозирующим раком кишки и нерезектабельными метастазами в печень. Операции в таких случаях выполняли в связи с наличием кишечной непроходимости либо высоким риском ее развития на фоне планируемой химиотерапии. Причиной летальных исходов стали прогрессирование основного заболевания (1), несостоятельность илеотрансверзоанастомоза (1), перфорация острой язвы двенадцатиперстной кишки на 1-е сутки после операции и последующая несостоятельность толстокишечного анастомоза (1).

Осложнения развились у 47 (42%) пациентов, в том числе тяжелые у 25 (22%), более легкие у 22 (20%). Несостоятельность межкишечного анастомоза как наиболее грозное осложнение, выявлена у 11 человек (10%). В остальных случаях имели место внутрибрюшные кровотечения, послеоперационная спаечная кишечная непроходимость, эвентрация, несостоятельность швов мочеоточника. Среди легких осложнений наиболее часто встречались раневые осложнения (серомы, гематомы, нагноение раны) и лимфорей.

Продолжительность послеоперационного койко-дня составила в среднем по группе $13,7 \pm 10,7$ сут (от 4 до 69, медиана 10 сут). В группе с осложненным течением послеоперационного периода эти показатели составили $20,3 \pm 13,4$ сут (от 4 до 69, медиана 15), при отсутствии осложнений $9,0 \pm 3,9$ сут (от 4 до 23, медиана 8), $p < 0,001$.

Таблица 1

Основные характеристики исследуемой группы

Показатель	Значение
Количество пациентов	113
Средний возраст, лет $\pm$ ст. откл. (мин.—макс.)	63 ± 12 (30–87)
Распределение по полу, м/ж, %	42/58
Средний ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2 \pm$ ст. откл. (мин.—макс.)	25 ± 4 (13–44)
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$: $< 20/20$ – $24,9/25$ – $29,9/30$ – $39,9/40$ и более, %	4/45/39/11/1
Диагноз: рак прямой кишки/ободочной кишки, %	39/61
Стадия по 6 редакции классификации UICC, I/II/III/IV, %	2,5/32,0/33,5/32,0
Сопутствующие заболевания, %:	71
сердечно-сосудистой системы	50
органов дыхания	11
сахарный диабет	12
анемия перед операцией	65
гипопротеинемия перед операцией	5

Таблица 2

Показатели состава тела в исследуемой группе больных*

Показатель	L3-индекс, см ² /м ² (ср. ± ст. откл.)		Площадь висцерального жира, см ² (ср. ± ст. откл.)	Саркопения, %	ИМТ, кг/м ²
	скелетной мускулатуры	подкожной жировой клетчатки			
Пол (n):					
м (47)	54±10	55±38	178±108	51	25±3
ж (66)	43±10	87±55	137±75	38	25±5
Стадия процесса (м/ж):					
I–II (16/23)	54±10/45±10	52±37/95±67	153±118/ 172±72	38/35	24±3/26±6
III (13/25)	55±10/41±8	71±54/74±40	188±113/ 112±66	38/36	26±3/25±6
IV (18/18)	52±9/42±13	45±19/94±57	192±96/ 128±79	74/50	24±3/25±5
Осложнения (м/ж):					
есть (20/27)	51±10/40±9	43±36/71±44	140±83/129±71	65/48	23±2/24±5
нет (27/39)	55±9/44±11	64±38/97±60	203±115/143±78	41/31	26±3/26±5
Тяжелые осложнения:					
есть (14/11)	51±10/38±11	37±20/64±20	143±97/115±78	71/64	23±2/25±6
нет (33/55)	54±9/43±10	62±41/91±57	192±110/142±75	42/33	25±3/25±5

*Различия между показателями, выделенными жирным шрифтом, значимы (p<0,05).

Результаты исследования состава тела представлены в табл. 2. Саркопения выявлена у 43% пациентов, в том числе у 3 умерших. Анализ с использованием метода χ -квадрата показал, что наличие саркопии оказывает влияние на летальность в послеоперационном периоде (p<0,05).

При сопоставлении средних параметров состава тела с помощью критериев Стьюдента (при анализе половых различий) и Манна–Уитни (при сравнении по стадиям и в зависимости от наличия осложнений) выявлено, что значения индекса скелетной мускулатуры и площади висцерального жира выше у мужчин, у женщин, напротив, значимо выше средний индекс подкожной жировой клетчатки (рис. 1 и 2). Половых различий по ИМТ, а также

зависимости ИМТ от стадии ракового процесса не найдено. У больных с осложненным послеоперационным периодом показатель ИМТ был значимо ниже, чем у пациентов с гладким течением.

Результаты нашего исследования отличаются от данных M.G. House и соавт. [5], установивших, что показатель ИМТ >30 кг/м² повышает риск развития раневых осложнений у больных, перенесших панкреато-дуоденальную резекцию. В то же время L.A. Nealy и соавт. [4] в ретроспективном исследовании, включившем данные 414 пациентов с колоректальным раком, продемонстрировали более высокую вероятность тяжелых осложнений, сепсиса и смерти у больных с дефицитом массы тела.

При анализе корреляции между наличием у больного саркопии и развитием осложне-



Рис. 1. Больная с ИМТ 23 кг/м²:
1 — подкожная жировая клетчатка, 2 (светлые участки) — висцеральный жир



Рис. 2. Больной с ИМТ 25 кг/м²:
1 — подкожная жировая клетчатка, 2 (светлые участки) — висцеральный жир

ний методом χ -квадрата обнаружена взаимосвязь между названными показателями ($p=0,049$). Соотношение риска возникновения осложнений в послеоперационном периоде при наличии саркопении составляет 2,51, т. е. у больных с саркопенией в 2,5 раза выше возможность осложненного послеоперационного периода. Аналогичная взаимосвязь выявлена и в отношении развития тяжелых осложнений ($p=0,012$), а также между наличием у больного IV (метастатической) стадии рака и саркопении ($p=0,017$). Взаимосвязь между полом пациента и саркопенией отсутствовала ($p=0,12$).

Таким образом, полученные результаты подтверждают мнение специалистов группы V.E. Baracos из Университета Альберты (Канада) о неблагоприятном влиянии истощения скелетной мускулатуры на ряд важнейших онкологических показателей. Так, было выявлено, что саркопения у больных с колоректальным раком значительно повышает риск развития дозолимитирующих токсических реакций при проведении химиотерапии на основе 5-фторурацила [10]. Более того, общая выживаемость у пациентов с саркопенией, особенно при ее сочетании с избыточной массой тела, была ниже данного показателя у больных без саркопении практически в 2 раза [11].

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой распространенности изменений состава тела, в том числе саркопении, у оперированных пациентов с колоректальным раком, а также о их возможной роли в прогнозировании исходов лечения. В то же время определение истинного прогностического значения изменений состава тела у больных с колоректальным раком требует, несомненно, проведения многофакторного статистического анализа на большой выборке пациентов. Немаловажным при планировании исследований в этой области является также учет динамики показателей состава тела.

В целом применение компьютерной томографии для оценки состава тела у больных с колоректальным раком представляется оптимальным способом оценки данных параметров, поскольку такое исследование является на сегодняшний день неотъемлемым элементом как предоперационного обследования пациентов, так и их последующего наблюдения.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 3 (прил. 1). — С. 1–158.
1. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2007 // Vestn. RONC im N.N. Blokhina of the Russian Academy of Medical Science. — 2009. — Vol. 20, N 3 (enc. 1). — P. 1–158.
2. Alves A., Panis Y., Mathieu P. et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery // Arch. Surg. — 2005. — Vol. 140. — P. 278–283.
3. Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico // Am. J. Epidemiol. — 1998. — Vol. 147, N 8. — P. 755–763.
4. Healy L.A., Ryan A.M., Sutton E. et al. Impact of obesity on surgical and oncological outcomes in the management of colorectal cancer // Int. J. Colorectal Dis. — 2010. — Vol. 25. — P. 1293–1299.
5. House M.G., Fong Y., Arnaoutakis D.J. et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution // J. Gastrointest. Surg. — 2008. — Vol. 12. — P. 270–278.
6. Kirchoff P., Dincler S., Buchmann P. A multivariate analysis of potential risk factors for intra- and postoperative complications in 1316 elective laparoscopic colorectal procedures // Ann. Surg. — 2008. — Vol. 248, N 2. — P. 259–265.
7. Kube R., Gastinger I., Mroczkowski P. et al. The care of patients with colon cancer // Dtsch. Arztebl. Int. — 2011. — Vol. 108, N 4. — P. 41–46.
8. Longo W.E., Virgo K.S., Johnson F.E. et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer // Dis. Colon Rectum. — 2000. — Vol. 43, N 1. — P. 83–91.
9. Ozhathil D.K., Li Y., Smith J.K. et al. Colectomy performance improvement within NSQIP 2005–2008 // J. Surg. Res. — 2011. — Vol. 171, N 1. — P. 9–13 (epub 2011 Jul 23).
10. Prado C.M.M., Baracos V.E., McCargar L.J. et al. Body composition as an independent determinant of 5-Fluorouracil-based chemotherapy toxicity // Clin. Cancer Res. — 2007. — Vol. 13, N 11. — P. 3264–3268.
11. Prado C.M.M., Lieffers J.R., McCargar L.J. et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study // Lancet Oncol. — 2008. — Vol. 9. — P. 629–635.